

Pulsos o megadosis de esteroides: ¿cuándo están indicados? (Pulses or megadosis of steroids: when are they indicated?)

Jorge Luis Velez¹ ✉, Fernando Martinez A. MD²

¹ Facultad de Ciencias Médicas, Servicio de Medicina Crítica – Hospital Pablo Arturo Suárez Quito – Ecuador.

² Medicina Crítica – Pontificia, Universidad Católica del Ecuador Quito – Ecuador.

Recibido: 5 de Mayo del 2019.

Aceptado: 2 de Octubre del 2019.

Publicado online: 30 de Octubre del 2019.

[REVISIÓN]

PII: S2477-9369(19)0802-R

Resumen (español)

Cada vez es más frecuente el ingreso de pacientes a las unidades de cuidado intensivo con enfermedades reumatológicas y autoinmunes descompensadas y con compromiso vital inminente. Además de soportar los fallos orgánicos que amenazan la vida de éstos pacientes, se debe procurar controlar y frenar la catástrofe orgánica establecida, para ello los esteroides son fármacos de primera línea, solos o en conjunto con otros medicamentos inmunomoduladores/inmunosupresores. Sin embargo, ¿cuándo recurrir a los esteroides a dosis convencionales por vía oral/intravenosa o cuándo administrar pulsos (megadosis)? En ésta revisión trataremos de contestar ésta pregunta con la mejor evidencia disponible y entregar una herramienta que permita la toma de decisiones a los médicos que atienden a éstos pacientes.

Palabras clave (español)

Esteroides, reumatología, vasculitis.

Fuente: DECS-BIREME

Abstract (english)

Increasingly, patients with decompensated rheumatologic and autoimmune diseases and with imminent vital commitment to intensive care units are more frequent, in addition to supporting the organic failures that threaten the lives of these patients, care must be taken to control and stop the catastrophe established organic, for this the steroids are first-line drugs, alone, or in conjunction with other immunomodulatory / immunosuppressive drugs. However, when resorting to steroids at conventional doses orally / intravenously or when administering pulses (megadoses)? In this review, we will try to answer this question with the best available evidence and try to deliver a decision-making tool for the physicians who care for these patients

Keywords (english)

Steroids, rheumatology, vasculitis.

Source: MeSH-NLH

Contexto Histórico

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, esto atribuible 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, sin embargo, hubo al poco tiempo decepción dados sus innumerables efectos secundarios. En 1950, Hench, Kendall, Slocumb y Polley recibieron el premio Nobel de Medicina por este magno descubrimiento.

De lo narrado en adelante, los glucocorticoides han sido un pilar farmacológico y tal vez una panacea médica, dada su indudable utilidad en enfermedades autoinmunes y otras, por ejemplo, en el manejo de la insuficiencia suprarrenal del enfermo crítico (antes insuficiencia suprarrenal relativa), su vía de administración va desde la oral hasta la intravenosa en infusión continua o dosis de carga (pulsos).

En este trabajo nos enfocaremos en el uso de pulsos, estrategia iniciada de forma paralela al nacimiento de los trasplantes renales en la década de los 60 del siglo pasado, en donde, estas megadosis fueron usadas para tratar los rechazos y ahora su indicación son los trastornos autoinmunes considerados emergencias reumatológicas.

Introducción

En el contexto de las enfermedades autoinmunes existen situaciones críticas que requieren tratamiento urgente y agresivo. Este escenario se reserva para situaciones agudas que comprometen la vida del individuo o la función de algún órgano, por ejemplo, la hemorragia pulmonar de origen autoinmune, la glomerulonefritis rápidamente progresiva o la anemia hemolítica autoinmune grave en pacientes con lupus eritematoso o vasculitis sistémica.

Los glucocorticoides son fármacos relevantes con propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras. Dichas propiedades son atribuidas a tres efectos distintos: genómicos, no genómicos específicos y no genómicos inespecíficos (1).

Los mecanismos genómicos son los más estudiados y mejor entendidos. Al ser sustancias lipofílicas, atraviesan fácilmente la membrana celular y se unen a receptores citosólicos, éste complejo glucocorticoide-receptor es traslocado al núcleo y se une a sitios específicos de ADN donde se inicia o inhibe la transcripción de genes; de esta manera ocurre la síntesis de proteínas (1).

Los efectos no genómicos no son genéticos, se observan segundos después de la administración de grandes dosis de glucocorticoides (pulsos) (2). Los pulsos de metilprednisolona actúan inhibiendo el ingreso de calcio y sodio a través de la membrana celular (2); así interfieren con la activación de los linfocitos. Tradicionalmente se han utilizado dosis de 40 mg/m²/día (1 mg/Kg/día) de prednisona o 30 mg/kg/dosis de metilprednisolona en niños, o dosis "estandarizadas" máximo de 1 gramo, conocidas como "pulsos de metilprednisolona" (3-4); gracias a ello, conocemos de sus propiedades inmunosupresoras.

Las dosis elevadas de esteroides por vía endovenosa difieren de las dosis orales en calidad y en cantidad. Los máximos efectos de supresión de los linfocitos en cultivos mixtos se alcanzan con concentraciones de 1 a 10 mg/mL de metilprednisolona; a las dos horas de administrar 1 gramo de metilprednisolona en el adulto (5).

Mecanismos de acción

Los efectos clínicos inmunosupresores observados cuando se administran dosis altas de glucocorticoides por vía intravenosa ocurren demasiado rápido para ser explicados solamente por el mecanismo de acción clásico (genómico). La evidencia sugiere que los altos niveles in vivo de esteroides obtenido por terapia de pulsos tienen efectos farmacológicos cualitativamente diferentes que los producidos en dosis más bajas. Dosis altas de inhiben la acción del factor de transcripción nuclear kappa Beta (transrepresión) sólo por las concentraciones obtenidas dentro de la célula por las dosis más altas orales o intravenosas (6).

Se han postulado 3 efectos de los glucocorticoides en las células resultantes de diferentes concentraciones: (a) bajas concentraciones median los efectos vía genómica; (b) concentraciones medias se unen también a receptores de la superficie celular que activan la transmisión de señal de membrana para eventos intracelulares genómicos y no

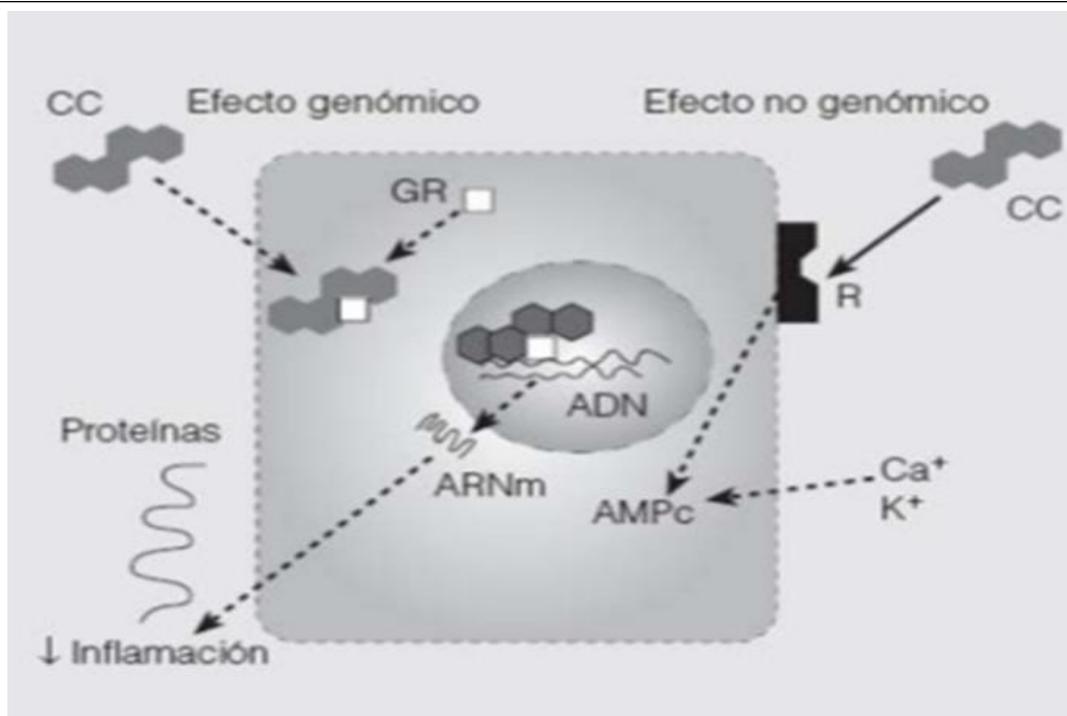


Figura 1. Esquema de los mecanismos genómicos y no genómicos de los esteroides, notese la ubicación del receptor intracelular para el mecanismo genómico y el receptor superficial para el mecanismo no genómico. (Modificado de Oscanoa T. <https://es.slideshare.net/DiegoAraya2/farmaco-42-broncodilatadores-dr-oscanoa-2012a>)

genómicos; y (c) concentraciones muy altas se disuelven en la membrana de la célula dando como resultado una mayor estabilidad de la membrana y una función celular no genómica reducida (6).

Una sola dosis alta de glucocorticoides tiene un fuerte efecto debido a la saturación del 100% de los receptores citosólicos; sin embargo, el efecto duraría sólo por un corto período de tiempo porque la ocupación del receptor vuelve rápidamente al valor original a menos que se administre una nueva dosis (7); por lo tanto, una sola dosis alta es poco probable que tenga un efecto sostenido.

En general, parece que los efectos de los pulsos incluyen la regulación a la baja de la activación de la respuesta inmune y de la producción de citoquinas proinflamatorias, llevando a la expresión reducida de moléculas de adhesión (ICAM – VCAM) y movimiento reducido de neutrófilos a los sitios de inflamación. Estos efectos son cualitativamente similares a aquellos vistos con terapia anti-factor de necrosis tumoral-alfa (anti TNF alfa) (8).

A continuación detallamos el mecanismo de acción tanto genómico como no genómico de los esteroides (Figura 1).

Acciones genómicas de los glucocorticoides

Las acciones genómicas clásicas de los glucocorticoides están mediadas por el receptor intracelular de glucocorticoides (GR). En ausencia de hormonas, el GR reside predominantemente en el citoplasma de las células como parte de un gran complejo de múltiples proteínas que incluye proteínas chaperonas (hsp90, hsp70 y p23) e inmunofilinas (FKBP51 y FKBP52) (9). El complejo de múltiples proteínas mantiene el GR en una conformación que favorece la unión de ligandos de alta afinidad (10). Al unirse al ligando, el GR experimenta un cambio conformacional, lo que resulta en la disociación del complejo multiproteico. Esto conduce a una reorganización estructural del GR que expone las 2 señales de localización nuclear, y el GR unido al ligando se transloca rápidamente en el núcleo a través de los poros nucleares. Una vez dentro del núcleo, el GR se une directamente a los elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE) y estimula la expresión del gen objetivo.

La expresión génica inducida por glucocorticoides es con frecuencia específica del tipo de célula y solo una pequeña proporción de genes se activan comúnmente entre diferentes tejidos (11). Se

ha demostrado que la activación del gen diana específico del tejido por los glucocorticoides depende de la accesibilidad al sitio de unión al GR, que a su vez está determinado por la metilación del ADN y las estructuras de cromatina de orden superior, como los bucles de cromatina de largo alcance. Por lo tanto, la activación del gen objetivo puede determinarse por el paso de cromatina específica, que influye en la unión de los GR a los elementos de ADN afines (12-13).

Este complejo inhibe la expresión de genes involucrados en la respuesta inflamatoria, reduce las moléculas de adhesión intracelular, e interfiere con la función de los leucocitos, fibroblastos, células endoteliales, etc, pero también estimula la expresión de genes relacionados con los efectos adversos de los glucocorticoides (14-15). Estudios sugieren que este efecto puede estar potencialmente saturado, ya que no hay evidencia de un aumento notorio de la modulación de la transcripción génica con dosis superiores a 30 mg de prednisona o equivalente. El efecto de esta vía requiere al menos 30 minutos para comenzar, y al menos 4-6 horas para alcanzar el efecto completo. Es importante resaltar que el efecto mencionado puede desencadenarse con dosis inferiores a 30 mg de prednisona o similar (9). Una singularidad de este camino es que el receptor citoplasmático se expresa en todas las células del cuerpo lo que explica la variedad de efectos adversos de los glucocorticoides que afectan a casi todos los tejidos y sistemas (14-15).

Acciones no genómicas de los glucocorticoides

Las acciones rápidas o no genómicas están mediadas por interacciones fisicoquímicas con el GR citosólico o el GR unido a membrana, no requieren síntesis de proteínas, y se producen en cuestión de segundos a minutos desde la activación del GR (16). Creciente evidencia sugiere que las funciones rápidas no genómicas del GR utilizan la actividad de varias quinasas, como la fosfoinositida 3-quinasa, AKT y las proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPK) (17). La unión de glucocorticoides al GR no solo activa el receptor, sino que también libera proteínas accesorias que participan en cascadas de señalización secundarias. Por ejemplo, cuando se libera del complejo inactivo de la proteína del GR, c-Src activa las cascadas de señalización que inhiben la actividad de la

fosfolipasa A2, fosforila la anexina 1 y perjudica la liberación de ácido araquidónico (18-19). En los timocitos, el GR activado se transloca a mitocondrias y regula la apoptosis (20). Además se ha informado que el GR se localiza en caveolas (invaginaciones de la membrana plasmática) y la activación mediada por glucocorticoides de este GR asociado a la membrana regula la comunicación intercelular de la unión gap y la proliferación de células progenitoras neurales (21-22). Por lo tanto, la señalización rápida no genómica del GR agrega mayor complejidad y diversidad a las acciones biológicas dependientes de glucocorticoides.

Se cree que la vía no genómica se activa por dosis mayores de 100 mg de prednisona o su equivalente. El inicio del efecto es más rápido (segundos a minutos). Esta vía es especialmente sensible a metilprednisolona (MTP) y dexametasona (DXM), que tienen un efecto antiinflamatorio hasta cinco veces más poderoso que a través de la vía genómica para los mismos compuestos. Esta respalda el uso de estos medicamentos en forma de administración de pulso, lo que significa el uso de dosis altas por cortos períodos de tiempo, particularmente para episodios severos o resistentes de enfermedades autoinmunes (23-24).

Pulsos de glucocorticoides en el paciente crítico

Las dosis altas de corticoides intravenosos han llegado a ser utilizados en una variedad de condiciones. Un estudio Latinoamericano de cohorte retrospectivo multicéntrico que incluyó 164 pacientes que recibieron pulsos de metilprednisolona en tres hospitales diferentes en Uruguay observó que las indicaciones más frecuentes fueron las neuroinmunes y autoinmunes sistémicas (25) (Tabla 1)

La dosis media para lograr una respuesta completa fue de 3.2 g (DE: 1.5); la dosis media en aquellos pacientes con efectos adversos fue de 3.4 g (DE 1.5) y la dosis mediana para aquellos que no experimentaron efectos adversos fue de 3.3 g (DE: 1.3) ($p > 0.05$). Los efectos adversos más frecuentes fueron infecciosos (22/164, 13.4%). Se encontró que los diabéticos tienen la mayor incidencia de efectos adversos (13/16, 81%) en comparación con los no diabéticos, $p < 0.05$ (25).

Tabla 1. . Indicaciones más frecuentes de pulsos de esteroides. Modificado de Danza A y cols (25).

INDICACIÓN	NÚMERO DE PACIENTES (n: 164)	PORCENTAJE %
Enfermedades neuroinmunes	92	56.1
Enfermedades autoinmunes sistémicas	29	17.5
Enfermedades hematológicas	15	9.1
Enfermedades nefrológicas	12	7.3
Otras indicaciones	16	9,9

La administración de pulsos de glucocorticoides se reserva para la enfermedad activa con compromiso vital, el fallo de otras terapéuticas y la reactivación de la enfermedad tratada con corticoides orales, indicaciones que se discuten a continuación.

Hemorragia alveolar difusa

Históricamente, se ha sugerido que los corticoides en dosis altas son la terapia principal para la Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) para neutralizar el insulto inflamatorio que se considera una causa subyacente de la hemorragia (26), las estrategias de tratamiento varían ampliamente y el beneficio de las dosis altas de corticoides en pacientes con HAD críticamente enfermos sigue sin definirse (26-27). Metcalf y colaboradores (28), por primera vez informaron retrospectivamente varias dosis de esteroides y sus resultados en HAD (n= 63), y encontraron una mejor supervivencia en pacientes que recibieron >30 mg/día de metilprednisolona en comparación con ningún esteroide. Otro estudio de Rathi y colaboradores (29), estudiaron retrospectivamente a 37 pacientes con HAD con dosis variables de esteroides, pero a la inversa no encontraron diferencias significativas en la supervivencia entre los grupos de dosificación de esteroides.

Anemia hemolítica autoinmune

Los mecanismos fisiopatológicos de la anemia hemolítica autoinmune (AHA) incluyen una serie de pasos complejos que implican múltiples interacciones inmunológicas. Los corticoesteroides continúan siendo la primera línea de tratamiento contra anemia hemolítica autoinmune primaria por anticuerpos

calientes; aunque su uso se basa en la experiencia más que en estudios clínicos sólidos. De hecho, existe poca información publicada sobre su efectividad (4-5). Por lo general se prescribe prednisona, a dosis inicial de 1.0-1.5 mg/kg/día de una a tres semanas hasta alcanzar concentraciones de hemoglobina superiores a 10 g/dL, en caso de cumplimiento deficiente de la administración oral, se utiliza metilprednisolona intravenosa (0,8-1,6 mg / kg / día); en casos graves, se puede indicar una dosis inicial más alta, es decir, metilprednisolona intravenosa 1–2 mg / kg cada 6–8 horas durante 1–3 días (4-27). La terapia con dosis de corticosteroides para la AHA se ha descrito esencialmente como informes de casos (28). Se espera que la terapia de primera línea con corticosteroides proporcione una respuesta en 70 a 85% de los pacientes; sin embargo, sólo 1 de cada 3 casos permanece en remisión a largo plazo una vez que se suspende el medicamento, otro 50% requiere dosis de mantenimiento y aproximadamente 20-30% necesita terapias adicionales de segunda línea. No se sabe cuántos pacientes adultos se curan sólo con esteroides, pero se estima que esto ocurre en menos del 20%.

Vasculitis.

Los pulsos de metilprednisolona en dosis altas fueron uno de los principales tratamientos para las vasculitis (AAV) asociadas a autoanticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA) (30). La justificación de pulsos de metilprednisolona se relacionó con sus rápidos efectos antiinflamatorios y contribuir a una rápida reducción de las células plasmáticas productoras de ANCA (30). El único estudio aleatorio de pulsos de metilprednisolona (1000 mg por pulso por 3 pulsos) fue en el contexto del ensayo MEPEX, donde se comparó con la

plasmaféresis como terapia complementaria a los corticosteroides orales y la ciclofosfamida oral (31). En ese ensayo, los pulsos de metilprednisolona fueron menos eficaces que la plasmaféresis para preservar la función renal. En otro estudio retrospectivo, cuyo objetivo fue analizar los efectos de las dosis altas de pulsos de metilprednisolona en pacientes chinos con AAV con lesión renal grave, así como conocer los factores que pueden afectar los efectos de los pulsos de metilprednisolona. Los resultados mostraron que la terapia con metilprednisolona intravenosa de 500 mg/d durante 3 días podría mejorar el resultado a largo plazo, en términos de independencia de diálisis en una mediana de seguimiento de 31 meses en estos pacientes. Además, no hubo diferencia en la mortalidad ($p=0.056$) y eventos adversos entre grupos (32).

Lupus eritematoso sistémico.

El Lupus Eritematoso Sistémico es la enfermedad autoinmune humana prototípica, es un caleidoscopio de autorreactividades, con indicaciones claras tanto de una base genética como ambiental. De hecho, es una enfermedad que puede manifestarse en prácticamente todos los tejidos y órganos. Una de las principales causas de morbimortalidad en el lupus sigue siendo la nefritis por lupus y ha habido un esfuerzo y estímulo significativos para comprender la patogénesis, la clasificación histológica renal y el uso de protocolos terapéuticos para inducir y mantener la remisión de la nefritis lúpica. Los pulsos de metilprednisolona siguen siendo el protocolo estándar para el tratamiento de la nefritis lúpica durante décadas sólo o administrados en conjunto con otros inmunosupresores como el micofenolato mofetilo o azatioprina (utilizados para el control de la nefritis lúpica en estadios avanzados III-IV). La posibilidad de administrar corticosteroides en dosis altas por vía intravenosa se desarrolló bajo la evidencia de prevenir la insuficiencia renal en pacientes con rechazo de aloinjerto (5). Esto condujo a un estudio en el que los pulsos de metilprednisolona intravenosa (30 mg / kg de peso corporal / día, no superior a 1 g / día) se administró a siete pacientes con nefritis lúpica en un esfuerzo por abrogar el deterioro agudo de la función renal (31). En cuanto a la eficacia en pacientes con nefritis lúpica, administrar pulsos de metilprednisolona (31), puede mejorar el pronóstico a largo plazo, sin mayor incidencia de efectos adversos. Las dosis de metilprednisolona que deben utilizarse, no están definidas, datos recientes sugieren que dosis inferiores

a 1.000 mg/día son igual de efectivas en brotes graves de lupus con una menor frecuencia de infecciones asociadas (34).

A continuación presentamos una tabla con diversas situaciones clínicas que tienen indicación de uso de pulsos de esteroides. (Tabla 2).

¿Qué dosis se recomienda basada en la evidencia?

Hasta el momento no existe un consenso claro con respecto a las dosis y tiempo de administración de los glucocorticoides (31). No hay ningún estudio concluyente que compare diferentes dosis de glucocorticoides y menos en la variedad de patologías utilizadas. Hallazgos no tan recientes sugieren que 30 mg por día de prednisona proporciona beneficios terapéuticos similares a los del plan clásico de 1 mg / kg / día, con menos efectos adversos (40). Existen dudas similares con respecto al uso de metilprednisolona (MTP); la dosis en la cual la relación riesgo-beneficio es óptima aún se desconoce (40-41). Las recomendaciones y guías sugieren planes de MTP que varía de 125-250 mg / día durante 3 días, hasta 5 g a una tasa de 1 g por día. Por otro lado, hay informes que sugieren que la administración de pulsos MTP de más de 1.5 g podría ser igualmente eficaz pero con mayor riesgo de infecciones, incluso infecciones graves (41-42). Además los tres pulsos, más que tener un sustento científico coherente, podría basarse en el simbolismo de "totalidad". Lo cierto es que la experiencia clínica muestra en forma reiterada que no hay base para usar un número determinado de pulsos (43).

Por lo tanto, la dosis de 1 mg / kg / día de prednisona, así como pulsos MTP de 1 g por día durante 3-5 días son básicamente empíricos, sin ninguna base de evidencia sólida hasta el momento, pero con uso difundido a nivel global.

Antes de la administración de altas dosis de esteroides se debería solicitar una analítica inicial con determinación de glicemia, perfil lipídico y hepático, niveles de creatinfosfocinasa (CPK), hormonas tiroideas y un hemograma completo.

Tabla 2. Indicaciones para el tratamiento con pulsos de corticoides.

Sistema	Indicación frecuente	Indicación poco frecuente
Enfermedades musculoesqueléticas	Artritis Reumatoide. Artritis reumatoide juvenil (1).	Artritis psoriásica. Espondilitis anquilosante (1)
Enfermedades vasculares del colágeno.-	Lupus eritematoso sistémico. Dermatomiositis sistémica (polimiositis) (33). Formas severas de vasculitis (32)	Esclerosis sistémica. Enfermedad de Kawasaki. Púrpura de Schönlein de Henoch (30)
Enfermedades renales	Síndrome nefrótico esteroide resistente. Nefritis lúpica. Glomerulonefritis crescentica. Vasculitis con nefritis activa. Rechazo agudo de aloinjerto (6-32)	Síndrome nefrótico esteroide sensible.
Enfermedades dermatológicas	Pénfigo vulgaris. Dermatitis bullosa herpetiforme. Psoriasis severa. Alopecia total (35)	Síndrome de Stevens-Johnson severo. Pioderma gangrenoso. Vitiligo con enfermedad rápidamente progresiva. Dermatitis exfoliativa (35)
Enfermedades oftalmológicas	Neuritis óptica. Uveítis en la esclerosis múltiple. Rechazo de aloinjerto corneal (36)	Neuropatía óptica traumática. enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada. Uveítis del segmento posterior en la enfermedad de Behçet (30)
Trastornos hematológicos	Anemia hemolítica adquirida (autoinmune). Púrpura trombocitopénica idiopática (4-27)	Anemia aplásica adquirida (4-27)
Enfermedades neurológicas	Encefalomielitis aguda diseminada. Exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple (37).	Miastenia gravis.
Enfermedades pulmonares	Hemorragia alveolar difusa (26)	
Enfermedades gastrointestinales.	Rechazo celular hepático agudo (38)	Colitis ulcerativa grave (35)
Enfermedades neoplásicas		Manejo paliativo de la leucemia aguda. Linfoma no Hodgkin (39)

Conclusión

El uso de pulsos de esteroides es una medida farmacológica efectiva, rápida y que es capaz de

controlar emergencias reumatológicas que comprometen la vida del paciente, su mecanismo no genómico definitivamente es quién determina éste comportamiento, pero también no está exento de efectos secundarios graves como: la miopatía, la

intolerancia a la glucosa, los trastornos psiquiátricos y el aumento de la susceptibilidad a las infecciones. En ésta revisión se ha tratado de esclarecer en que situaciones deben ser indicados, sin embargo queda

claro que su uso debe ser determinado por el criterio clínico del médico, después de un análisis riesgo – beneficio.

Referencias

- Buttgereit F, Brand MD, Burmester GR. Equivalent doses and relative drug potencies for non-genomic glucocorticoid effects: A novel glucocorticoid hierarchy. *Biochem Pharmacol.* 1999;58: 363-8. [[Google Scholar](#)]
- Buttgereit F, Wehling M, Burmester GR. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions: Steroid treatment of rheumatic diseases revisited. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 757-61. [[Google Scholar](#)]
- Buttgereit F, Da Silva JPA, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: Current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2002;61: 718-22. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Barrios V., Cortés J., McLean, K. Anemia Hemolítica por Anticuerpos Calientes: Reporte de Caso. *Revista Médico Científica.* 2010. 19 : 85-91. [[Google Scholar](#)]
- Hirschberg H, Pfeffer P, Hirschberg T, Randazzo B. Effects of methylprednisolone on the in vitro generation of human secondary cytotoxic lymphocytes. *Transplantation.* 1980; 29: 413-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Stahn C, Löwenberg M, Hommes DW, Buttgereit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. *Mol Cell Endocrinol.* 2007;275(1-2): 71-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Longui CA. Glucocorticoid therapy: minimizing side effects. *J Pediatr (Rio J).* 2007; 83(5 Suppl): S163-77. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Dietrich D, Gabay C. IL-36 has proinflammatory effects in skin but not in joints. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10: 639-40. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Grad I, Picard D. The glucocorticoid responses are shaped by molecular chaperones. *Mol Cell Endocrinol.* 2007; 275:2–12. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Pratt WB, Toft DO. Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones. *Endocr Rev.* 1997; 18:306–60. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Lamberts SW, Huizenga AT, de Lange P, de Jong FH, Koper JW. Clinical aspects of glucocorticoid sensitivity. *Steroids.* 1996; 61: 157–60. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- John S, Sabo PJ, Thurman RE, Sung MH, Biddie SC, Johnson TA, Hager GL, Stamatoyannopoulos JA. Chromatin accessibility pre-determines glucocorticoid receptor binding patterns. *Nat Genet.* 2011; 43: 264–8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Reddy TE, Gertz J, Crawford GE, Garabedian MJ, Myers RM. The hypersensitive glucocorticoid response specifically regulates period 1 and expression of circadian genes. *Mol Cell Biol.* 2012; 32:3756–67. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids– new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005; 353: 1711–1723. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Buttgereit F, Straub RH, Wheling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: An update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3408–3417. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Groeneweg FL, Karst H, de Kloet ER, Joels M. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors at the neuronal membrane, regulators of nongenomic corticosteroid signaling. *Mol Cell Endocrinol.* 2012; 350:299–309. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Samarasinghe RA, Wittchell SF, DeFranco DB. Cooperativity and complementarity: synergies in non-classical and classical glucocorticoid signaling. *Cell Cycle.* 2012; 11:2819–27. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Croxtall JD, Choudhury Q, Flower RJ. Glucocorticoids act within minutes to inhibit recruitment of signaling factors to activated EGF receptors through a receptor-dependent, transcription independent mechanism. *Br J Pharmacol.* 2000; 130:289–98. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Solito E, Mulla A, Morris JF, Christian HC, Flower RJ, Buckingham JC. Dexamethasone induces rapid serine-phosphorylation and membrane translocation of annexin 1 in a human folliculostellate cell line via a novel nongenomic mechanism involving the glucocorticoid receptor, protein kinase C, phosphatidylinositol 3-kinase, and mitogen-activated protein kinase. *Endocrinology.* 2003; 144:1164–74. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Boldizar F, Talaber G, Szabo M, Bartis D, Palinkas L, Nemeth P, Berki T. Emerging pathways of non-genomic glucocorticoid (GC) signalling in T cells. *Immunobiology.* 2010; 215: 521–526. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Matthews L, Berry A, Ohanian V, Ohanian J, Garside H, Ray D. Caveolin mediates rapid glucocorticoid effects and couples glucocorticoid action to the antiproliferative program. *Mol Endocrinol.* 2008; 22:1320–30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Samarasinghe RA, Di Maio R, Volonte D, Galbiati F, Lewis M, Romero G, DeFranco DB. Nongenomic glucocorticoid receptor action regulates gap junction intercellular communication and neural progenitor cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108:16657–62. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Lipworth BJ. Therapeutic implications of non-genomic glucocorticoid activity. *Lancet* 2000; 356: 87–89. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Matteson EL, Buttgereit F, Dejaco C, Dasgupta B. Glucocorticoids for management of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2016; 42: 75–90. [[Google Scholar](#)]
- Danza A, Borgia I, Narváez JI, et al. Intravenous pulses of methylprednisolone to treat flares of immune-mediated diseases: how much, how long? *Lupus.* 2018;27(7):1177-1184. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Buendía-Roldán I, Navarro C, Rojas-Serrano J. Hemorragia alveolar difusa: causas y desenlaces en un instituto de tercer nivel. *Reumatol Clin.* 2010;6(4):196-198. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- García SM, Svarch E, Bales ED. Aplasia medular. Actualización. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter.* 1999;15(2):79-90. [[Google Scholar](#)]
- Metcalf, J. P., Rennard, S. I., Reed, E. C., Haire, W. D., Sisson, J. H., Walter, T., & Robbins, R. A. Corticosteroids as

- adjunctive therapy for diffuse alveolar hemorrhage associated with bone marrow transplantation. *Am J Med*. 1994; 96(4), 327–334. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
29. Rathj, N. K., Tanner, A. R., Dinh, A., Dong, W., Feng, L., Ensor, J., ... Nates, J. L. . Low-, medium- and high-dose steroids with or without aminocaproic acid in adult hematopoietic SCT patients with diffuse alveolar hemorrhage. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 50(3), 420–426. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
30. Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa I, Erausquin Arruabarrena C. Tratamiento de las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA. *Reumatol Clin*. 2010;6(3):161-172. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
31. Illei GG, Iii HAA, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CH. Combination Therapy with Pulse Cyclophosphamide plus Pulse Methylprednisolone Improves Long-Term Renal Outcome without. *Ann Intern Med*. 2001; 135: 248-57. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
32. Ma Y, Han F, Chen L, et al. The impact of intravenous methylprednisolone pulses on renal survival in anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis with severe renal injury patients: A retrospective study. *BMC Nephrol*. 2017;18: 1-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
33. Van de Vlekkert J, Hoogendijk JE, de Haan RJ, et al. Oral dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in sub-acute onset myositis, a randomised clinical trial. *Neuromuscul Disord*. 2010; 20:382-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
34. Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, et al. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin*. 2013;9: 281-96. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
35. Gans L, Kligman E. Re-emergence of topical retinol in dermatology. *J Dermatolog Treat*. 2002;11: 47-52. [\[Google Scholar\]](#)
36. Philip R, Saran S, Gutch M, Agroyia P, Tyagi R, Gupta K. Pulse dexamethasone therapy versus pulse methylprednisolone therapy for treatment of Graves's ophthalmopathy. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17: 157. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
37. Ciccone A, Beretta S, Brusaferrri F, Galea I, Protti A, Spreafico C. Corticosteroids for the long-term treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 23. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
38. Sgourakis G, Radtke A, Fouzas I, et al. Corticosteroid-free immunosuppression in liver transplantation: A meta-analysis and meta-regression of outcomes. *Transpl Int*. 2009; 22: 892-905. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
39. Barton S, Hawkes EA, Cunningham D, et al. Rituximab, gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone (R-GEM-P) is an effective regimen in relapsed diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol*. 2015; 94: 219-226. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
40. Franchin G, Diamond B. Pulse steroids: How much is enough? *Autoimmun Rev* 2006; 5: 111–3. [\[PubMed\]](#)
41. Badsha H, Edwards CJ. Intravenous pulses of methylprednisolone for systemic lupus erythematosus. *Sem Arthritis Rheum* 2003; 32: 370–7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
42. Badsha H, Kong KO, Lian TY, Chan SP, Edwards CJ, Chng HH. Low-dose pulse methylprednisolone for systemic lupus erythematosus flares is efficacious and has decreased risk of infectious complications. *Lupus* 2002; 11: 508–13. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
43. Hernández-Bautista, Victor; Yamazaki-Nakashimada, Marco Antonio ¿Por qué tres pulsos de metilprednisolona? *Acta Pediátrica de México*., 2005; 26: 297-8. [\[GoogleScholar\]](#)

Como citar este artículo: Velez JL, Martínez F. Pulsos o megadosis de esteroides: ¿cuándo están indicados? *Avan Biomed* 2019; 8: 12-20.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.