

Editorial

¿Por qué tres pulsos de metilprednisolona?

En la evolución de las enfermedades autoinmunes pueden existir momentos críticos que requieren tratamiento urgente y decisivo. Este tratamiento se reserva para situaciones agudas que comprometen la vida del individuo o la función de algún órgano. Tal es el caso de una hemorragia pulmonar de origen autoinmune o el de la anemia hemolítica autoinmune grave en pacientes con lupus eritematoso o vasculitis sistémica.

Los glucocorticoides son medicamentos importantes con propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras. Dichas propiedades son atribuidas a tres efectos distintos: genómicos, no genómicos específicos y no genómicos inespecíficos¹. Los mecanismos genómicos son los mejor estudiados. Al ser sustancias lipofílicas, atraviesan fácilmente la membrana celular y se unen a receptores citosólicos. Este complejo glucocorticoide-receptor es translocado al núcleo y se une a sitios específicos de DNA donde se inicia o inhibe la transcripción de genes; de esta manera ocurre la síntesis de proteínas. Los efectos no genómicos no son mediados por inducción o represión de genes; se observan segundos después de la administración de grandes dosis de glucocorticoides (pulsos)². Los pulsos de metilprednisolona actúan a nivel de la inhibición del ingreso de calcio y sodio a través de la membrana celular²; así se interfiere con la activación de los linfocitos.

Tradicionalmente se han utilizado dosis 30 mg/kg/dosis de metilprednisolona en niños o dosis "estandarizadas", máximo de 1 gramo por conocidas como "pulsos de metilprednisolona". Se considera "terapia de pulsos" a las dosis mayores de 250 mg de prednisona al día³. Los pulsos de metilprednisolona comenzaron a tener auge en los años 60 del siglo pasado, para evitar el rechazo de los trasplantes renales.

Gracias a eso, hoy se conocen sus propiedades inmunosupresoras⁴. 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 adulto⁵.

En forma dogmática y tradicional se han usado tres pulsos de metilprednisolona en casos de enfermedad autoinmune crítica, lo cual conduce a la pregunta: ¿por qué tres? ¿por qué no uno o cuatro pulsos? La metilprednisolona reduce considerablemente la respuesta inflamatoria, habitualmente desde el primer pulso. Nuestra respuesta de por qué tres, podría radicar en antiguos conceptos de numerología más que en un sustento científico.

Para los antiguos orientales, los números expresaban distintos sentidos, no únicamente en cantidad, como nuestro concepto actual. Uno de ellos es el sentido simbólico de los números que no indican cantidad, sino que expresan una idea y un mensaje distinto. De ello se desprende un posible motivo religioso bíblico de los "tres pulsos"⁶. El número uno simboliza a Dios, que es único; el dos al hombre en el cual hay dualidad (obrar bien o pecar); el tres expresa "totalidad", que implica tres dimensiones en el tiempo: pasado, presente y futuro⁶. En la Biblia aparece el número tres en varias ocasiones con el símbolo de totalidad: tres descendientes tuvo Noé; tres veces negó Pedro a Jesús; tres tentaciones tuvo Jesús en el desierto; tres caídas, tres Reyes Magos; la resurrección al tercer día etc. Un elemento importante en la fe cristiana es el misterio de la Trinidad; la creencia de que Dios es tres personas en una: Dios Padre, Dios Hijo y Dios Espíritu Santo, situación por la que San Patricio en Irlanda utilizó el trébol para ilustrar el concepto, el cual es uno en sustancia pero formado por tres personas distintas⁷.

Por todo lo anterior, 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. El número de pulsos, más bien está dictado por la gravedad de la enfermedad y la respuesta clínica. Excepcionalmente se han administrado más de diez pulsos de metilprednisolona para controlar la actividad autoinmune, sin que se hayan observado complicaciones. Sin embargo, a estas dosis existe el riesgo de que se desarrollen infecciones micóticas fatales por *Candida*, *Aspergillus* o por *Histoplasma*. Se debe tener en cuenta el alto riesgo de infección que conllevan estas dosis elevadas de esteroides. No sólo eso; también pueden ser causa de hipertensión, hiperglucemia, artralgias o lo que es más grave, de anafilaxis, convulsiones y muerte súbita⁸⁹.

Nuestras conclusiones son: 1ª. No hay números determinados de pulsos de metilprednisolona; se deben utilizar de acuerdo a las circunstancias. 2ª. Son una modalidad terapéutica delicada, por lo que su uso requiere experiencia clínica y conocimiento de sus efectos biológicos. 3ª. La respuesta clínica será la guía, siempre valorando riesgo-beneficio.

Dr. Victor Hernández-Bautista
Dr. Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada
Servicio de Inmunología.
Instituto Nacional de Pediatría

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Buttgerit F, Brand MD, Burmester GR. Equivalent doses and relative drug potencies for non-genomic glucocorticoid effects: a novel glucocorticoid hierarchy. *Biochem Pharm* 1999;58:363-9.
2. Buttgerit F, Wehling M, Burmester GR. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions. *Arthritis Rheum* 1998;41:761-7.
3. Buttgerit F, Da Silva JA, 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.
4. Mandell B. *Acute Rheumatoid and Immunological Diseases: management of the critically ill patient*. Marcel Dekker Inc. 1994;pp527-39.
5. Hirschberg T, Randazzo B, Hirschberg H. Effects of methylprednisolone on the in vivo induction and function on suppressor cells in man. *Scand J Immunol* 1980;12:33.
6. Alvarez Valdes A. ¿Qué sabemos de la Biblia? Ed. Lumen 1995;pp5-8.
7. Keeene M. Cristianismo. Altea, Taurus, Alfaguara 2002;p44.
8. Cerisier A, Dacosta A, Brulport V, et al. Severe coronary events and corticoids bolus. An update apropos of 3 new cases. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997;90:1285-8.
9. Guillen EL, Ruiz AM, Bugallo JB. Hypotension, bradycardia, and asystole after high dose methylprednisolone in a monitored patient. *Am J Kidney Dis* 1998;32:e4.