

SECCIÓN IV

CAPÍTULO 23:

FARMACOLOGÍA DE LOS GLUCOCORTICOIDES SUPRARRENALES.

Malgor-Valsecia

ASPECTOS MORFOLÓGICOS DE LA CORTEZA SUPRARRENAL:

Las glándulas suprarrenales están ubicadas en el espacio retroperitoneal, cerca del polo superior de los riñones. Estas glándulas contienen dos órganos endócrinos separados: a) **La médula suprarrenal:** que segrega catecolaminas, principalmente adrenalina y b) **La corteza suprarrenal:** que produce los corticoides.

Ambos órganos endócrinos difieren en sus funciones, en la manera en que la producción de sus hormonas es controlada y en su origen embriológico. Comparten sin embargo algunas interrelaciones, como por ejemplo el riego sanguíneo. La circulación arterial proviene de las arterias diafragmáticas, aorta abdominal y renal. Luego de una red sinusoide capilar, la sangre venosa drena por una sola vena formando un sistema **porta intraadrenal**, que va desde la corteza a la médula suprarrenal. De esa manera las hormonas corticales, principalmente la hidrocortisona, pasan primero por la médula que las recibe en una mayor concentración que la circulación general y los demás órganos y tejidos. Esta disposición favorece las influencias que pueden ejercer los corticoides sobre la médula. El cortisol por ejemplo, modula la secreción de adrenalina, ya que es capaz de inducir síntesis proteica en la médula. Así, induce la síntesis de la enzima fenil-etanol-amina-metiltransferasa, que cataliza la conversión de noradrenalina en adrenalina, principal hormona de la médula suprarrenal.

La corteza suprarrenal está formada histológicamente por tres partes que, de afuera hacia adentro son: a) **La zona glomerular:** constituida por cordones celulares plegados y replegados sobre sí mismos, aparentando glomérulos.

b) **La zona fasciculada:** en la que los cordones celulares continúan en forma rectilínea separados unos de otros por los vasos sanguíneos, dispuestos en forma radiada.

c) **La zona reticular:** donde los cordones celulares forman un retículo sobre cuyas mallas se disponen los capilares sanguíneos.

Los cordones celulares están formados por células epiteliales con características diferenciales en cada zona. El **cortisol** es segregado en la zona fasciculada, la **aldosterona** en la zona glomerular y los **androcorticoides** en la zona reticular.

BIOSÍNTESIS DE LOS CORTICOIDES SUPRARRENALES:

En la corteza suprarrenal no existen reservas o depósitos de hormonas preformadas y disponibles para ser liberadas, los procesos de síntesis son permanentes y el ritmo de éstos procesos establece la intensidad de su secreción.

A partir del colesterol la corteza suprarrenal sintetiza dos clases de corticosteroides:

I) **Corticosteroides de 21 átomos de carbono:** Son las hormonas más importantes y las responsables de las funciones endócrinas de la corteza suprarrenal. Son los glucocorticoides (GCC), principalmente el cortisol o hidrocortisona, y los mineralocorticoides: la aldosterona como prototipo.

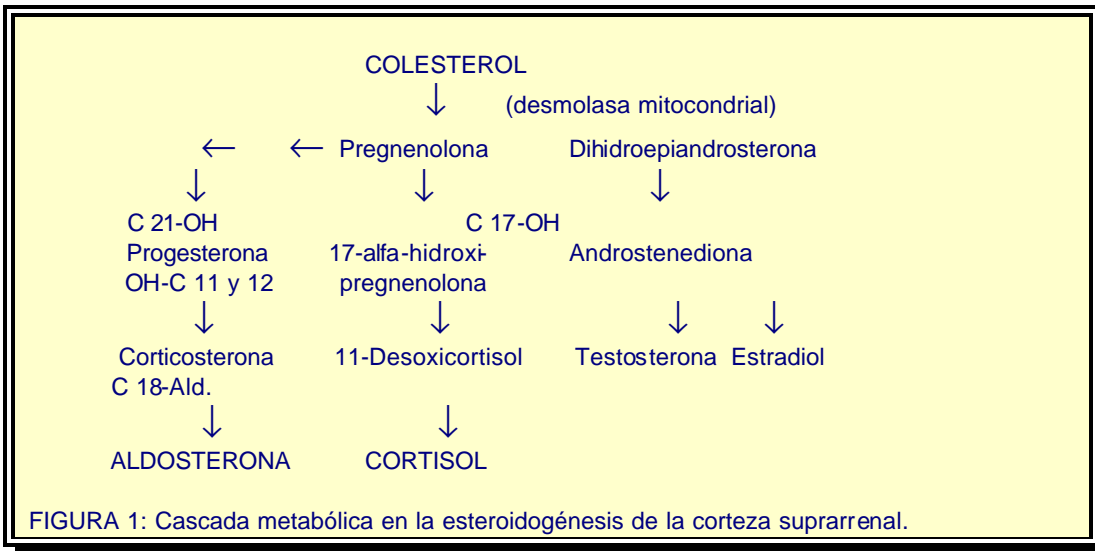
II) **Corticoides de 19 átomos de carbono:** Son andro y estrocorticoides, principalmente la dihidroepiandrosterona, de débil acción androgénica. Posiblemente también se segreguen pequeñas cantidades de testosterona y estradiol pero en proporción muy escasa.

Sin duda los esteroides de 21 átomos de carbono son los más importantes: el cortisol de acción predominante en el metabolismo hidrocarbonado, proteico y lipídico, y gran actividad antiinflamatoria; y la aldosterona cuya influencia se manifiesta en el metabolismo hidroelectrolítico.

El colesterol es el precursor obligado en la síntesis de los corticosteroides. Aunque la corteza suprarrenal puede sintetizar el colesterol a partir del acetato, la mayor parte del mismo, aproximadamente el 80% es de procedencia exógena. Las reacciones enzi-

máticas ocurren con la participación de oxidasas de función mixta (hidroxilasas de esteroides) en las mitocondrias y en el retículo endoplásmico de las células de la corteza, con la participación del citocromo P

450, oxígeno molecular y el sistema NADPH (fosfato de nicotinamida-adenina-dinucleótido reducido), como dador de electrones.



La serie de reacciones enzimáticas que se llevan a cabo a partir del colesterol, pueden esquematizarse de la siguiente manera:

1) Supresión de la cadena lateral del colesterol por oxidación y formación de **pregnenolona** con participación de la enzima desmolasa.

2) La hidroxilación de la pregnenolona en C 17, produce 17-alfa-hidroxipregnenolona, que luego de otras varias reacciones da origen a la **hidrocortisona o cortisol**.

3) La 17-alfa-hidroxipregnenolona, también da origen al andrógeno **di-hidroepiandrosterona**, por supresión, vía oxidación de la cadena lateral y pérdida de dos carbonos. Este corticosteroide por sucesivas reducciones puede originar testosterona y estradiol, en pequeñas cantidades.

4) Finalmente la pregnenolona también da origen a la **aldosterona**. La pregnenolona por oxidación en C 21 produce **progesterona**, y esta por hidroxilación en C 11 y C 12 origina **corticosterona**. El agregado de un grupo aldehído en C 18, origina la aldosterona.

La adrenocorticotrofina hipofisaria (ACTH), regula y mantiene la secreción del cortisol, activando la enzima adenil-ciclase en las células epiteliales de la zona fasciculada y reticular principalmente. El AMPc, cuya producción aumenta por la acción de la adenilciclase, incrementa la esteroidogénesis por varios mecanismos, no todos ellos conocidos. La activación de al adenilciclase se produce previa estimulación de un receptor específico de membrana para la ACTH. El AMPc formado estimula el primer paso en el proceso biosintético, que es el clivaje oxidativo de la cadena lateral del colesterol, activando la enzima desmolasa, y la formación de pregnenolona. Este constituye el proceso limitante de la esteroidogénesis, ya que producida la formación de pregnenolona, este sustrato queda disponible para la acción del resto de las enzimas mitocondriales que intervienen en la esteroidogénesis.

Como dijimos, la corteza suprarrenal no tiene mecanismos para el almacenamiento o depósito de las hormonas. Por lo tanto el aumento de la síntesis se acompaña de aumento de la secreción.

La producción y secreción de **aldosterona** puede estimularse en la zona glomerular directamente por bajas concentraciones de sodio, altas concentraciones de potasio y

por la ACTH. La angiotensina II y III son también importantes factores en la regulación de la secreción de aldosterona. Existen receptores específicos en las células corticosuprarrenales para la angiotensina II y III (esta última es un heptapéptido) que al estimularse incrementan la secreción de aldosterona. Se estima que en condiciones fisiológicas el cortisol es secretado en una cantidad de 20 mg. por día, y la secreción de aldosterona es de 0,12 mg diarios. Además existe un ritmo diurno en la secreción de corticosteroides. Por ejemplo, el **cortisol** aumenta marcadamente su secreción durante el sueño, alcanzando el máximo nivel antes del despertar, en las primeras horas de la mañana, luego disminuye progresivamente hasta alcanzar un nivel mínimo al final de la tarde (ritmo circadiano).

ESTRUCTURA QUÍMICA Y NOMENCLATURA DE LOS GLUCOCORTICOIDES:

Los corticoides suprarrenales derivan del ciclopentanoperhidrofenantreno, por lo que son llamados esteroides. La hidrocortisona posee 21 átomos de carbono. En su estructura se distinguen 4 anillos denominados A, B, C, y D (fig. 2) que no están en un solo plano en el espacio, de tal manera que la orientación de los grupos unidos a los anillos es de gran importancia en su actividad biológica.

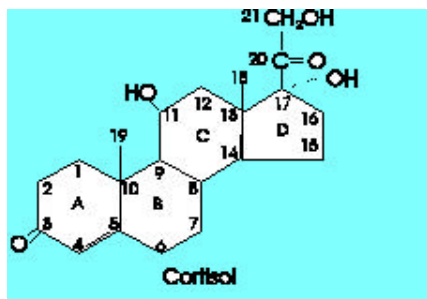


FIGURA 2: Estructura química de la Hidrocortisona o Cortisol.

Los grupos metilos en C18 y C19, el grupo hidroxilo en C11 y la cadena lateral a partir de C17, se proyectan por encima del grupo esteroide y son designados beta. El grupo hidroxilo en C17 se proyecta por debajo del plano esteroide y es denominado alfa, esquematizándose dicha unión con línea de puntos. Es de destacar la gran importancia en la actividad biológica que tiene el grupo cetona en C3 en combinación con la doble ligadura entre C4 y C5. En la nomenclatura química formal, los corticosteroides son

designados como derivados del androstano o pregnano. Las dobles ligaduras se esquematizan como con un número pequeño que indica en que lugar está ubicada la doble ligadura. De ésta forma, el cortisol es designado: 11-17-21 trihidroxi-pregнено-3-20-diona. El conocimiento esquemático de éstas referencias químicas tiene importancia, sobre todo en lo referente a los glucocorticoides, porque con muy pequeñas modificaciones en la actividad farmacológica.

RELACIÓN ESTRUCTURA QUÍMICA-ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA:

La cortisona fue el primer corticoide utilizado por sus acciones antiinflamatorias. Sin embargo los efectos colaterales referentes a la retención de sodio, efectos metabólicos, tales como una reducción en la tolerancia a los carbohidratos y otros indujeron a tratar de sintetizar nuevos esteroides con propiedades antiinflamatorias incrementadas, y las propiedades farmacológicas indeseables disminuidas. En general se ha conseguido un incremento marcado en la actividad antiinflamatoria con una evidente disminución de las acciones sobre la retención de sodio y agua; sin embargo las acciones sobre el metabolismo hidrocarbonado y proteico parecen seguir caminos similares, paralelos. Teniendo en cuenta los cuatro anillos que componen el núcleo corticoide, se han realizado las siguientes modificaciones sintéticas o semisintéticas:

ANILLO A; La presencia del grupo cetónico en C3 y la doble ligadura entre C4 y C5 son **imprescindibles para la actividad farmacológica**. La introducción de una doble ligadura entre C1 y C2 (deshidrogenación) produce un marcado incremento en la actividad antiinflamatoria, originándose la **Prednisona** y **Prednisolona**.

ANILLO B: La metilación en C6, en posición alfa, incrementa las propiedades antiinflamatorias y glucocorticoides, y disminuye la acción sobre el metabolismo hidrosalino (Metilprednisolona). La fluoración en C6 o en C9, incrementa todas sus acciones farmacológicas. Si la fluoración se produce en la molécula de Prednisolona, la actividad antiinflamatoria y glucocorticoide (GCC) aumenta grandemente, desapareciendo prácticamente la actividad mineralocorticoide (Triamcinolona, etc F en C9).

ANILLO C: La presencia de una función OH en C11 es indispensable para el mantenimiento de las acciones antiinflamatorias y GCC, pero no es necesario para el mantenimiento de las funciones mineralocorticoides, como por ejemplo en el caso de la Desoxicorticosterona.

ANILLO D; La metilación en C16 o la hidroxilación aumenta marcadamente la potencia antiinflamatoria (Parametasona, Triamcinolona, Dexametasona, Betametasona, etc). La presencia de un grupo hidroxilo en C17, en posición alfa, es indispensable para el mantenimiento de las acciones antiinflamatorias de todos los corticoides.

En definitiva, las modificaciones más importantes a la estructura química de la hidrocortisona, que tienden a incrementar la actividad antiinflamatoria y disminuir las acciones mineralocorticoides son las siguientes:

a) **Deshidrogenación:** Doble enlace entre C1 y C2 (Prednisona y Prednisolona), deshidrogenación de la cortisona e hidrocortisona respectivamente.

b) **Metilación:** En C6 (Metilprednisolona) o en C16 (Meprednisolona).

c) **Fluoración:** En C6 (Fluprednisolona, Parametasona, Flucortolona), estos dos últimos también metilados en C16. Fluoración en C19 (Triamcinolona, Dexametasona, Betametasona), éstos dos últimos también metilados en C16. La Fluocinolona y la Flumetasona son fluorados en C6 y C9 al mismo, siendo el último metilado en C16.

d) **Cloración:** La beclometasona, posee un sólo halógeno, el C1 en C9.

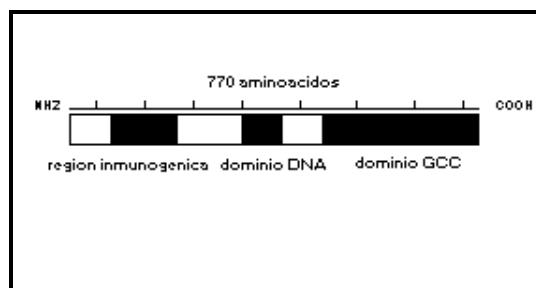
MECANISMO DE ACCIÓN:

Los glucocorticoides ingresan a la célula por difusión pasiva, y se enlazan al receptor intracelular, formando el complejo esteroide-receptor. El receptor de GCC es un polipéptido de cadena simple de 777 aminoácidos y de aproximadamente 90.000 daltons de P.M. Este receptor está presente en la mayoría de las células de mamíferos. El DNA complementario del gen del receptor está localizado en el cromosoma 5. El receptor de GCC está dividido en 3 dominios funcionales: 1) un dominio enlazador de esteroides carboxi-terminal; 2) un dominio enlazador de DNA en el centro de la molécula, el cual es homólogo al dominio enlazador de DNA del receptor de todas las hormonas esteroides y tiroideas así como del oncogene erbA y 3) un dominio amino-terminal, llamado *dominio inmunogénico*, cuya función es desconocida. Este dominio representa el 45-

50% de los aminoácidos de la molécula del receptor y podría contribuir a la especificidad del receptor de esteroides en la transcripción de genes.

Una vez que se une el GCC al receptor se produce un cambio conformacional que se llama *transformación o activación*. En este cambio hay una pérdida de una proteína del receptor llamada proteína 90 de shock térmico (HSP 90, o heat shock protein 90, que es sintetizada por bacterias y mamíferos en condiciones de shock térmico o de otro tipo) y se pierden también otras proteínas intracelulares, se produce la dimerización del complejo y la traslocación al núcleo. Se considera que la liberación de esta proteína de función desconocida es importante para la transformación del receptor y que el complejo esteroide-receptor llegue al núcleo y reaccione en forma efectiva con la cromatina nuclear. El complejo dímero interactúa con la cromatina nuclear con genes específicos y modula su transcripción. La secuencia de DNA en la región regulatoria de genes que responden a los GCC donde actúa el complejo esteroide-receptor se llama *elementos que responden a GCC* (glucocorticoid-responsive elements o GREs). Los efectos específicos de los GCC sobre las funciones celulares son ejercidos por un incremento o disminución en la síntesis proteica final. Así la transcripción y síntesis de proteínas específicas resulta estimulada por los corticoides. El efecto de tipo anabólico ocurre en numerosos órganos y tejidos (hígado por ejemplo), sin embargo en otros tejidos, como por ejemplo el linfóide, el efecto final es catabólico, inhibitorio, sugiriendo la síntesis de proteínas inhibitorias responsables de los efectos catabólicos.

Las hormonas o drogas de naturaleza química esteroide poseen receptores específicos intracelulares. Por lo tanto los GCC para interactuar con dichos receptores deben atravesar las membranas, lo que pueden hacer fácilmente por su liposolubilidad.



El receptor citoplasmático para los grupos GCC es de naturaleza proteica y la unión origina la formación de un complejo **esteroide-receptor**. Esta unión origina un cambio conformacional en la proteína receptora que permite que el complejo esteroide-receptor ingrese al núcleo donde se une a la cromatina nuclear.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS GLUCOCORTICOIDES:

a) METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO:

La administración de los GCC, estimula la gluconeogénesis, la glucogénesis, y eleva la glucosa y el piruvato sanguíneos (acción hiperglucemiante de los glucocorticoides). El incremento de la gluconeogénesis ocurre a partir de las proteínas principalmente. Debido al efecto antianabólico de la hidrocortisona, aumentan los aminoácidos plasmáticos, siendo desviados desde los tejidos, sobre todo músculo estriado, al hígado donde son en gran proporción transformados en glucosa. También puede ocurrir aumento del glucógeno hepático y una menor utilización periférica de la glucosa. La administración de altas dosis de GCC, por períodos de tiempo prolongado, es capaz de desencadenar un estado **diabético** (diabetes metacorticoidea), que se caracteriza por un aumento de resistencia a la insulina. En los pacientes diabéticos, la administración de GCC puede agravar el cuadro clínico, por lo que el médico tratante debe proceder con cautela, utilizando los métodos de control adecuados. En el hígado, inducen la síntesis de las enzimas que intervienen en la gluconeogénesis y en el metabolismo proteico. La movilización de aminoácidos desde tejidos periféricos hacia el hígado, acción catabólica, puede producir efectos patológicos indeseables, que deben evaluarse. Este sería el origen de la **osteoporosis** que pueden provocar los GCC, por reducción de la matriz ósea proteica y pérdida consecutiva de calcio. El mismo mecanismo, movilización periférica de aminoácidos, puede originar el típico adelgazamiento de la piel, la disminución de la masa muscular (miopatía corticoidea), la atrofia linfóidea y el balance negativo de nitrógeno.

Por lo tanto, los GCC estimulan la glucogénesis hepática, inhiben la síntesis periférica de proteínas y estimulan la síntesis de proteínas enzimas en el hígado como la gluco-

sa 6 fosfatasa, fructuosa 6 difosfatasa y fosfoenolpiruvato-carboxiquinasa.

b) METABOLISMO PROTEICO:

Los GCC disminuyen la utilización de los aminoácidos para la síntesis proteica (efecto antianabólico) aumentando la desaminación y conversión de los aminoácidos en glucosa (gluconeogénesis). Aumenta la excreción urinaria del nitrógeno, observándose, un balance negativo del mismo. Debido a estas alteraciones del metabolismo proteico, pueden ocurrir, como dijimos, modificaciones patológicas en el sistema muscular (miopatía y disminución de la masa muscular), o en los huesos (osteoporosis por reducción de la matriz proteica y pérdida de calcio posterior). Por acción de los GCC, la eliminación de ácido úrico, aumenta, pudiendo gracias a este efecto ser de utilidad en el tratamiento de la gota.

c) METABOLISMO LIPÍDICO:

La oxidación, síntesis, movilización y depósito de la grasa, es influenciada por los GCC. La administración crónica de estos agentes produce un síndrome de hiperfunción suprarrenal o de Cushing, que se caracteriza por alteraciones en la distribución de los lípidos, que se depositan sobre la unión cervico dorsal de la columna (jiba de búfalo), en la fosa supraclavicular, y en la mejilla (cara de luna llena), también en hígado y en tronco; pero por otra parte disminuyen en las extremidades. Los GCC ejercen una acción "permisiva" en los procesos de lipólisis provocado por otras hormonas, pero tienen escasa o nula actividad lipolítica por sí mismos. Esta acción permisiva se ejerce claramente en la lipólisis de los triglicéridos, provocada por agentes adipocinéticos como las catecolaminas, por ejemplo, o péptidos de la adenohipófisis. La respuesta lipolítica al AMPc, que estos agentes estimulan, resulta influenciada por los GCC. Las células grasa de tejido subcutáneo de brazos y piernas son sensibles a los GCC y a la acción movilizadora de las catecolaminas. La lipogénesis se inhibe porque la entrada de glucosa a la célula es bloqueada por los GCC. Por otro lado el tejido subcutáneo del abdomen y de la almohadilla dorsal, sufre lipogénesis cuando se administran GCC.

METABOLISMO DE AGUA Y ELECTROLITOS:

En la insuficiencia suprarrenal crónica, o enfermedad de Addison, se observa una

pérdida de sodio corporal, con hiponatremia, hiperkalemia, disminución del líquido extracelular, y deshidratación celular. Esto se debe principalmente a un aumento de la pérdida renal de sodio por falta de cortisol. Los túbulos renales reabsorben prácticamente, todo el sodio filtrado en el glomérulo (99,5%) en condiciones normales. Las hormonas corticoadrenales, tienen gran influencia en el mantenimiento de un normal metabolismo de agua y electrolitos, siendo la aldosterona el agente hormonal más potente en tal sentido. Los GCC especialmente la hidrocortisona, producen retención de sodio y agua, y promueven excreción de potasio e hidrógeno. El aumento de la reabsorción de sodio se debe a una acción renal directa, como en el caso de la aldosterona que produce un aumento de la síntesis de enzimas ribosomales que intervienen en la reabsorción tubular de sodio. La prednisona y prednisolona, poseen una débil acción mineralocorticoide si se comparan con el cortisol, que sin embargo se pone en evidencia en tratamientos prolongados. La dexametasona, betametasona, y triamcinolona, poseen una acción retenedora de sodio casi nula, en dosis terapéuticas aisladas.

Los GCC, disminuyen también la absorción de calcio en la mucosa intestinal, ya que antagonizan a la vitamina D, aumentando su excreción renal. El balance negativo de calcio que pueden así provocar se refleja en la utilidad terapéutica que pueden tener los GCC en las hipercalcemias.

2 ACCIONES SOBRE APARATO CARDIOVASCULAR:

Las acciones más importantes de los GCC, sobre el aparato cardiovascular, están relacionadas con la excreción de sodio, retención de líquidos, y la posibilidad de la producción de edemas, efecto mineralocorticoide de los GCC. Un efecto colateral indeseable, que puede ocurrir con la terapéutica indiscriminada de estos agentes, es la hipertensión arterial. En el síndrome de hiperfunción suprarrenal, en el hiperaldosteronismo primario (por adenoma productor de aldosterona), en la enfermedad de Cushing, o en la hiperplasia adrenal congénita, uno de los síntomas más graves es la hipertensión arterial.

En la patogenia de la hipertensión arterial, la función de la corteza suprarrenal, ha sido frecuentemente involucrada. Actualmente se

acepta que la corteza suprarrenal jugaría un rol permisivo en la hipertensión arterial, ya que la retención de sal principalmente, o los mismos efectos mineralocorticoides, sensibilizarían a los vasos sanguíneos a la acción de agentes vasoactivos presores como las catecolaminas o la angiotensina II. Además en la enfermedad de Cushing, la concentración de renina plasmática, es frecuentemente alta.

Por ello en pacientes hipertensos, o en insuficientes cardíacos o con angina de pecho, la administración de GCC, debe realizarse prudentemente, ya que la retención de sal y líquidos, puede contribuir a agravar el cuadro preexistente.

3- ACCIONES SOBRE LA FUNCIÓN MUSCULAR, EL SISTEMA ÓSEO Y PIEL:

El mantenimiento de las funciones normales del músculo esquelético, requiere un normal funcionamiento corticosuprarrenal, tanto en la enfermedad de Addison (hipofunción crónica suprarrenal), como en el síndrome de Cushing, o en el hiperaldosteronismo primario, la función muscular resulta afectada seriamente.

La administración indiscriminada de GCC, puede ocasionar un balance negativo de nitrógeno, movilización de aminoácidos para contribuir a la gluconeogénesis, hipopotasemia, y retención de sal y líquidos. Estas acciones mantenidas crónicamente, son las responsables de la **miopatía metacorticoidea**, caracterizada por debilidad muscular proximal en brazos, piernas, hombros, y pelvis; fatiga y pérdida de masa muscular. La aparición de una miopatía es una clara indicación para el retiro del tratamiento.

Una administración excesiva, puede también inducir alteraciones del metabolismo del calcio y consecuentemente osteoporosis y fracturas de vértebras (sobre todo lumbares), por compresión. Ello puede ocurrir por la movilización de aminoácidos de la matriz proteica del hueso, y por inhibición de los osteoblastos. Además los GCC, inhiben la absorción intestinal de calcio y aumentan su excreción renal, lo que determina un aumento de la secreción de paratohormona que a su vez activa la función de los osteoclastos. Los huesos con estructura trabecular, son los más afectados. La osteoporosis es tam-

bién una indicación de supresión del tratamiento.

En la piel, y como consecuencia de tratamientos prolongados, puede observarse atrofia y aparición de estrías rojizas, en abdomen y parte superior de los muslos. La acción antianabólica, la acción sobre fibras colágenas y fibroblastos de la dermis, así como el aumento de la fragilidad capilar producen estos efectos sobre la piel.

4- ACCIONES SOBRE LA HEMATOPOYESIS Y LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS:

Estas acciones de los GCC, se encuentran claramente interrelacionadas con sus efectos antiinflamatorios, antialérgicos, inmunosupresores, y sobre las respuestas inmunitarias. En tal sentido serán considerados tratando de evitar repeticiones.

Los GCC, producen un aumento del número de glóbulos rojos circulantes y de las células eritroides medulares. Producen también una disminución de los linfocitos, eosinófilos, monocitos, y basófilos circulantes, y un aumento de los neutrófilos.

Glóbulos rojos: El efecto eritropoyético es indirecto, previa estimulación de la producción renal de la Eritropoyetina por los GCC. En ratas normales infundidas por vía intravenosa continua durante 8 hs. con dexametasona, se demostró un rápido y marcado incremento del número de células eritroides de médula ósea, y de los reticulocitos circulantes. Estos efectos eritropoyéticos fueron totalmente suprimidos en ratas con nefrectomía bilateral (el riñón es el órgano primario en la producción de eritropoyetina), o en ratas normales a las que previamente se les administró anticuerpos a eritropoyetina (Malgor, L.A y col.; Hormone research, 5:269, 1974). El efecto eritropoyético, también fue observado en cultivos de células eritroides medulares (CFUe), de 48 hs. de duración y en ratas anémicas con IRC. (Malgor, L.A. y col.; Acta physiol. et. Pharmacol. Latinoam. N 3, vol. 37, 1987). Se sugiere también la existencia de una acción permisiva de los GCC, incrementando las acciones de la Eritropoyetina sobre las células eritroides, además de su acción estimulante de la producción renal de esta hormona.

Linfocitos: En el hombre la administración de GCC, produce una linfocitopenia transitoria (máxima a las 46 hs, retornando a lo

normal a las 24 hs.). Este efecto ocurre principalmente por una redistribución de los linfocitos, que pasan a otros compartimientos extravasculares, por la acción GCC, la linfocitopenia ocurre a expensas de los Linfocitos T de larga vida, que son los que sufren una redistribución y disminución, saliendo del "pool" recirculante intravascular. Por este mecanismo los GCC, desarrollan parcialmente sus acciones inmunosupresoras y previenen el rechazo de injertos, ya que la redistribución afecta a los linfocitos T sensibilizados con alloantígenos. Los GCC producen una evidente acción linfólítica, sobre tejido linfoide y linfocitos de ratas y ratones (especies corticóide-sensibles). Esta acción lítica, no se observa en el hombre sobre linfocitos normales. Las células de la leucemia linfoblástica aguda, de algunos linfomas y de otras neoplasias linfoides, sufren sin embargo una acción lítica por efecto de los GCC, resultando destruidas tal vez, por un mecanismo análogo al desencadenado sobre el tejido linfoide de los roedores. Esta acción linfólítica de los GCC, determina su indicación en varios procesos malignos del sistema linfoide del ser humano.

Monocitos macrófagos: Los GCC, producen una disminución de monocitos-macrófagos. La monocitopenia es transitoria y ocurre por redistribución principalmente. Los GCC, producen también una disminución de la capacidad de adherencia de los monocitos-macrófagos, de su circulación y de su capacidad fagocitaria y de citotoxicidad. Los monocitos participan activamente en la formación del granuloma inflamatorio, como el que se forma en la TBC, conteniendo bacilos de Koch. Por ello los GCC, pueden contribuir, si su empleo es indiscriminado, a la diseminación o reactivación de una TBC, originalmente controlada.

Eosinófilos: La eosinopenia que provocan se debe también a una redistribución, pasando estas células a espacios extravasculares, como el pulmón o el bazo. En los estados alérgicos se produce una eosinofilia por un incremento de la entrada de eosinófilos desde los espacios extravasculares hacia los vasos sanguíneos y también por un aumento de salida de eosinófilos de la médula ósea. Esto ocurre por la acción de quimiotácticos que atraen eosinófilos, como el factor quimiotáctico de eosinófilos en la anafilaxia, algunas linfoquinas, factores deri-

vados del complemento, leucotrienes y la histamina, que también posee actividad quimiotáctica para eosinófilos.

Los GCC, además de provocar una redistribución, también inhiben la acumulación local de eosinófilos y la quimiotaxis en general. También inhiben su capacidad de adherencia, la entrada desde los tejidos y la salida desde médula ósea.

Basófilos: Los GCC disminuyen el número de basófilos circulantes. Posiblemente debido a su pequeño número, se sabe poco de la cinética de los basófilos circulantes, por lo que el mecanismo de acción de los GCC sobre éstas células, no ha sido aún aclarado suficientemente.

Neutrófilos: Los GCC producen un aumento transitorio de neutrófilos circulantes (neutrofilia). Ello ocurre por los siguientes mecanismos:

- a) Disminución de su adherencia al endotelio, impidiendo su acumulación en el área inflamada.
- b) Aumento de la salida de neutrófilos de la médula ósea hacia la circulación.
- c) Prolongación de la vida media de los neutrófilos.

La inhibición de la acumulación de los neutrófilos en el área inflamada es posiblemente uno de los mecanismos más importantes de la acción antiinflamatoria de los GCC.

5. ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA

Es posiblemente la acción de mayor trascendencia de los GCC y la que genera su amplia utilización la que origina su efecto beneficioso en numerosas patologías y también la que es capaz de desencadenar verdaderos **Desastres terapéuticos** (iatrogenia medicamentosa, patología farmacológica) cuando su uso es irracional o indiscriminado.

La acción antiinflamatoria de los GCC es evidente a nivel **Macroscópico**, disminuyendo rápidamente el rubor local, el calor, el dolor y la tumefacción, signos clásicos fundamentales de la inflamación. Son también evidentes a nivel **microscópico**, disminuyendo la acumulación de líquidos en el área inflamada (edema), el depósito de fibrina, la dilatación capilar, la migración de leucocitos al área inflamada y la actividad fagocítica. También se inhiben, las manifestaciones tardías de la inflamación (proliferación capi-

lar y de fibroblastos, depósito de colágeno y más tarde la cicatrización).

Debe considerarse como fundamental el concepto que los GCC son agentes **paliativos y nunca curativos**. La inflamación es un signo o un síntoma que ocurre en respuesta a la acción etiológica de una noxa determinada. Actúan siempre sobre el efecto, la inflamación y no sobre los agentes etiológicos. De ahí que su acción sea paliativa o supresora, y no curativa. Así, los glucocorticoides pueden suprimir la inflamación que acompaña un proceso infeccioso, pero como no actúan sobre el agente bacteriano o viral, la infección puede progresar rápidamente agravando el cuadro preexistente. De la misma manera una úlcera péptica puede avanzar significativamente y perforarse o producir una hemorragia digestiva grave, sin producir signos clínicos importantes por la acción antiinflamatoria paliativa. Estos ejemplos deben servir para inducir un manejo prudente y farmacológicamente racional de los GCC, ya que pueden ponerse en peligro la vida de los pacientes de no tenerse en cuenta ese concepto fundamental.

Mecanismo de la acción antiinflamatoria: Los efectos antiinflamatorios de los GCC, son complejos y dependen de varios efectos sobre factores humorales y celulares. La acción más importante de los GCC en la inflamación, posiblemente sea la capacidad de estos agentes de inhibir la movilización o el reclutamiento de neutrófilos y monocitos macrófagos en el área inflamada. Esto ocurre principalmente porque los GCC inhiben o **bloquean los efectos del MIF** (factor inhibidor de la migración de macrófagos), producido por los linfocitos activados (previamente sensibilizados a un antígeno). No inhiben la producción sino los efectos del MIF, permitiendo la migración de los macrófagos y su falta de acumulación en el sitio de la inflamación.

Por otra parte los GCC **inhiben la producción de PAF** (factor activador de plasminógeno) también liberado por los linfocitos activados en la inflamación. El PAF, que es una enzima, convierte el plasminógeno en plasmina o fibrinolisisina, produciendo una hidrólisis de la fibrina y posiblemente de otras proteínas, con lo que facilitan la entrada de los leucocitos al área inflamada. Al inhibir el MIF y el PAF no sólo impiden su

acumulación o aglutinación, sino también el acceso directo al sitio de la inflamación.

Los GCC también producen efectos, interfiriendo en el enlace o unión de diferentes factores a sus receptores celulares. Por eso, aunque la producción de factores quimiotácticos continúe normalmente, los GCC impiden la interacción entre el factor quimiotáctico específico y la célula (los neutrófilos por ejemplo).

La producción de anticuerpos (Ac), principalmente IgG, (75% del total de Igs del suero) no es afectada por los GCC. Solamente en el caso de dosis altas y durante un tiempo prolongado, puede comprometerse la síntesis de Ac por el aumento de la catabolía proteica, pero no por una acción directa. Los GCC pueden en cambio, interferir, **inhibiendo la unión o el enlace del Ac o el complemento con la célula blanco y al receptor Fc para Igs**. Estos receptores están en la superficie celular de linfocitos, monocitos-macrófagos y otras células. Los macrófagos que poseen receptores para IgG, en la porción Fc, son llamados "macrófagos armados", puesto que dichos receptores constituyen el arma que tienen estas células para desarrollar las acciones citotóxicas. En la unión de estos receptores con el Ac o el complemento, es donde se manifiestan los efectos de los GCC.

Los GCC finalmente, inhiben la formación de prostaglandinas (PGs), leucotrienes (LTs) y la liberación de histamina. Estos son importantes mediadores de la inflamación, el dolor y la fiebre. Los GCC inhiben la **enzima Fosfolipasa A2** (en realidad inducen la síntesis de una proteína inhibidora de fosfolipasa A2). En la cascada metabólica que termina con la síntesis de las PGs LTs es necesaria la acción de la fosfolipasa A2 que actúa sobre los fosfolípidos de las membranas celulares para liberar **ácido araquidónico**. Sobre el ácido araquidónico actúa la **ciclooxigenasa** para iniciar la formación de PGs y la **lipooxigenasa** que inicia la síntesis de los LTs.

El leucotrieno B₄ (LTB₄) es un potente quimiotáctico para neutrófilos. Los LTC₄ y LTD₄ son los componentes de la sustancia de reacción lenta en la anafilaxia (SRS-A) y son potentes vasodilatadores y broncoconstrictores.

A su vez las PGs y tromboxanos son importantes mediadores del dolor y la inflamación. Al inhibirse la acción de la fosfolipasa A2 por la acción de los GCC, todas estas sustancias proinflamatorias no se producen o lo hacen escasamente.

Los GCC también **inhiben la liberación de histamina** (degranulación de los mastocitos). Esta acción posiblemente sea medida por un incremento de AMPc celular que producirían los GCC (acción demostrada en leucocitos humanos). Es un hecho reconocido que todo aumento de AMPc en el mastocito, disminuye la liberación de histamina. Debe también considerarse como un mecanismo suplementario, que el aumento de AMPc también puede potenciar las acciones de las catecolaminas (sobre todo las mediadas por receptor beta), acción ésta permisiva, opuesta a los efectos de la histamina y leucotrienes.

Todos estos efectos contribuyen, sin duda, en los complejos mecanismos antiinflamatorios de los GCC y son de gran importancia para el desarrollo de sus efectos antiinflamatorios.

6 TEJIDO LINFOIDES Y RESPUESTAS INMUNOLÓGICAS:

Los GCC son agentes utilizados en inmunosupresión. Son útiles en algunos trastornos inmunológicos y ayudan a evitar el rechazo inmunológico de injertos. Su mecanismo de acción es también complejo. No tienen efecto sobre la producción de Ac que juegan un rol importante en los procesos inmunológicos y alérgicos (IgG e IgE), ni alteran el título de Ac circulantes. Tampoco inhiben la unión antígeno-anticuerpo (Ag-Ac), pero sí previenen la reacción inmunológica inflamatoria que se desencadena.

El efecto global de los GCC sobre las reacciones inmunológicas consiste en **inhibir las manifestaciones de hipersensibilidad retardada**, inmunoreacciones mediadas por células. Como vimos, los GCC disminuyen la disponibilidad de linfocitos y monocitos-macrófagos en las reacciones de hipersensibilidad retardada. No poseen acción lítica celular, como ocurre en otras especies animales (salvo células neoplásicas de leucemias agudas linfoblásticas o linfomas), sino que impiden el reclutamiento de leucocitos hacia la zona de contacto con el antígeno

sensibilizante, tampoco impiden el desarrollo de las células inmunes o de linfocitos ante la presencia de antígenos, ni la producción de linfocinas como MIF, PAF, etc. Se oponen en cambio a los efectos de éstos mediadores, interfiriendo en la unión de estas sustancias con sus receptores celulares de superficie específicos. (ver mecanismo de acción antiinflamatoria).

En resumen, los siguientes mecanismos de los GCC contribuyen en el desarrollo de sus efectos inmunosupresores:

- a) Linfocitopenia: principalmente a expensas de linfocitos T, por redistribución de los mismos.
- b) Interferencia en la interacción entre anticuerpo (IgG) y/o complemento con la célula blanco, por alterar el receptor celular de superficie.
- c) Inhibición de la liberación y/o producción de algunas linfocinas (MIF, PAF) necesarias para el reclutamiento de las células involucradas en la reacción inflamatoria.
- d) Inhibición de la quimiotaxis de neutrófilos y monocitos-macrófagos, inhibiéndose la capacidad fagocitaria.
- e) Interferencia de las interacciones celulares entre linfocito-monocito macrófago, impidiéndose la activación de los últimos.

7 ACCIONES ANTINEOPLÁSICAS DE LOS GCC:

Como ya mencionáramos, los GCC poseen una acción lítica sobre ciertas células neoplásicas, principalmente en leucemias agudas linfoblásticas, linfomas y algunos otros tumores linfáticos.

En leucemias linfoblásticas agudas los GCC pueden inducir remisiones prolongadas y en combinación con otros agentes antineoplásicos han incrementado la posibilidad de que dichas remisiones se mantengan indefinidamente.

La actividad antineoplásica en tejidos linfoides podría estar relacionada con la presencia de receptores anormales o fragmentos de receptores citosólicos a GCC, conocidos como **merorreceptores**; en dichas células las interacciones GCC-merorreceptor podría originar una respuesta anómala y el efecto de resistencia celular a los GCC.

Los GCC pueden también provocar una e-gresión tumoral en carcinomas de mama metastásicos (15% de los pacientes). En éste caso su mecanismo parece relacionar-

se con la existencia de receptores estrogénicos en los tumores sensibles y la supresión de la síntesis de andro y estrocorticoides (vía ACTH) por la administración de GCC.

8 ACCIONES SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

Los GCC poseen manifiestas acciones sobre el SNC. Los pacientes con enfermedad de Addison padecen de apatía, depresión, irritabilidad y en algunos casos desencadenan una psicosis franca que se corrige con la terapéutica corticoidea.

Los pacientes que reciben corticoides, frecuentemente responden con una elevación del humor, a veces euforia, insomnio, inquietud e incremento de la actividad motora. En algunos casos puede observarse depresión psíquica o reacciones psicóticas. Todas éstas alteraciones son reversibles y desaparecen cuando se suspende la administración de GCC. Alteraciones del EEG, reducción de amplitud y frecuencia de las ondas alfa principalmente, pueden también observarse.

9 ACCIONES SOBRE EL TEJIDO CONJUNTIVO Y ENFERMEDADES DEL COLÁGENO:

Los GCC tienen una acción supresiva frente a las enfermedades del colágeno, que son un grupo de padecimientos, que tienen en común la degeneración fibrinoide de las fibras colágenas, de los fibroblastos y sustancia fundamental del mesénquima, de etiología desconocida y generalmente determinadas. Las más comunes enfermedades del colágeno, son el lupus eritematoso disseminado, la periarteritis nudosa, la dermatomiositis, la esclerodermia, artritis reumatoidea, etc.

Los glucocorticoides inhiben el depósito de colágeno, disminuyendo la rapidez de los procesos de granulación y cicatrización de las heridas.

Las acciones de los GCC sobre el tejido conjuntivo y colagenopatías, estarían relacionadas con sus acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras.

10 ACCIONES SOBRE EL APARATO DIGESTIVO:

Los GCC, sobre todo en dosis altas, estimulan la secreción gástrica, con producción

aumentada de ácido clorhídrico y pepsina. La producción de una úlcera gastroduodenal, es una de las reacciones indeseables que pueden ocurrir a través del mecanismo mencionado. La función secretoria gástrica, es por lo tanto, un importante factor a considerar, cuando sea necesaria la terapéutica corticoidea. El síndrome ulceroso puede llegar a ser una contraindicación o determinar la instalación de un tratamiento antiulceroso mucho más severo en pacientes que deben además recibir GCC.

El mecanismo de la acción estimulante de la producción de jugo gástrico, por los GCC, no es bien conocido. Las células parietales de la mucosa gástrica, posee numerosos receptores, cuya activación produce aumento de la secreción de ácido clorhídrico, y pepsina: receptores M1, H2, G, (de gastrina) , delta (de encefalinas y endorfinas). Poseen también un receptor para PGs, cuya activación, por el contrario, inhibe la secreción de ácido clorhídrico y pepsina, y estimula la secreción de mucus. Esta secreción posee una definida capacidad citoprotectora sobre la mucosa gástrica. Así, estas acciones, se deben a la PGE2, que al activar los receptores mencionados ejerce acciones citoprotectoras y de disminución de la secreción ácida. La PGI2, también es importante, ya que mantiene o aumenta el flujo sanguíneo local.

Los GCC, al inhibir la fosfolipasa A2, inhiben la formación de ácido araquidónico y bloquean la síntesis de PGs. Se postula que al inhibirse la síntesis de PGE2, desaparece este factor inhibitorio modulador de la secreción de ácido clorhídrico y pepsina, disminuye o se anula, la secreción mucosa citoprotectora y se estimula la producción de un síndrome ulceroso gástrico.

11- ACCIONES SOBRE EL CRECIMIENTO:

Los GCC, sobre todo en administraciones prolongadas y con dosis altas, son capaces de retardar o interrumpir el crecimiento corporal. Su mecanismo no es bien conocido, presumiéndose una influencia importante, relacionada con el incremento de la catabolia proteica, de la interferencia con el metabolismo cálcico, la catabolia de la matriz ósea proteica, y sobre el cartílago epifisario.

12- ACCIONES SOBRE EL SISTEMA ENDOCRINO:

La administración de GCC, produce por retroalimentación negativa una supresión de ACTH, provocando hipotrofia o atrofia de la corteza suprarrenal, sobre todo en sus zonas reticular y fascicular, que están bajo el control de ACTH. El grado de atrofia puede ser grave, si se administran dosis moderadas o altas por más de 2-3 semanas.

La secreción de hormona melanocito estimulante es también inhibida, por los GCC, y la función tiroidea, puede ser ligeramente disminuída, por una acción directa a nivel tiroideo. La función de la glándula paratiroidea, puede ser afectada secundariamente. En forma experimental fue demostrado que la absorción intestinal de calcio, resulta disminuída en la terapéutica con hidrocortisona, pudiendo ocasionar una hipocalcemia y una hiperfunción paratiroidea, secundaria. La gonadotropina puede también ser inhibida, y en la mujer es posible observar una pérdida de la libido, alteraciones menstruales, amenorrea, e incluso virilización.

PRINCIPALES GLUCORTICOIDES

- Hidrocortisona o cortisol (Solu- Cortril, Hidrocortisona)
- Prednisona (Deltisona, Meticorten)
- Prednisolona
- Metilprednisona o Meprednisona (Deltisona B, comp.; Solumetrol, amp.).
- Metilprednisolona (Medrol, Depomedrol).
- Triamcinolona (Ledercort)
- Dexametasona (Decadrón)
- Betametasona (Celestone)
- Cortivazol (Idaltin)
- Beclometasona (Propavent) aerosol.
- Budesonide (tópica, aerosol)
- Fluocinolona (Synalar).crema.
- Flumetasona (Locorten).
- Fluocortolona (Ultracurt).
- Deflazacort (Azacortid)
- Fluticasona (Flixonase) (tópico, aerosol)

La elección del preparado, depende de la indicación terapéutica y la afección que padece el paciente. La hidrocortisona o cortisol, es el principal GCC, secretado fisiológicamente, por la corteza suprarrenal. Posee intensa actividad antiinflamatoria, y también apreciable acción mineralocorticoide.

La Prednisona y prednisolona, son de actividad antiinflamatoria, varia veces superior a la hidrocortisona, pero poseen aún un evidente grado de actividad mineralocorticoide.

La metilprednisolona, es ligeramente más potente que la prednisolona, y casi no posee actividad mineralocorticoide. Similar actividad posee la triamcinolona, pero carece prácticamente de acción mineralocorticoide. La dexametasona y la betametasona, son, dentro de los GCC,

los más potentes antiinflamatorios, estando exentos de actividad mineralocorticoide.

	Dosis mg equivalencia	Potencia GCC	Potencia MNC	t ^{1/2} (min.)
acción corta				
cortisol	20	1	2	90
cortisona	25	0.8	2	80-118
ac. inter-media				
prednisona	5	4	1	60
prednisolona	5	4	1	115-200
triamcinolona	4	5	0	30
metilprednisolona	4	5	0	180
larga acción				
dexametasona	0.5	25-50	0	200
betametasona	0.6	25-50	0	300

POTENCIA RELATIVA DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Tabla 1

Corticoide	Potencia antiinflamatoria relativa	Potencia mineralocorticoide relativa
Hidrocortisona o cortisol	1	1
Prednisolona	4	0,8
Metilprednisolona	5	0,5
Triamcinolona	5	0
Dexametasona	25	0
Betametasona	25-30	0

DOSAJE COMPARATIVO:	
Dosis antiinflamatoria equivalentes.	
Hidrocortisona:	20 mg.
Prednisona:	5 mg.
Prednisolona:	5 mg.
Metilprednisolona:	4 mg.
Triamcinolona:	4 mg.
Dexametasona:	0,75 mg.
Betametasona:	0,60 mg.

FARMACOCINÉTICA (absorción, transporte, metabolismo, excreción)

La hidrocortisona y sus congéneres, sintéticos y semisintéticos, se absorben bien cuando se los administra por vía oral. Las sales solubles de hidrocortisona, (succinato sódico), dexametasona, betametasona (fos-

fato sódico), y otros corticoides sintéticos también se absorben rápidamente cuando se los utiliza por vía intramuscular, llegando al torrente circulatorio en pocos minutos, pudiendo utilizarse también la vía intravenosa. Los ésteres insolubles, acetatos, y acetona, se utilizan en suspensión acuosa,

para retardar la absorción y prolongar su acción terapéutica. La aplicación local en los espacios sinoviales es también factible. En su forma tópica, los GCC, son utilizados en terapéutica dermatológica. Aunque se absorben por piel, sobre todo cuando se realizan curas oclusivas, es sumamente raro que se observen signos de hipercorticismo administrados por esa vía. Aplicados en la conjuntiva, y sobre la córnea, ejercen acciones locales pasando además al humor acuoso.

Una vez absorbidos, los GCC, circulan en plasma en dos formas: unidos a proteína (90 % y más), y libre. La proteína por la que tienen mayor afinidad es la alfa globulina, llamada transcortina. Cuando la transcortina se satura, se unen a la albúmina, y también a la alfa 1 glucoproteína ácida.

La Beclometasona, es un GCC de acción local, se lo utiliza exclusivamente en aerosol, vía inhalatoria, para el tratamiento crónico del asma bronquial; o en la mucosa bucal para el tratamiento de la rinitis alérgica. Su absorción a través de las mucosas respiratorias es muy escasa o nula y por lo tanto carece prácticamente de acciones sistémicas. En la rinitis, especialmente, la beclometasona, desarrolla una acción descongestiva, posiblemente por acción directa o por su efecto permisivo, potenciando las acciones de las catecolaminas.

En tratamientos crónicos, la beclometasona por su efecto inmunosupresor local, puede originar el desarrollo de infecciones a pseudomonas, o candidiasis orofaríngea, por ejemplo, cuya evolución puede ser peligrosa, por lo que debe vigilarse estrechamente al paciente en tal sentido.

Todos los GCC activos tienen una doble ligadura entre C4 y C5 y un grupo cetónico en C3. La reducción de ese doble enlace y la reducción del grupo cetónico por hidroxilación da origen a los tetrahydroderivados (Tetrahydrocortisol y Tetrahydrocortisona, para el cortisol y cortisona respectivamente). En el hígado principalmente y también en el riñón, se combinan a través del grupo hidroxilo de C3, con ácido glucurónico o sulfatos, formándose ésteres soluble que se excretan fácilmente por la orina. Los tetrahydroderivados pueden sufrir también reducción en C20, (transformándose el cortisol en cortol y la cortisona en cortolona), formando los 17-hidrocorticosteroides, que son meta-

bolitos sin actividad corticoidea. La oxidación de los corticoides a nivel del hidroxilo del C17, origina los 17-cetoesteroides, metabolitos de nula actividad corticoidea y muy débil actividad androgénica.

La vía de excreción más importante es la urinaria. Los GCC sintéticos son metabolizados y excretados en forma similar.

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS GCC.

1. Terapéutica de sustitución:

a) Insuficiencia suprarrenal crónica: (enfermedad de Addison) :requiere el empleo combinado de hidrocortisona (5-15mg, 3 veces/día) y un mineralocorticoide potente (desoxicorticosterona).

b) Insuficiencia suprarrenal aguda: usualmente de causa suprarrenal local, puede también ocurrir por patologías de la hipótesis o por la supresión brusca de la terapéutica corticoidea de dosis moderada o alta.

El paciente requiere por venoclisis agua, sodio, cloruros, glucosa e hidrocortisona. La dosis de cortisol puede ser de 100mg cada 8 horas.

c) Hiperplasia adrenal congénita: Enfermedad familiar en la que existe deficiencia congénita de una o más de las enzimas necesarias para la síntesis de los GCC (la más frecuente es la falta de la enzima 21- hidroxilasa). La terapéutica sustitutiva, debe realizarse con cortisol, y a veces con un mineralocorticoide.

d) Insuficiencia suprarrenal secundaria: por hipopituitarismo, por enfermedades hipofisarias o por hipofisectomía. Hidrocortisona y algunas otras hormonas, como tiroxina, por ejemplo, pueden ser necesarias.

2- enfermedades reumáticas: Los GCC, actúan como agentes paliativos, merced a una acción antiinflamatoria intensa, pero no son drogas curativas. Son de utilidad en el tratamiento de las artritis reumatoidea, de la osteoartritis, y de la carditis reumática.

3- Enfermedades renales: El síndrome nefrótico, en niños sobre todo, es efectivo tratado con GCC. El plan de tratamiento, y la dosificación dependen sobre todo de la respuesta al tratamiento, sobre todo en lo referente a la proteinuria, el nivel plasmático de las albúminas y la persistencia de los edemas. Se utilizan los GCC sintéticos.

4- Enfermedades alérgicas:

Asma bronquial: Sobre todo en el estado de mal asmático refractario a otras drogas y en el acceso agudo de asma bronquial. La beclometasona tiene indicaciones especia-

les en su uso crónico. Se administra localmente por inhalaciones de aerosoles, conteniendo el GCC.

Reacciones alérgicas agudas: incluido el shock anafiláctico, edema angioneurótico, broncoespasmos graves, etc. (uso combinado con adrenalina, antihistamínicos, y medicación sintomática).

Dermatosis alérgicas: como urticarias, dermatosis tópica eccematosa, dermatitis por contacto.

5- Enfermedades de la piel:

El desarrollo de preparados de uso local o tópico, ha permitido la utilización de los corticoides, en numerosas afecciones de la piel, como en: la dermatitis exfoliativa, lesiones eccemáticas y otras. También en afecciones que cursan con prurito, como en la psoriasis. En algunas dermatosis mortales como el pénfigo, por ejemplo, la administración de GCC, puede salvar la vida del paciente, y mejorar el pronóstico.

6- Enfermedades del colágeno: En el lupus eritematoso disseminado, y en la peri-artritis nudosa, la terapéutica con GCC, puede inducir remisiones en la evolución de dichas enfermedades. En la dermatomiositis, y en la esclerodermia, forman parte de la terapia múltiple combinada actuando especialmente sobre los procesos inflamatorios de dichos padecimientos.

7- Enfermedades oculares:

Se utilizan con frecuencia en afecciones que cursan con inflamación (blefaritis alérgica, uveítis, coroiditis, iritis, conjuntivitis no infecciosa ni viral). El tratamiento prolongado puede sin embargo, inducir incremento de la presión intraocular, sobre todo en pacientes con glaucoma.

Están contraindicados en la queratitis herpética, porque pueden ocasionar opacidad permanente de la córnea, y un empeoramiento de la enfermedad. Su uso indiscriminado puede ser también peligroso en conjuntivitis virales, bacterianas, o por hongos. En estos casos la contraindicación surge de sus acciones inmunosupresoras.

8- Leucemias y enfermedades hematológicas:

El tratamiento usual de las leucemias, incluye junto con los agentes antineoplásicos, a los GCC. Los resultados son notables, sobre todo en las leucemias linfoblásticas agudas, y en algunos linfomas.

También demostraron su utilidad en las anemias hemolíticas agudas, en la púrpura trombocitopénica idiopática y algunas leucemias crónicas, como las linfocíticas.

9- Edema cerebral:

En casos de edema cerebral sobre todo de etiología neoplásica (tumores cerebrales primitivos o metastásicos), se han utilizado en forma empírica, no se ha demostrado eficacia en ensayos clínicos controlados.

10- Enfermedades hepáticas:

El tratamiento con GCC, mejora notablemente el pronóstico de la **necrosis hepática subaguda**, en la hepatitis crónica activa (con reacción negativa con el antígeno de superficie de la hepatitis), en la hepatitis alcohólica, y en la cirrosis no alcohólica de la mujer. En los casos de cirrosis no alcohólica, pero con ascitis, el tratamiento con GCC, es ineficaz, lo mismo que en cirrosis en varones.

11- Otras indicaciones:

Colitis ulcerativa crónica (colitis ulcerosa). Tratamiento del shock. Gota. Sarcoidosis. Parálisis facial periférica, y otras afecciones neurales que cursan con inflamación.

Drogas que bloquean la esteroidogénesis suprarrenal:

En 1948 se demostró que un compuesto similar al DDT, el 2, 2 bis (clorofenil) 1 dicloroetano (DDD, producía atrofia de la corteza suprarrenal, causando también necrosis y disminución marcada de la excreción de los 17- hidrocorticoides urinarios en el perro. Este hallazgo demostró la posibilidad de realizar una suprarrenalectomía farmacológica de innegables ventajas sobre la quirúrgica, lo que estimuló la investigación para sintetizar otros compuestos. Estos agentes, pueden potencialmente ser utilizados en la enfermedad de Cushing, sobre todo cuando se produce por carcinoma, y en otras hiperfunciones suprarrenales. También cuando sea necesaria la suprarrenalectomía en casos de carcinoma de mama o próstata. El DDD produce con frecuencia efectos tóxicos (vértigo, convulsiones, trastornos hepáticos, etc.), por lo que su uso no se ha generalizado.

Metirapona: Este derivado 2 metil 1- bis (3 piridil) propanona, es capaz de bloquear la síntesis de esteroides, reduciendo rápidamente la producción de hidrocortisona. Inhibe la enzima 11-beta- hidroxilasa, sufriendo los productos de la esteroidogénesis una desviación de corticosterona y cortisol a desoxicorticosterona y 11- desoxicortisol. También se reduce la secreción de aldosterona. Aunque tiene escasa toxicidad, no ha resultado útil la metirapona, en el tratamien-

to de la hiperfunción suprarrenal, porque su efecto desaparece en pocos días.

Anfenona: 3, 3 bis (p-aminofenil), 2 butano, es otro derivado inhibidor de la esteroidogénesis. Bloquea la hidroxilación en C11, C17, y C21; disminuye la secreción de aldosterona y de hidrocorticoides. Produce sin embargo hipertrofia de la corteza suprarrenal, por acumulación de lípidos en células de la zona fascicular y reticulada. La frecuencia de efectos colaterales indeseables (trastornos gastrointestinales, somnolencia, metahemoglobinemia, alteraciones de la función hepática o tiroidea), es alta. La inhibición de la secreción de aldosterona, es el fundamento del empleo de la anfenona B, como diurético; y natriurético, en pacientes con cirrosis y ascitis. En general su acción tóxica, prácticamente impide su empleo en clínica.

Aminoglutetimida: Es otro inhibidor de la síntesis de corticoides. Inhibe la conversión del colesterol en 20- alfa- hidroxicolesterol, primer paso en la esteroidogénesis. Se la ha usado en tumores adrenales funcionantes, con hipersecreción de cortisol.

Todos estos agentes inhibidores de la biosíntesis de corticosteroides, solo pueden obtenerse para uso clínico experimental.

Las drogas que se emplean en clínica, para disminuir el colesterol plasmático, tipo clofibrato y similares, no perturban la esteroidogénesis, ya que el efecto es pequeño, y no afectan la disponibilidad del colesterol para los procesos de síntesis de los esteroides.

TOXICIDAD Y EFECTOS COLATERALES INDESEABLES DE LOS GCC:

Los efectos indeseables de los GCC, pueden dividirse en dos categorías:

1-Síndrome de supresión de los GCC:

Puede desencadenarse una insuficiencia suprarrenal aguda, si se realiza una brusca supresión de la terapéutica corticoidea. Ocurre solamente en pacientes tratados en períodos prolongados y con dosis altas. Existe un síndrome de supresión, caracterizado por: fiebre, mialgias, altralgia, reacciones parenquimatosas, malestar general, etc., muy similar a una reacción de rebote del padecimiento básico, muchas veces muy difícil de distinguir de una verdadera reactivación de una artritis reumatoidea o reumatismo poliarticular agudo. Lo indicado en estos casos es restituir el tratamiento y

suspender la terapéutica posteriormente con una reducción gradual de la dosis.

2- Complicaciones debido al uso continuado de los GCC: Estos efectos son el resultado de sobredosificación y se deben a una extensión de las acciones de los GCC.

a.Alteraciones del metabolismo de agua y electrolitos: Puede observarse el desarrollo de una alcalosis hipopotasémica e hipoclorémica, retención de sodio y agua y aparición de edemas . Los corticoides sintéticos: triamcinolona, dexametasona, betametasona, etc., prácticamente carecen de actividad mineralocorticoide en dosis terapéuticas, por lo que se deben utilizar preferentemente en tratamientos crónicos. Si se desarrollan estas acciones debe administrarse potasio, dieta hiposódica, y diuréticos.

b. Alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono; La aparición de diabetes franca, en pacientes con terapéutica corticoidea, es una complicación factible de observar, dependiendo de la reserva de insulina del páncreas y de los antecedentes diabético- hereditarios del paciente.

El tratamiento de esta complicación, debe efectuarse con insulina y dieta adecuada con cantidades grandes de proteína. La presencia de diabetes, no es un impedimento para el tratamiento con GCC, si el paciente lo necesita, y el médico tratante conoce las acciones farmacológicas de estos agentes, debiendo en estos casos equilibrarse las dosis de insulina y GCC.

c. Alteraciones del metabolismo proteico: Como consecuencia del efecto anti-anabólico y del balance de N negativo, pueden presentarse las siguientes complicaciones:

Miopatía esteroide: Caracterizada por debilidad muscular y atrofia de los músculos de la cadera, glúteos, muslos y brazos. Es una complicación seria y una indicación de suspender el tratamiento. La recuperación es lenta y puede ser incompleta.

Osteoporosis: Debido a una disminución de la formación de la matriz ósea por los efectos catabólicos y el balance negativo de Calcio. Frecuentemente la osteoporosis frecuentemente origina fracturas vertebrales, por compresión. Es también una complicación seria.

d. Susceptibilidad a las infecciones: La administración de GCC, incrementa la susceptibilidad , y disminuye la resistencia a las infecciones por bacterias, virus, hongos, y protozoarios. Esto ocurre como resultado

de la supresión o disminución de la respuesta tisular a las infecciones, tales como las reacciones vasculares, la exudación de leucocitos, y la fagocitosis. Por ello ciertos procesos latentes, pueden activarse o infecciones localizadas pueden generalizarse, como la TBC, por ejemplo. En estos casos debe administrarse junto con los GCC, la terapéutica antiinfecciosa específica, controlando las dosis, y el desarrollo de la infección.

e. Úlcera gastroduodenal: Es una complicación frecuente en la terapéutica corticoide prolongada. La perforación de una úlcera preexistente puede ocurrir. Cuando sean necesarias dosis altas de GCC, deben efectuarse los controles pertinentes, establecer una dieta adecuada, y el agregado de agentes antiulcerosos.

f. Alteraciones mentales: Son frecuentes las alteraciones psiquiátricas leves como nerviosismo, insomnio, alteraciones del estado de ánimo, etc. También pueden ocurrir trastornos más graves como psicosis del tipo maníaco-depresivo, o esquizofrenia, o depresiones graves con tendencia suicida. Estos padecimientos se observan con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes psiquiátricos previos y pueden representar una intensificación de las alteraciones de la personalidad preexistentes. Pueden sin embargo, aparecer en pacientes sin antecedentes psiquiátricos previos. En todos los casos el tratamiento debe disminuirse o suspenderse. La recuperación de la psicosis desarrollada, es espontánea, pero puede demorar varios meses hasta llegar a la normalidad.

g. Alteraciones de la función sexual: Puede haber disminución de la libido, y en las mujeres dismenorrea o amenorrea. Se revierte al suspender el tratamiento.

h. Cicatrización de las heridas: Debido a la disminución de los procesos de granulación, los GCC, pueden demorar la cicatrización de las heridas. En intervenciones quirúrgicas el cierre debe ser cuidadoso, y aséptico y las suturas deben permanecer por un tiempo más prolongado; en el caso del gran quemado, debe tenerse especial cuidado.

i. Hipercoagulabilidad de la sangre: Los GCC, pueden incrementar los procesos de coagulación y aparición de complicaciones tromboembólicas, especialmente en pacientes con padecimientos previos similares. En ellos, puede ser necesaria la instalación de una terapéutica profiláctica anticoagulante,

con control previo del tiempo de coagulación y protrombina.

j. Síndrome iatrogénico de Cushing: El desarrollo de signos y síntomas de hiperfunción suprarrenal es frecuente en pacientes que reciben GCC, en dosis altas y en tratamientos prolongados. Puede observarse plétora y redondeamiento de la cara, cambios en la distribución de los lípidos, aumento del crecimiento del vello fino del organismo, adelgazamiento de la piel, pérdida de su elasticidad y aparición de estrías, etc.

Estas alteraciones indican importantes efectos metabólicos como consecuencia del uso de estos agentes.

PRINCIPIOS DE UTILIZACIÓN DE GLUCOCORTICOIDES

A partir de la experiencia acumulada en la utilización de glucocorticoides se han extraído por lo menos 6 principios terapéuticos:

- 1- Para cualquier enfermedad y cualquier paciente la dosis efectiva es empírica y debe ser reevaluada periódicamente a medida que varía el estadio de la enfermedad.
- 2- Una sola dosis de GC, incluso elevada, carece de efectos nocivos.
- 3- Si no existen contraindicaciones específicas, unos pocos días de tratamiento no producen efectos nocivos, salvo si las dosis son suprafarmacológicas.
- 4- Cuando el tratamiento se prolonga (semanas- meses), aumenta la incidencia de efectos adversos.
- 5- A excepción de la insuficiencia suprarrenal, la administración de corticoides no es curativa, solo **paliativa** debido a sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores.
- 6- La interrupción abrupta de la terapia prolongada con dosis elevadas de corticoides se asocia con un riesgo elevado de insuficiencia suprarrenal, que puede poner en peligro la vida del paciente.

En forma práctica podemos decir que cuando los GC deben administrarse por tiempos prolongados, se debe indicar la dosis menor que permita obtener el efecto deseado (se debe ajustar en forma empírica)

Cuando el objetivo es aliviar síntomas como por ejemplo en la artritis reumatoidea, la dosis inicial debe ser baja y se debe incrementar hasta que las molestias se reduzcan a niveles tolerables. No buscar el alivio total. Cuando la terapia está dirigida contra una patología que implica riesgo mortal (pénfigo), la dosis debe ser elevada para controlar la crisis. Si no mejora, la dosis debe duplicarse o triplicarse.

Cuando una enfermedad potencialmente letal es controlada con altas dosis de GC, la reducción debe hacerse gradualmente y con estrecho control del paciente y evaluación de los riesgos de la terapia y de la enfermedad.

Según algunos autores se puede lograr un potente efecto antiinflamatorio con mínimos efectos metabólicos indeseables, adminis-

trando GC en dosis elevadas y en días alternos, en lugar de múltiples dosis diarias. Esto es útil en algunas enfermedades pero no en todas. Con días alternos de terapia, el grado de supresión de la hipófisis y la corteza suprarrenal es mínimo, no están indicados en este caso los esteroides de acción prolongada.