

20  
26



# Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

"EL USO TERAPEUTICO DE LOS CORTICOSTEROIDES  
EN EQUINOS - ESTUDIO RECAPITULATIVO "

## Tesis Profesional

Que para obtener el título de  
Médico Veterinario Zootecnista  
p r e s e n t a

CARLOS CERVANTES REYES

Asesores: M.V.Z. Eugenio Bravo Quintanar  
M.V.Z. J. Gabriel Ruiz Cervantes



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Cuautitlán, Edo. de México

1988



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Indice	Página
Objetivo.....	1
Resumen.....	2
Historia de los corticosteroides.....	3
Introducción.....	6
Origen de los corticosteroides.....	8
Relación entre hipófisis y suprarrenales.....	9
Clasificación de los corticosteroides.....	11
Estructura química de los corticosteroides.....	11
Farmacocinetica de los corticosteroides en equinos...	16
Farmacodinamia de los corticosteroides.....	19
Uso de los corticosteroides en equinos.....	21
Suspensión de la terapéutica hormonal.....	26
Tratamiento durante la infección.....	26

Indice	Página
Precauciones para el uso de los corticosteroides.....	27
Reacciones secundarias, colaterales y adversas de los corticosteroides.....	28
Presentaciones comerciales y dosis de los corticosteroides.	33
Dosis de los corticosteroides en trastornos musculoesquelético de los equinos.....	40
Bibliografía.....	41

**Objetivo:**

La presente tesis constituye un estudio recapitulativo de los usos terapéuticos y propiedades farmacológicas de los corticosteroides, publicados en los últimos ocho años, con el objetivo de ordenar y dar a conocer todo lo que a la fecha se sabe sobre estos fármacos y ponerlos a disposición de los profesionales interesados en el tema.

## Resumen:

El uso de los corticosteroides ha fluctuado entre el auge y la decadencia. Esto se debe en parte al mal uso que de ellos se ha hecho y a que se ignoran sus bondades terapéuticas.

La corteza de la glándula adrenal secreta varios esteroides. Entre éstos los más importantes son la hidrocortisona, la corticosterona y la aldosterona. Estas tres hormonas esteroidales, junto con otros esteroides íntimamente relacionados en cuanto a estructura y actividad, reciben el nombre de corticosteroides. en esta definición se incluyen los compuestos sintéticos y los naturales. La corteza suprarrenal también produce otras hormonas esteroides, por ejemplo, los estrógenos y andrógenos en pequeñas cantidades, pero no se incluyen en la definición de corticosteroides.

La fisiología de las hormonas corticosteroides es muy compleja porque afecta a muchos aspectos de la función celular. Su farmacología es también muy compleja, y las preparaciones de la medicina moderna son en ocasiones excesivas, de tal manera que pequeñas dosis pueden producir resultados terapéuticos poderosos.

## Historia de los corticosteroides:

Los efectos adversos de la destrucción de las glándulas suprarrenales se ha reconocido desde las observaciones de Sir Thomas Addison. También se ha sabido desde hace muchos años que la supresión experimental de las cortezas suprarrenales es compatible con la vida. En la mayor parte de especies, la muerte sobreviene una semana después de la extirpación quirúrgica, a menos que se comience un tratamiento con extractos de corteza suprarrenal, esteroides puros o sal. ( 4,27)

A partir de 1930 hubo una búsqueda intensa de los principios activos que pudieran explicar la función esencial de las glándulas suprarrenales. En 1937 Reichstein y Von Euw prepararon sintéticamente desoxicorticosterona, y luego demostraron su presencia en las suprarrenales. Aunque este esteroide tenía acción poderosa sobre el metabolismo de sal y agua, demostró ser útil en el cuidado de la enfermedad de Addison, era obvio que los extractos de corteza suprarrenal también contenían algunos otros compuestos que podían influir no solo el metabolismo de electrólitos sino también el de los carbohidratos y proteínas. Entre los múltiples esteroides que se fueron algunos de ellos poseían notable actividad glucocorticoide, en contraste con la mineralocorticoide de la desoxicorticosterona. ( 4,27,36)

La segunda guerra Mundial estimuló el interés en los glucocorticoides aislados previamente por Kendall en la Clínica Mayo. Se sospechaba que tales compuestos podían ser valiosos en el tratamiento del choque y el agotamiento, aunque la escasez de estos compuestos no permitía su valoración en el hombre. Se efectuaron

grandes esfuerzos para sintetizar cantidades adecuadas de glucocorticoides para pruebas clínicas. (4,24,39)

Una piedra angular en la historia de los esteroides suprarrenales fué el informe de Hench y colaboradores sobre eficacia de las hormonas cortisona y adenocorticotrópica en la artritis reumatoide. Hench había estado impresionado durante años con la reversibilidad de la artritis reumatoide, observando que los pacientes tendían a mejorar cuando sufrían ictericia, como también las mujeres en el período de la gestación. Parecía que estas mejorías estuvieran asociadas con la producción o retención de alguna "sustancia antireumática". Aunque Hench planeó probar cortisona (compuesto E de Kendall) desde 1941. Sólo pudo hacerlo en 1948, cuando la síntesis parcial proporcionó suficiente material para una prueba clínica. (4,24)

Los resultados de las pruebas clínicas en artritis reumatoide fueron espectaculares y pronto se comprobó que la cortisona y la corticotropina (ACTH) producían mejoría sintomática en un número sorprendente de estados patológicos. Se reconoció al mismo tiempo que la cortisona no lograba la curación para estas múltiples enfermedades. "Parecía proporcionar a los tejidos susceptibles un escudo amortiguador contra el irritante".

Aunque el cortisol era el agente principal de la actividad glucocorticoide de los extractos suprarrenales se sospechaba que la fracción amorfa de los mismos todavía contenía algún material cuya actividad mineralocorticoide era mucho mayor que la de la desoxicorticosterona. En 1953 se aisló el compuesto responsable, que se llamó aldosterona. (27,39)

La investigación subsiguiente sobre glucocorticoides condujo al desarrollo de diversos esteroides nuevos con potencia antiinflamatoria notablemente mayor que la cortisona, aunque su influen-

cia sobre el metabolismo de los carbohidratos generalmente es paralela a su actividad antiinflamatoria. Una importante ventaja de los nuevos esteroides, como prednisona, metilprednisolona, triamcinolona y dexametasona es que estos esteroides antiinflamatorios ejercen poco efecto sobre la resorción renal de sodio, mientras conservan potente actividad antiinflamatoria. (24,27,39)

## Introducción:

Las glándulas suprarrenales, situadas en el polo superior de ambos riñones, constan de dos partes distintas, la médula y la corteza. La médula suprarrenal está en función directa con el sistema nervioso simpático, y secreta las hormonas adrenalina y noradrenalina y respuesta al estímulo simpático. Estas hormonas, a su vez, tienen efectos casi idénticos al estímulo directo de todos los nervios simpáticos del organismo. ( 11,13,24)

La corteza suprarrenal secreta un grupo de hormonas totalmente diferentes, llamadas corticosteroides. Estas hormonas son todas sintetizadas partiendo del esteroide colesterol, y todas tienen fórmulas químicas parecidas. Sin embargo, pequeñas diferencias en sus estructuras moleculares que veremos más adelante, les dan funciones muy diferentes y muy importantes.

No todas las hormonas corticosuprarrenales tienen la misma acción en el cuerpo. Hay dos tipos principales de hormonas, los mineralocorticoides y los glucocorticoides, secretados por la corteza suprarrenal. Además, se producen pequeñas cantidades de andrógenos cuyos efectos son similares a los de la hormona sexual masculina testosterona. En condiciones normales regularmente carecen de importancia, pero en algunas anomalías de la corteza suprarrenal, llegan a producirse cantidades muy grandes y pueden observarse efectos masculinizantes. ( 27,36)

El nombre de mineralocorticoides se debe a que estas hormonas actúan principalmente sobre los electrolitos de los líquidos extracelulares, en particular sodio, potasio y cloruros. Los glucocorticoides fueron llamados así porque uno de sus principales efectos es elevar la concentración de glucosa en sangre. Sin

embargo, los glucocorticoides tienen otros efectos sobre el metabolismo de grasas y proteínas, probablemente de igual importancia para el organismo que su efecto sobre el metabolismo de los carbohidratos. (24,27,36)

Se han aislado más de 30 esteroides de la corteza suprarrenal pero sólo dos de ellos, la aldosterona, el principal mineralocorticoide, y el cortisol, el principal glucocorticoide, tienen notable importancia en las funciones endócrinas del organismo. (27, 36,39).

Los corticosteroides tienen una demanda muy alta dentro de la clínica de equinos ya que son muy frecuentes las presentaciones de problemas inflamatorios, óseos y articulares, como son: artritis crónica, miositis, laminitis, "zapatazos"(contusiones en la palma del casco), bursitis, espondilitis anquilosante del tipo del esparavan óseo, de la naviculitis, etc..(2,3,5,17,18,21)

La fisiología de las hormonas corticosteroides es muy compleja porque afecta a muchos aspectos de la función celular. Su farmacología es también muy compleja, y las presentaciones de la medicina moderna son en ocasiones excesivas, de tal manera que pequeñas cantidades pueden producir resultados terapéuticos poderosos. Entender la fisiología y la farmacología de estos compuestos permitirá el uso terapéutico en su máximo beneficio con el mínimo de efectos colaterales. (5,13,16,24,36)

### Origen de los corticosteroides:

Los corticosteroides se originan en las glándulas suprarrenales situadas en los polos anteriores de los dos riñones, estando constituida cada una de ellas de dos partes: la médula adrenal y la corteza adrenal; la inervación esta a cargo del nervio simpático. (7,15,24)

Tanto la corteza como la médula poseen diferentes orígenes embrionarios: la corteza se desarrolla a partir del mesodermo, y la médula a partir del ectodermo, secretando epinefrina y norepinefrina, también llamadas catecolaminas.

La corteza está constituida por tres zonas:

<u>Zona Glomerular.</u>	<u>Zona fascicular.</u>	<u>Zona Reticular.</u>
Mineralocorticoides:	Glucocorticoides:	Esteroides sexuales:
Corticosterona (pequeñas cantidades).	Cortisol (Hidrocortisona o comp. F).	<u>Andrógenos</u> <u>Estrógenos</u>
Desoxicorticosterona.	Corticosterona (muy poca cantidad) <u>Cortisona</u>	<u>Progesterona</u>

(14,16,27)

## Relación entre hipófisis y suprarrenales:

La corticotropina, denominada también ACTH, de la hipófisis anterior estimula la síntesis de esteroides suprarrenales a partir del cortisol, y es necesaria para la estructura y función corticales normales. Aunque la corticotropina estimula principalmente la formación de glucocorticoides, tiene influencia básica sobre la formación de todos los esteroides suprarrenales.

La liberación de ACTH depende de polipéptidos aislados del hipotálamo, que se denomina factor de liberación de corticotropina ( CRF ). (8,12)

La regulación de ACTH depende sobre todo de la influencia de los valores de cortisol sobre la producción de CRF por virtud de un mecanismo de retroalimentación negativa. (16)

Los estímulos que causan alarma, incluyendo drogas como la adrenalina pueden anular la inhibición por retroalimentación de concentraciones sanguíneas altas de cortisol. Además de estas importantes influencias reguladoras, existe una variación diurna en la liberación de ACTH, que muestra un ritmo característico. (12) La variación diurna de glucocorticoides se caracteriza por altos niveles de cortisol circulante por la mañana temprano y niveles bajos por la tarde. Esta variación es resultado de la ritmicidad que determina la variación diurna de la temperatura del cuerpo y los cambios cíclicos del sistema reproductivo femenino.

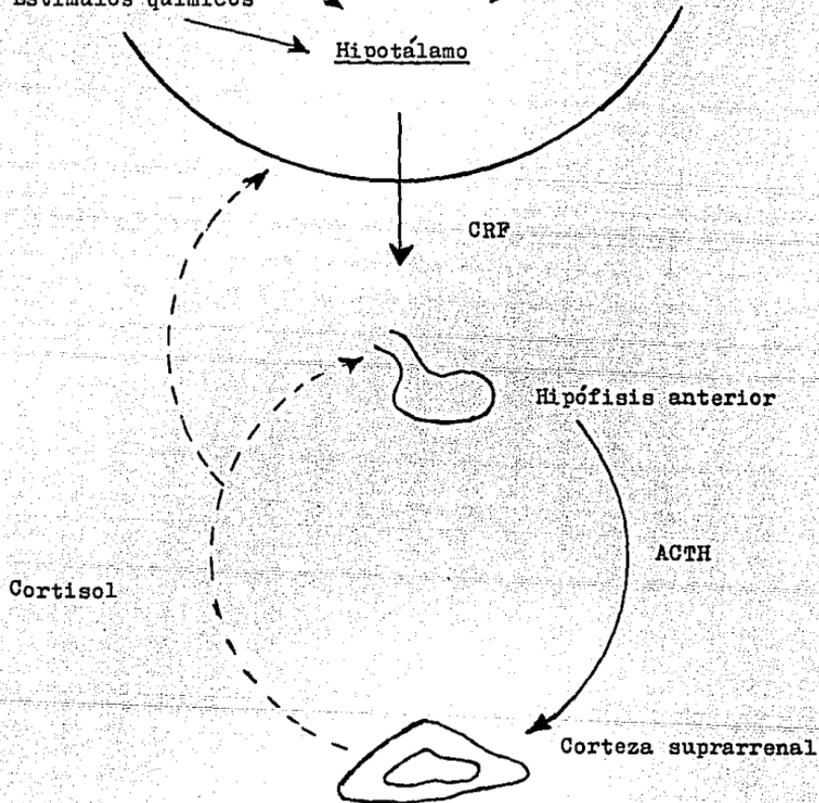
Esta variación de la secreción de glucocorticoides se le conoce como ciclo circadiano y se debe a la variación diurna del factor liberador de corticotropina hipotalámica. (24,36)

Emoción por vía de  
sistema límbico

Traumatismos,  
vía RF

Estímulos químicos

Impulso para  
ritmo diurno



Resumen esquemático de los factores principales que regulan  
la secreción de ACTH. (16)

## Clasificación de los corticosteroides:

Los corticosteroides intervienen en un gran número de procesos fisiológicos, debido a esto los dividimos en dos grupos:

-Mineralocorticoides.

-Glucocorticoides.

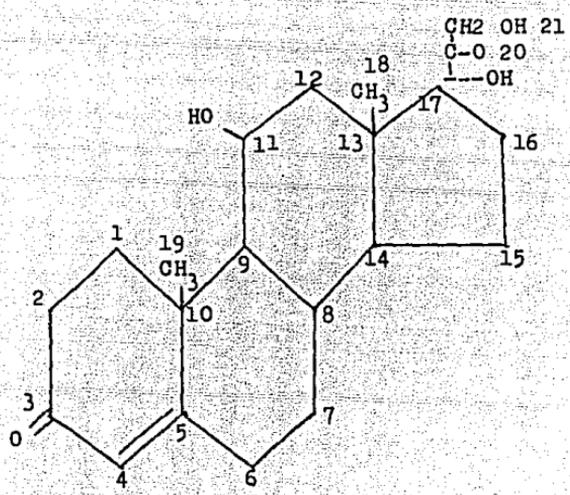
Los mineralocorticoides ejercen su efecto principal en el equilibrio y metabolismo de los electrolitos.

Los glucocorticoides promueven la gluconeogénesis a expensas de las grasas y proteínas de los tejidos. (15,16)

## Estructura química de los corticosteroides:

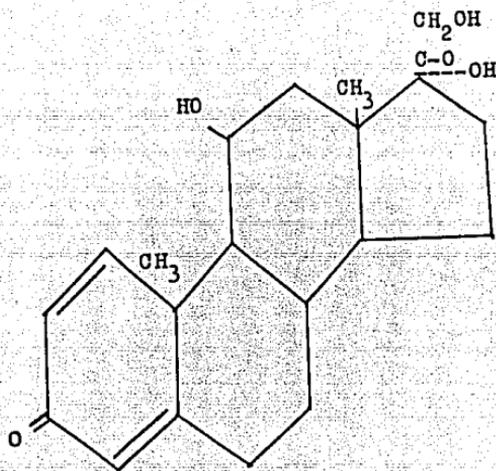
Los corticosteroides son sustancias químicas con 21 átomos de carbono dispuestos en cuatro anillos, como sucede con todas las moléculas biológicas activas. En la mayoría de los casos clínicos se busca en particular la actividad gluconeogénica (antiinflamatoria), sin efectos mineralocorticoides. Las modificaciones farmacológicas que se llevan a cabo en la estructura química original de la molécula de esteroides, ha dado como resultado la creación de un número importante de compuestos con acciones diferentes. En general se ha logrado maximizar el efecto glucocorticoide y minimizar el efecto mineralocorticoide. (14,16,17)

Un ejemplo clásico de modificación química en la estructura original del cortisol, es la adición de una doble unión entre C1 y C2, ésta modificación, aumenta la actividad glucocorticoide, y disminuye la actividad mineralocorticoide. (36)



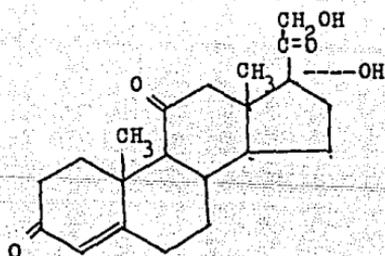
Estructura química del cortisol.(36)

Estructura química de la prednisolona:

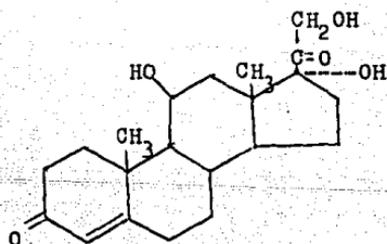


Prednisolona . (36)

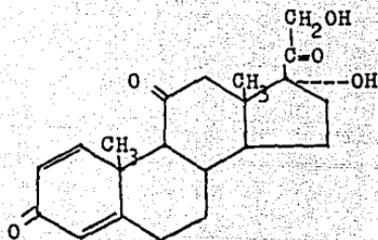
La estructura básica de los esteroides adrenocorticales está representada por la cortisona, descubierta como factor E de Kendall. La variación de este núcleo básico para cada esteroide consiste en el desplazamiento de hidrógeno o de un hidroxilo. La desoxicorticosterona fue la primera hormona cortical sintetizada. Sólo se obtienen de la glándula adrenal cantidades diminutas de esta hormona. La aldosterona, que es mucho más potente para retener sal, es hoy considerada como la verdadera hormona y la sustancia predecesora de la desoxicorticosterona en la corteza adrenal. La cortisona y la hidrocortisona son los glucocorticoides más potentes aislados de la corteza adrenal. Los dos se han sintetizado. La hidrocortisona es la verdadera hormona glucocorticoide y la cortisona es un precursor de su metabolismo. La hidrocortisona se ha modificado para obtener fluorohidrocortisona, prednisona y prednisolona, que manifiestan diferencias cuantitativas en la respuesta de los tejidos. (15,16,24,27,36)



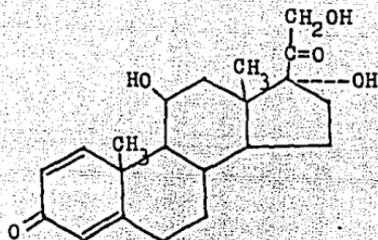
Cortisona (Compuesto E, Cortona)



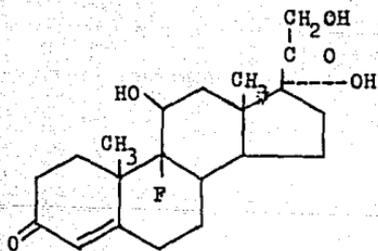
Hidrocortisona (Compuesto F, Cortisol)



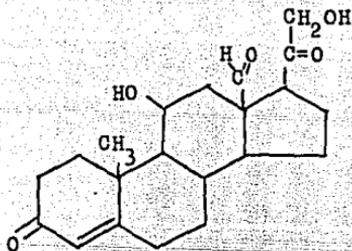
Prednisolona ( Dehidrohidrocortisona, Hydrelira)



Prednisona ( Dehidrocortisona, Delta)



Fludrocortisona (9a-fluorohidrocortisona, Alflorona)



Aldosterona (Electrocortin)

## Farmacocinética de los corticosteroides en los equinos:

**Absorción.- Bucal.** La cortisona, hidrocortisona, prednisona y prednisolona se absorben bien en el tubo gastrointestinal. El efecto terapéutico se manifiesta pronto, pero dura pocas horas. La dosis diaria debe dividirse en tres o cuatro partes administradas a intervalos iguales para conseguir un efecto hormonal sostenido. (15,16,24)

**Intramuscular.** El acetato de cortisona, U.S.P., administrado por vía intramuscular se absorbe durante las 24 horas siguientes, o más. La absorción es más lenta que por la administración bucal, y por ello hay más peligro de efectos acumulativos. Para acelerar la acción del esteroide se puede administrar una dosis dividida en varias porciones durante el primero o los dos primeros días y seguir con una dosis diaria de mantenimiento.

El acetato de hidrocortisona, U.S.P., se absorbe con más lentitud que el acetato de cortisona después de la inyección intramuscular. Los demás esteroides se usan rara vez por vía intramuscular. (36)

**Tópica.** La hidrocortisona, y en particular el acetato de fluorocortisona, H.N.R. (9-fluorohidrocortisona), se absorben por la piel y por las cavidades intrasinoviales. Sin embargo, en las cantidades que se aplica normalmente a la piel no es probable la absorción de esteroide suficiente para producir efectos sistémicos. Después de la inyección intraarticular hay suficiente absorción por el saco sinovial para producir edema periférico, especial-

mente con la fluorohidrocortisona. (24,27)

Ocular. El acetato de cortisona aplicado tópicamente penetra pronto en la cámara anterior del ojo. La concentración intraocular baja rápidamente en el transcurso de 24 horas después de la aplicación. En humor vítreo se encuentran niveles de esteroide bajos, pero apreciables.

El acetato de cortisona inyectado debajo de la conjuntiva produce concentraciones altas en el ojo con más rapidez que con el tratamiento tópico. (24)

Intravenosa. La administración intravenosa de hidrocortisona por goteo continuo produce el máximo efecto fisiológico. La acción es rápida después de la administración, pero termina muy pronto al interrumpirla. Por ello, la terapéutica intravenosa ha de suplementarse con la intramuscular o con la terapia bucal repetida si se desea efecto continuo. (36)

Distribución. A la aplicación de corticosteroides o presumiblemente a la inyección de análogos, la molécula es (1) libre, pero (2) pronto se une a una proteína sérica específica (alfa globulina) llamada transcortina. Esta unión es débil y reversible y su fuerza es inversa al número de grupos polares sobre la molécula esteroide. Un esteroide debilmente polar es fuertemente unido mientras que un esteroide altamente polar como el cortisol es debilmente unido. (15)

El corticoide es transportado por sangre, donde éste (1) alcanza al hipotálamo e inhibe (2) posteriormente la liberación de ACTH-RF, alcanza la adenohipófisis para inhibir la liberación de ACTH. (3) Alcanza al tejido receptor blanco donde se une firmemente y ejerce sus efectos específicos. (36)

Normalmente, arriba del 75% del cortisol plasmático y cortisona (más sus análogos) son unidos al transcortín. Otro 10 a 15% es unido a la albúmina. El restante 10 a 15% del cortisol y corticosterona se quedan libres y esto es la parte farmacológicamente importante porque queda libre para entrar a la célula y ejercer sus efectos. (36)

Biotransformación.- Como la forma no unida al receptor es metabolizada por las células blancas o conjugada por el hígado, la porción unida al transcortín es liberada con el objeto de mantener el nivel plasmático necesario de hormona libre. (27,36). La vida media del cortisol es menos de dos horas, por tanto pronto circula de regreso al hígado, donde es conjugado principalmente a ácido glucorónico o menos frecuente a ácido sulfúrico. (36)

Excreción.- Tanto el ácido glucorónico como el sulfúrico son sustancias hidrosolubles listas para su excreción en la orina 3/4 y en las heces 1/4. (24). Los túbulos renales reabsorben activamente del 80 a 90% del cortisol libre, pero permiten que las formas conjugadas permanezcan en la orina. (27)

El cuerpo está menos adaptado a metabolizar y a eliminar los corticoides sintéticos como la prednisona. De aquí su efecto más largo y su mayor potencia. Probablemente la molécula alterada sea menos susceptible de ser atacada por los sistemas enzimáticos presentes. (24)

## Farmacodinamia:

El mecanismo de acción de los corticosteroides es muy complejo y con toda seguridad el mecanismo de la inflamación es suprimido a varios niveles:

Los corticosteroides pueden disminuir el flujo sanguíneo y como consecuencia de ello la exudación, pero mucho más importante es que, ellos estabilizan las membranas celulares limitando entonces la liberación de enzimas lisosomales destructivas con la liberación secundaria de prostaglandinas. (16) Aparentemente inhibirán a nivel de membrana celular la actividad fosfolipasa, por lo cual indirectamente estarían implicados en el bloqueo de la producción de prostaglandinas. (24, 27)

Recientemente se han publicado evidencias en el sentido de que los esteroides inhiben la liberación de prostaglandinas en las articulaciones. (36) Inhiben la liberación de kininas y la activación del complemento, con lo cual indirectamente reducen la migración celular, la fagocitosis y la formación de reacciones inmunes. (14) Estas últimas acciones son las que pueden afectar negativamente las defensas orgánicas y que han llevado a muchos a contraindicar el uso de los corticosteroides. (16) Sin embargo, su uso es benéfico, siempre y cuando se utilicen en forma adecuada, a dosis correctas y por períodos limitados. (27)

Esta situación es comprensible puesto que los esteroides inhiben la multiplicación celular y la deposición de colágena sobre los cuales asientan los fenómenos de reparación. (15)

Los corticosteroides reducen la inflamación. Además, inician procesos metabólicos que descomponen las proteínas tisulares, para transformarlas en glucosa, proceso denominado: gluconeogénesis. La administración de los corticosteroides aumentan las concentraciones sanguíneas de glucosa en el hígado en forma de glucógeno. (13) A causa de su tendencia a descomponer las proteínas, si se administran corticosteroides en dosis altas durante lapsos duraderos se reduce la masa muscular y los huesos se hacen quebradizos. (16)

Desde el punto de vista experimental, se ha dicho que los corticosteroides reducen la inflamación por medio de los mecanismos siguientes:

- Al conservar la permeabilidad normal del lecho vascular, lo que impide el edema.
- Al estabilizar y conservar la integridad de la microcirculación en la zona afectada.
- Al reducir la resistencia en el lecho vascular y mejorar el retorno venoso.
- Al ejercer la actividad antialérgica modificando los efectos de la histamina en las células. (24,27)

## Uso de los corticosteroides en equinos:

Cuando se administran en forma sistémica o se inyectan en la zona afectada, los corticosteroides reducen la inflamación en muchos trastornos músculo-esqueléticos. Cuando se usan en forma apropiada, son de utilidad en el tratamiento de los casos agudos de laminitis, osteítis, tendinitis, artritis, periostitis, tenosinovitis, miositis y traumatismo músculo-esquelético. Cuando se usan corticosteroides para tratar los trastornos músculo-esqueléticos, los animales deben reposar lo suficiente como para que sea posible la curación. Si la curación no es completa antes que el animal retorne a la actividad normal, puede producirse lesión tisular permanente. El uso de corticosteroides a menudo hace desaparecer los signos de cojera aun si los tejidos afectados todavía no han sanado. ( 1 ) Debido a que los dueños de los caballos a menudo quieren que el animal esté activo tan pronto como disminuyen los signos clínicos en vez de esperar que la Naturaleza sane por completo la lesión muchos clínicos han limitado su uso de corticosteroides en los casos de cojera en el caballo.(17)

Los trastornos agudos reaccionan más favorablemente al tratamiento con corticosteroides.(28)

Cuando se administran en forma sistémica para el tratamiento de los trastornos músculo-esqueléticos, el uso excesivo de los corticosteroides puede producir toxicidad. Algunos de los problemas que se observan por el uso excesivo de los corticosteroides, son : desequilibrio de electrolitos, descomposición excesiva de proteínas, supresión del sistema inmunológico con aumento de la

susceptibilidad a las enfermedades infecciosas, y retraso de la curación de huesos y heridas. ( 30 )

Para administrar preparados de corticosteroides activos en forma directa en el sitio de articulaciones lesionadas, ciertos corticosteroides pueden inyectarse directamente en la articulación. La articulación está encapsulada, y esta cápsula está cubierta por la sinovial. ( 31 ) Los ligamentos, que unen a un hueso con otro, y los tendones, que unen a los músculos con el hueso, a menudo pasan por encima de las articulaciones. El espacio dentro de la articulación contiene líquido sinovial, que hace las veces de lubricante. Los extremos de los huesos en la articulación están cubiertos de cartílago. ( 25 )

El signo primordial de enfermedad articular en el caballo es la cojera. La sola distorsión de la articulación por el exceso de líquido sinovial no se considera indicio seguro de enfermedad articular. ( 17 )

El cartílago articular no contiene nervios sensibles al dolor. Así pues, el dolor que se asocia con enfermedad articular en el caballo, no se origina en el cartílago. Antes bien, los signos de dolor guardan relación con los tejidos blandos sensibles con la región de la articulación, y posiblemente con el hueso que se encuentra debajo del cartílago. La lubricación de las articulaciones es auxiliada por la síntesis de ácido hialurónico polimerizado, que se encuentra en el líquido sinovial. El dolor durante el movimiento puede deberse a la pérdida de la lubricación de la membrana sinovial a consecuencia de la baja viscosidad del líquido sinovial por reducción de la polimerización del ácido hialurónico .

o por dilución del ácido hialurónico polimerizado en una cantidad excesiva de líquido sinovial. Otros factores que contribuyen al dolor articular son las alteraciones en la tensión de tendones y ligamentos, o la distensión de vasos sanguíneos por la inflamación y los espasmos musculares.

Al parecer, el sitio de acción de los corticosteroides, cuando se inyectan en forma intraarticular, es la membrana sinovial. Después de la administración con buenos resultados de un corticosteroide intraarticular, ocurre reducción del volumen y aumento de la viscosidad del líquido sinovial. ( 30 )

Cuando se administran corticosteroides por vía intraarticular, la zona en que se practicará la inyección debe prepararse como para cirugía. Deberá cortarse el pelo, y rasurarse, lavarse y enjuagarse la zona. Deberá aplicarse un desinfectante, como tintura de yodo, el sitio de inyección, y permitir que seque el preparado antes de introducir la aguja hipodérmica. Deberá extraerse la mayor cantidad de líquido sinovial antes de inyectar el preparado de corticosteroides. No debe administrarse una cantidad de corticosteroides mayor que la que pueda absorberse en la sinovial, pues las cantidades excesivas se difunden hacia la circulación general y se hidrolizan en el líquido sinovial para formar un residuo biológicamente inactivo que finalmente desaparece de la cavidad articular. ( 18 )

Los corticosteroides nunca deben inyectarse en articulaciones infectadas. ( 30 )

Se afirma que la betametasona es de efecto duradero cuando se inyecta en la articulación. El producto comercial contiene fosfato sódico de betametasona, relativamente soluble, lo que causa actividad antiinflamatoria rápida, y acetato de betametasona,

menos soluble pero con las ventajas de hidrolizarse menos fácilmente en la articulación y de persistir durante largo tiempo en los tejidos sinoviales. ( 18 )

La inyección intraarticular de corticosteroide produce reducción de la inflamación y de la hipersensibilidad a la palpación de la articulación. La marcha del animal mejorará o se hará de nuevo normal a medida que se reduce o corrige el dolor. Por lo general estos cambios ocurrirán en las primeras 24 horas después de la inyección intraarticular. Sin embargo, posiblemente sean necesarios tres días para que se produzca la reducción máxima de los signos. Las inyecciones adicionales en la articulación deberán practicarse sólo según sea necesario. El uso intraarticular de corticosteroides hace desaparecer los efectos tóxicos que suelen asociarse con la administración sistémica. (3,18)

La inyección intraarticular de corticosteroides es especialmente eficaz cuando se combina con el reposo y la protección de la articulación contra el traumatismo prolongado. Al usar corticosteroides, es importante recordar que el alivio del dolor y de la inflamación no indica que ha ocurrido curación completa o siquiera parcial de la articulación afectada. El reposo es un elemento importante en la curación. ( 3 )

Debido a que pueden obstaculizar la curación, el uso de corticosteroide, en forma sistémica o por inyección intraarticular, está contraindicado en las formas graves de artritis traumática en las que existen lesión interna de la articulación afectada y hemorragia notable. ( 18 )

Articulación Fémurotibiorrotuliana del Equino.

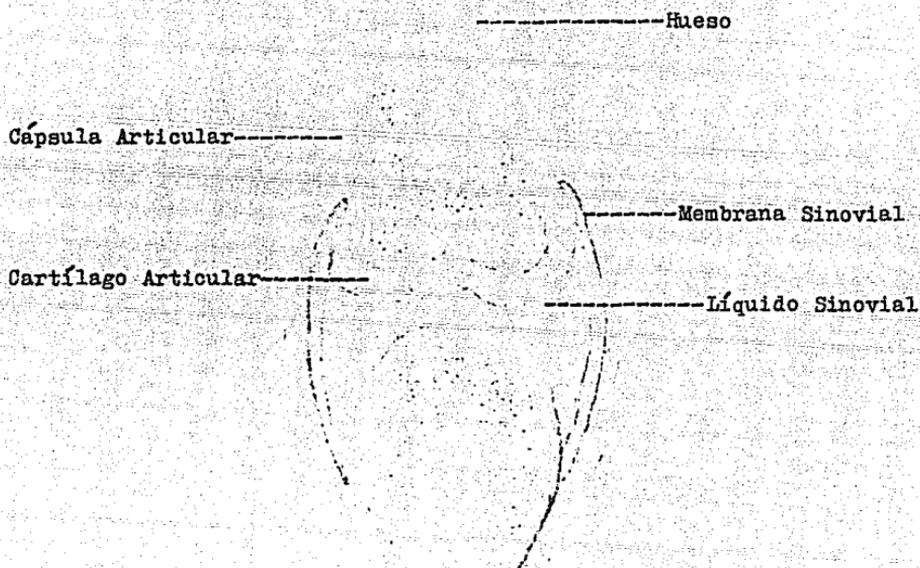


Diagrama de las estructuras articulares principales. (18)

### Suspensión de la terapéutica hormonal:

El tratamiento con esteroides adrenocorticales produce atrofia de la corteza adrenal y disminución en la producción de hormonas. La terminación brusca de la terapia produce estado hipocortical con grave desequilibrio endócrino. Por ello, el tratamiento adrenocortical debe terminar con disminución gradual de la dosis durante un período de dos semanas, o incluso más largo. (4,6,21)

### Tratamiento durante la infección:

El tratamiento con esteroides adrenocorticales inhibe los procesos inflamatorios que identifican el estado de infección en los tejidos. Existe el peligro de que pueda pasar inadvertida una infección durante el curso de terapia con esteroides, a menos que el clínico esté alerta frente a la posibilidad de infección y observe cuidadosamente otras indicaciones quimioterapéuticas. Si se desarrolla una infección durante el tratamiento con esteroides deberá continuarse, e incluso aumentarse, la administración de hormonas durante el período de tensión (stress) causado por la infección. El tratamiento con esteroides puede ser benéfico en caso de una reacción de tipo de choque agudo. (32)

En el momento actual la bibliografía clínica veterinaria carece de experimentos clínicos controlados para la medición de la eficacia del tratamiento con las hormonas adrenocorticales. Por el momento sólo es posible enumerar algunos de los estados clí-

nicos en que se han usado esteroides adrenocorticales con excelentes resultados:

- Enfermedad de Addison.
- Hipopituitarismo.
- Síndrome suprarrenogenital.
- Asma bronquial grave.
- Inflamaciones oculares agudas.
- Artritis reumatoide.
- Fiebre reumática aguda.
- Dermatitis atópica grave.
- Reacciones graves a la penicilina.
- Choque anafiláctico. (34,36)

#### Precauciones para el uso de los corticosteroides:

Hay ciertos principios que pueden derivarse de la experiencia acumulada en el uso terapéutico de los esteroides.

- 1.- Estas drogas no curan cualquier enfermedad. No representan tratamientos de substitución, como la insulina para la diabetes, excepto en los casos raros de enfermedad de Addison o de hipoadrenocorticismismo inducido.
- 2.- Los esteroides suprarrenales antiinflamatorios son particularmente útiles en procesos patológicos que ocurren en brotes sucesivos, por lo cual no es necesario un tratamiento prolongado. También pueden ser muy útiles en aquellos trastornos en los cuales basta la aplicación tópica.
- 3.- Debe hacerse todo lo posible por usar otras drogas o métodos que eviten un tratamiento prolongado con esteroides. (31,36)

**Reacciones secundarias, colaterales y adversas de los corticosteroides:**

Las acciones farmacológicas de la cortisona, hidrocortisona, fluorohidrocortisona, prednisona y prednisolona son similares y por ello se examinan aquí colectivamente.

**Metabolismo de los carbohidratos.**- La cortisona aumenta la reserva de glucógeno en los tejidos porque promueve la gluconeogénesis a expensas de las proteínas y grasas. ( 6 ) En los animales normales, la cortisona puede causar hiperglucemia, glucosuria y disminución de la tolerancia a los carbohidratos, efectos que duran algún tiempo. ( 2 ) La terapéutica de cortisona en los animales diabéticos requiere una cantidad adicional de insulina para controlar debidamente la diabetes mellitus. ( 8 )

**Metabolismo de las proteínas.**- Grandes dosis de cortisona desvían hacia el lado negativo el balance del nitrógeno por aumento de eliminación urinaria de éste. También aumenta la excreción urinaria de ácido úrico. ( 13 )

**Metabolismo de las grasas.**- No se conoce bien la influencia de los esteroides adrenocorticales sobre el metabolismo de las grasas. En el hombre, la administración prolongada de los esteroides adrenocorticales promueve el depósito de grasa en el tejido subcutáneo, aunque no se introduzca ningún cambio en la dieta. ( 26 )

Metabolismo del agua y de los electrólitos .- La deficiencia de glucocorticoides causa insuficiente reabsorción tubular de sodio y deficiente excreción tubular de potasio. La excesiva excreción de sodio reduce el nivel del mismo en el suero. El agua de los tejidos abandona el compartimiento extracelular, con la consiguiente hemoconcentración de proteínas del plasma, aumento de la viscosidad de la sangre y disminución del gasto cardiaco, de la depresión sanguínea y de la circulación periférica. (16)

Se produce el efecto opuesto por la excesiva administración de los esteroides glucocorticales, esto es, un aumento de la retención de sodio y diuresis potásica. La dosificación alta continua de cortisona o hidrocortisona produce edema, hipocloremia, hipocalcemia, hipopotasemia y alcalosis metabólica. La terapéutica potásica corrige muy pronto este trastorno. (24)

Sistema endócrino.- Cuando se administran repetidamente glucocorticoides, la corteza adrenal se atrofia, por el exceso de hormona cortical que reprime la producción de ACTH en el lóbulo anterior de la hipófisis. Cuando se administra ACTH en exceso, la corteza adrenal se hipertrofia. (15)

Sistema músculo-esquelético.- El tratamiento con exceso de esteroides adrenocorticales o el hipercorticismo de cualquier clase produce debilidad muscular como resultado del agotamiento del potasio. La debilidad muscular se observa también con el hipocorticismo, pero no se conoce el mecanismo que interviene en ello. La dosificación alta prolongada de glucocorticoides produce aumento de la eliminación de calcio, fósforo y nitrógeno,

lo que produce o intensifica la osteoporosis con notable riesgo de fracturas. ( 27 )

Tejido mesenquimatoso.- La cortisona reprime la respuesta del tejido conjuntivo a los daños, traumáticos, anafilácticos o infecciosos. Esta respuesta antiinflamatoria surge de la capacidad de estas hormonas para inhibir la actividad de los fibroblastos y deprimir la vascularización y la formación de tejido de granulación y de sustancia fundamental intracelular. ( 16 ) El mecanismo exacto es desconocido; pero es evidente que las hormonas adrenocorticales reprimen la respuesta normal de los tejidos a los daños y alivian los síntomas de muchos estados, como la artritis y la alergia. El alivio proporcionado por estas hormonas es simplemente paliativo y el síndrome clínico reaparece tan pronto como cesa la terapéutica hormonal. ( 15 ) La misma actividad represora de las hormonas adrenocorticoides puede utilizarse clínicamente para prevenir las adherencias del pericardio pleura o peritoneo.(16)

Sistema hematopoyético.- Los esteroides adrenocorticales causan marcada reducción en los eosinófilos de la sangre. La terapia prolongada produce apreciable granulocitosis neutrófila. El número de eritrocitos puede aumentar por el tratamiento en animales anémicos.(14) La terapéutica prolongada produce también linfocitopenia con disminución del tejido linfoide; en la deficiencia ocurre lo contrario. ( 24 )

Otras acciones.- Los esteroides adrenocorticales aumentan la secreción de pepsina y de ácido clorhídrico. Estas hormonas

ejercen acción androgénica que se manifiesta en uno y en otro sexo después de una terapia prolongada. (15) Inhiben la actividad de la hialuronidasa.

La prednisona y la prednisolona son esteroides sintéticos recientes, tres a cinco veces más potentes que la cortisona o la hidrocortisona. En dosis bajas, estos nuevos medicamentos no producen retención de sal ni excesiva excreción de potasio en el hombre, lo que es una ventaja sobre la cortisona y la hidrocortisona. (34)

Efectos secundarios.- Los efectos secundarios consisten en debilidad muscular, causada por pérdida de potasio, fracturas determinadas por pérdida de calcio, glucosuria, formación de edemas, que se inician con cara de luna llena e hipertensión (suspensión de sal común), torpidez de las heridas y propensión a trombosis, úlcera de estómago como consecuencia de la hiperacididad del jugo gástrico, menor resistencia frente a infecciones, sobre todo tuberculosis, en tanto no se establezca una terapéutica específica, hirsutismo y acné. (36) A consecuencia de la intensa analgesia y euforia sólo llegan a descubrirse la neumonía, apendicitis o la úlcera de estómago cuando ya es demasiado tarde. La cortisona determina una inhibición de la formación de ACTH en el lóbulo anterior de la hipófisis, y con ello una atrofia paulatina de la corteza suprarrenal, de tal manera que después de un empleo prolongado, la supresión de cortisona puede provocar una crisis de Addison, el mayor peligro es de 2 a 5 días después de la suspensión del tratamiento. (24) Las mencionadas acciones también se pueden observar después de la administración de hidrocortisona, prednisona y prednisolona, aunque al parecer con menos frecuencia. Des-

pués de la prednisona y prednisolona apenas se presentan retención de agua e hipertensión. Sin embargo, aparecen con frecuencia trastornos gástricos. Empleados rutinariamente para el ojo, los corticosteroides pueden originar grandes perturbaciones, incluso la ceguera, sobre todo cuando se combinan antihistamínicos y antibióticos. (26)

La crisis de Addison consiste en una agravación aguda de todos los síntomas de insuficiencia cortical y puede ser desencadenada por los más diversos factores, entre ellos excesos corporales, errores dietéticos, alimentación rica en potasio, infección aguda, radiación solar, y en los animales adrenalectomizados por supresión de las hormonas. La medida más importante para cortar la crisis es la administración parenteral de la solución de cloruro sódico siempre con adición de glucosa, con lo que aparece una mejoría momentánea. (16)

### Presentaciones comerciales y dosis de los corticosteroides:

**Betametasona.**- Este corticosteroide posee una actividad 20 a 30 veces mayor que la del cortisol. Posee poca capacidad para producir retención de sodio y agua, así como pérdida de potasio como la que se observa con la cortisona y muchos otros corticosteroides. ( 7,15,19)

**Acetato de betametasona.**- Esta sal acetato es menos soluble, de modo que las inyecciones intraarticulares ejercen una acción más sostenida. En la actualidad se debe utilizar este medicamento como betametasona sódica fosfatada estéril y acetato de betametasona en suspensión. ( 15 )

**Fosfato sódico de dexametasona.**- En el organismo se transforma en una forma más soluble: la betametasona disódica. Después de inyectar este medicamento se incrementan rápidamente los niveles sinoviales y plasmáticos, y provocan una respuesta rápida. Se utiliza por vía parenteral cuando no se pueden utilizar los glucocorticoides bucales. ( 18,20)

Se utiliza por vía intramuscular e intravenosa ajustando la dosis de acuerdo con la respuesta del animal enfermo.( 16 )

Valerato de betametasona.- Este medicamento posee propiedades fisicoquímicas que le permiten penetrar con facilidad en la piel. En consecuencia, se indica en la dermatosis.

Su aplicación local no produce efectos generales; sin embargo, puede provocar atrofia cutánea y subcutánea. Es un medicamento que se usa en forma de aerosol, crema, loción y ungüento. (15,24)

Cortisol.- Este medicamento, también denominado hidrocortisona o compuesto F aumenta la capacidad de filtración glomerular e incrementa la resorción de sodio y la excreción de potasio. Inhibe la producción de ACTH.

Es muy útil como coadyuvante en el tratamiento de las infecciones de la piel porque aumenta el flujo sanguíneo, lo que a su vez aumenta el calor y la humedad cutánea, y disminuye la secreción de las glándulas sebáceas. La afluencia de sangre trae más nutrientes y elimina los productos de deshecho. Cuando existen procesos inflamatorios, inhibe los exudados y el secuestro tisulares con la disminución del daño tisular. Los procesos de cicatrización son más lentos, y los mecanismos de resistencia a la infección disminuyen. (15,24)

En el ojo produce su efecto en la cámara anterior, cuerpo ciliar, iris, córnea y conjuntiva. Esto es muy importante porque evita la formación de cicatrices y la opacidad de la córnea. (15)

En tratamientos prolongados este esteroide produce osteoporosis; afecta marcadamente el cuadro hemático disminuyendo la cantidad de eosinófilos. Su efecto sobre estos últimos puede usarse útilmente

como indicador de la terapéutica corticoide se puede presentar linfocitopenia al iniciar la administración de cortisona, la que desaparece al continuar la medicación. (15,24 )

Se administra por vía bucal e intramuscular.

Dosis:

Equinos 1.0 a 1.5 g diario

Aplicación en el ojo: subconjuntival: 10 a 15 mg.

Aplicación intramuscular: se usa de preferencia la sal acetato de hidrocortisona.

Equino: 50-250 mg.

El cortisol se usa en combinación con antibióticos como la neomicina, bacitracina, etc., con el fin de coadyuvar en el tratamiento de las infecciones locales. (15,28)

Presentación comercial

Neo-sec-forte (Tuco) que combina la hidrocortisona con neomicina para uso intramamario.

Tetra-delta-P que combina el glucocorticoide con varios antibióticos (penicilina G procaína, novobiocina, polimixina y dihidroestreptomina), lo cual hace de esta presentación un riesgo para provocar cepas bacterianas resistentes a los antibióticos presentes. ( 15,29 )

Dexametasona.- Medicamento que posee fuerte actividad glucocorticoide, por lo que se usa muy frecuentemente en la clínica. Se utiliza como medicamento antiinflamatorio y antialérgico. Se le

emplea tópicamente para tratar las dermatosis que respondan al glucocorticoide. Tiene una potencia 25 veces mayor que la de la cortisona. Es capaz de inducir todos los efectos secundarios usuales de los corticoides adrenales excepto aquellos que producen efectos secundarios de mineralocorticoides y son menos pronunciados que los que produce el acetato de cortisona. Se observa que suprime la función hipofisaria de la corteza adrenal y se utiliza en el diagnóstico diferencial en el síndrome de Cushing. (15,16,30)

No se usará en animales que padecen tuberculosis. Tampoco se administrará en animales preñados, por la posibilidad de inducir hipoadrenalismo en el recién nacido. (30 )

Se usa de preferencia en la terapia artrítica.

Dosis:

Equinos 2.5 a 5 mg por vía intramuscular diario.

Presentación comercial:

Devan (Hoechst)

Alin-Depot (Chinoin)

Fosfato sódico de dexametasona.- Sus efectos son iguales a los de la dexametasona; sin embargo, esta sal la hace muy soluble. Esto permite administrarla por vía intravenosa, por inyección local, por inhalación y en soluciones y ungüentos a base de agua para aplicación tópica, sobre todo para uso oftalmológico. El aerosol para inhalación se utiliza en el tratamiento del asma bronquial. Es un medicamento que se aplica por vía intraarticular; sin embargo no se recomienda este uso debido al peligro de provocar

destrucción articular indolora. Produce los mismos efectos y se dan las mismas contraindicaciones que para los glucocorticoides en general. (30,31)

Pivalato de flumetasona.- Este medicamento posee una actividad glucocorticoide 80 veces mayor que la de la cortisona. Se indica exclusivamente para uso tóxico en el tratamiento de los desórdenes dermatológicos. Cuando se utiliza en los apósitos puede ser muy útil para tratar las dermatitis, psoriasis y neurodermatitis crónicas. Debido a que contiene flúor no se metaboliza en la piel; sin embargo se elimina lo suficientemente rápido por lo que sus efectos secundarios son muy leves. (15,35)

Presentación comercial.

Fluvet (Syntex)

Dosis.

Equinos: 1.25 a 2.5 mg diario por vía intramuscular.

Acetónido de fluocinolona.- Este glucocorticoide posee un poderoso efecto antiinflamatorio y acciones mineralocorticoides casi nulas.

Se emplea tópicamente en la dermatosis, sin embargo se contraindica cuando existe la presencia de enfermedades como tuberculosis, infecciones por hongos y la mayoría de las lesiones virales de la piel. Se combina con neomicina y otros antibióticos para acción local. (16,35)

Presentación comercial.

Synalon (Syntex)

Acetato de prednisolona.- Es un medicamento con acción glucocorticoide y casi sin efecto mineralocorticoide, aunque puede provocar edema y más raramente hipertensión. Es 10 veces más poderoso que la cortisona, pero esta potencia no le da ventaja sobre el medicamento original. Los pacientes medicados con este compuesto presentan incremento del apetito y ganancia de peso. Son moderados los efectos catabólicos como la depresión de proteínas y la osteoporosis. (25,33)

Prednisolona.- Glucocorticoide cuatro veces más poderoso que el cortisol, pero en cierta manera más débil desde el punto de vista de su función mineralocorticoide. Produce retención de sodio y depleción de potasio. (32,34)

Acetato de prednisolona.- Es un medicamento que irrita muy poco los tejidos, por lo cual se indica para aplicación intramuscular e inyección local. El hecho de presentar un éster en su molécula también permite prolongar su absorción. Se usa en particular en aquellos casos donde no se puede administrar la prednisolona por vía bucal. No se presentan contraindicaciones para substituir la sal acetato por la prednisolona bucal en caso alguno. (9,12)

Fosfato sódico de prednisolona.- Es una forma soluble de prednisolona. Se emplea por vía parenteral en las situaciones de emergencia cuando se requiere la acción glucocorticoide inmediata. Cuan-

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

do se administra por vía intramuscular se absorbe inmediatamente; es muy poco usual la vía intravenosa. La alta solubilidad del medicamento le permite ser administrado por vía intrasinoval cuando se trata de medicar artritis y bursitis y en los casos de que se requiere la acción rápida de este medicamento. También se utiliza para tratar quistes inflamatorios e inflamaciones de tejidos blandos. Se emplea asimismo en el tratamiento local de ciertas enfermedades de tipo inflamatorio del ojo, y en inflamaciones de la piel como dermatitis, mordeduras y quemaduras. (23,26)

Succinato sódico de prednisolona.- Es una forma soluble de prednisolona y en consecuencia es ideal para la inyección parenteral en aquellos casos en que se desea realizar un control rápido sobre afecciones que respondan a los glucocorticoides. También se utiliza para inyección en las articulaciones y en las lesiones de los tejidos blandos. (21,22,36)

Tebulato de prednisolona.- Este medicamento se transforma en prednisolona, y su uso actual se limita a inyección local en las articulaciones inflamadas, tendones inflamados, bolsas inflamadas y lesiones de tejidos blandos. Presenta poca solubilidad y puede ser un medicamento repositorio. Su efecto se inicia uno a dos días después de la inyección, y su duración llega a prolongarse por dos a tres semanas. En el sitio de la inyección se presenta cierto grado de malestar. (16,19,22,29,)

Dosis de los corticosteroides en trastornos musculoesqueléticos de los equinos:

Fármaco	Administración sistémica	Administración intraarticular
Betametasona	No se menciona dosis	2.5-5ml
Dexametasona	2.5-5mg IV o IM 5-10mg por vía oral; 20mg	No se usa por esta vía
Flumetasona	1.25-2.5mg IM, IV	Hasta 10 mg
9-fluoroprednisolona	20-60mg por vía oral; 20mg IM	5-20 mg
Acetato de metil-prednisolona	200 mg IM	120 mg
Prednisolona	50-250 mg IM	50-100 mg
Prednisona	100-300 mg IM	50-250 mg
Triamcinolona	10-20 mg IM	6-18 mg

Referencias ( 2,16,24,27,36 )

## Bibliografia:

- 1.- Alberts-W-M. Corrigan-K-C.  
Corticosteroid therapy por chonic obstructive pulmonary disease.  
Postgrad-Med. 1987 Apr. 81 (5). P 131-4, 137.
- 2.- Almahbabi-G. Silberzahn-N. Fakhri-R. Silberzahn-P.  
Steroidogenic characteristics of the adrenal cortex of the mare studied by electron microscopy.  
Aech-Anat-Microsc-Morphol-Exp. 1985. 74(3). P 193-203.
- 3.- Botti, P. and Bue, M.  
Non-steroid anti-inflammatory tratament of inflamatory condition of the locomotory apparatus of the horse.  
Clínica Veterinary. 1980. 103. P 642-650.
- 4.- Brander, G.C. Pugh, D.M. and Bywater, R.J: Veterinary Aplied. Pharmacology and Terapeutics. 4th ed. Bailliere, Tindal and Casell, London, 1982.
- 5.- Breeze Roger, B.V.M.S., Ph.D.  
The Veterinary Clinics of North América.  
Food Animal Practice. 2(1) July. 1985.
- 6.- Carsia-R-V. Morin-M-E. Rosen-H-D. Weber-H.  
Ontogenic corticosteroidogenesis of the domestic fowl: response of isolated adrenocortical cells.  
Proc-Soc-Exp-Biol-Med. 1987 Apr. 184(4). P 436-45.

- 7.- Carsia-R-V. Schwarz-L-A. Weber-H.  
Effect of 3,3'-iminodipropionitrile (IDPN) on  
corticosteroidogenesis of isolated adrenocortical cells.  
Proc-Soc-Exp-Biol-Med. 1987 Apr. 184 (4). P 461-7.
- 8.- Coppoc-G-L.  
Relationship of the dosage form of a corticosteroid to its  
therapeutic efficacy.  
J-Am-Vet-Med-Assoc. 1984 Nov. 15. 185(10). P 1098-101.
- 9.- Dhanasekaran-N. Moudgal-N-R.  
Studies on follicular atresia: role of tropic hormone and steroids  
in regulating cathepsin-D activity of preantral follicles of  
the immature rat.  
Mol-Cell-Endocrinol. 1986 Jan. 44(1). P 77-84
- 10.- Ehrich-E. Aranoff-G. Johnson-W-G.  
Familial achalasia associated with adrenocortical insuffi-  
ciency, alacrima, and neurological abnormalities.  
Am- J-Med-Genet. 1987 Mar. 26. P 637-44
- 11.- Fenske-M.  
Corticosteroidogenesis in the isolated Mongolian gerbil adrenal  
gland during continuous and discontinuous superfusion.  
Life-Sci. 1987 Apr. 40(17). P 1939-44.
- 12.- Funder-J-W. Sheppard-K.  
Adrenocortical steroids and the brain.  
Annu-Rev-Physiol. 1987. 49. P 397-411. (Review).

- 13.- Gerald-M.  
Pharmacology. An Introduction to Drugs.  
Prentice-Hall Inc., New Jersey, 1981. P 432-55.
- 14.- Goodman-A. Goodman-L. y Gilman-A.  
Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.  
6a Ed. Medica Panamericana. México, 1981. P431-66.
- 15.- Goth Andres.  
Farmacología Médica.  
8a. Ed. México, 1980. P 398-407.
- 16.- Guyton-C. Arthur.  
Fisiología y Fisiopatología Básicas.  
2a. Ed. Edit. Inteamericana. México, 1980. P 588-579.
- 17.- Guzmán Clarck-C.  
El Casco y la Herradura del Caballo.  
Editado por Carlos Guzmán Clarck. México 1982. P 83-105.
- 18.- Hackett-R-P.  
Intra-articular use of corticosteroids in horse.  
J-Am-vet-Assoc. 1982 Aug. 1. 181(3). P 292-4.
- 19.- Harrelson-A-L. Rostene-W. Mc. Ewen-B-S.  
Adrenocortical steroids modify neurotransmitter-stimulated  
cyclic AMP accumulation in hippocampus and limbic brain of the  
rat.  
J-Neurochem. 1987 May. 48(5). P 1648-55.

20.- Her-G-R. Watson-J-T.

Quantitative methodology for corticosteroids base on chemical oxidation to electrophilic products for electron capture-negative chemical ionization using capillary gas chromatography-mass spectrometry. I. Assessment of feasibility in the analysis of horse urine for dexamethasone.

Anal-Biochem. 1985 Dec. 151(2). P 292-8.

21.- Houghton-E. Dumasia-M-C. Wellby-J-K.

The use of combined high performance liquid chromatography negative ion chemical ionization mass spectrometry to confirm the administration of synthetic corticosteroids to horse.

Biomed-Mass-Spectrom. 1981 Nov. 8(11). P 558-64.

22.- Houghton-E. Teale-P. Dumasia-M-C.

Improved capillary gas-chromatographic-mass spectrometric method for the determination of anabolic steroid and corticosteroid metabolites in horse urine using on-column injection with high-boiling solvents.

Analyst. 1984 Mar. 109(3). P 273-5.

23.- Jarry-H Dietrich-M. Duker-E. Wuttke-W.

Effects of systemic and local administration of etomidate on adrenocortical steroidogenesis in male rats.

Acta-Endocrin (Copenh). 1987. 114(3). P 402-9.

24.- Jones Meyer-L. Booyh-N-H. Mc Donald.L-D.

Pharmacology and therapeutics Veterinary.

6a. Ed. Iowa State University Press. Iowa 1980. P 755-88.

- 25.- Lehman-W. Wintzer-H-J. Frey-H-H.  
Kinetics some analgesic, Anti-inflammatory drugs in blood  
and synovial fluid of horses.  
Deutsche Tierarztliche Wochenschrift. 1981.(88) P 218-20.
- 26.- Mackay-I-R.  
Treatment of chonic active hepatitis and other liver diseases  
with corticosteroid agents.  
Med-J-Aust. 1987 Apr. 146 (7). P 370-4.
- 27.- Meyer-F-H. Jawetz-E. y Goldfien-A.  
Manual de farmacología Clínica.  
4a. Ed. El Manual Moderno. México 1980.
- 28.- Nizolek-D-J. White-K-K.  
Corticosteroid and hyaluronic acid treatments in equine  
degenerative joint disease.  
Cornell-Vet. 1981 Oct. 71(4). P 355-75. (review).
- 29.- Okuda-C. Miyazaki-M. Kuriyama-K.  
Hypothalamic contro of pituitary and adrenal hormonas during  
hypothermia.  
Psychoneuroendocrinology. 1986. 11(4). P 415-27.
- 30.- Peterson-H.  
Ataxia in the hoese, a review of 100 cases seen in Helsinborgh,  
Sweden, between 1957 and 1978.  
Suensk Veterinartidning. 1982. 34 P 251-253.

- 31.- Purohit-R-C.  
The diagnostic value of themography in equine medicine.  
Proceedings of the Am. Ass. of Equine Pract. 1980. 26 P 317-26.
- 32.- Rushen-J.  
Some problems with the physiological concep of "stress".  
Aust-Vet-J. 1986 Nov. 63(11), P 359-61. (Review).
- 33.- Schamberlan-M Sebastian-A. Katuna-B-A. Arteaga-E.  
Adrenocortical hormone secretory response to chronic  
NH<sub>4</sub>Cl-induced metabolic acidosis.  
Am-J-Physiol. 1987 Apr. 252(4Pt L). P E 454-60.
- 34.- Skrabalak-D-S. Covery-T-R. Henion-J-D.  
Qualitative detection of corticosteroids in equine biological  
fluids and the comoarison relative dexamethasone  
metabolite/dexamethasone concentration in equine urine by  
micro-liquid chromatography-mass spectrometry.  
J-Chromatogr. 1984 Dec19. 315. P 359-72.
- 35.- Smith-D-A. Maxie-M-G. Wilcock-B-P.  
Disseminated mycosis: a danger with systemic corticosteroid  
therapy (letter).  
Can-Vet-J. 1981 Sep. 22(9).P 276
- 36.- Spinnelli-J. y Enos-R.  
Farmacología y Terapéutica Veterinaria.  
Ed. Interamericana, México 1982.