



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**EFFECTOS ADVERSOS EN EL TRATAMIENTO CON
CORTICOSTEROIDES.**

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

ANILÚ GUERRERO REYES

TUTOR: C.D. EDUARDO ANDRADE RODRÍGUEZ

ASESOR: C.D. RODRIGO GUZMÁN ÁLVAREZ

MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

Mamá y papá, espero que estén orgullosos por lo que me ayudaron a lograr y de esta persona que soy. Gracias por todo, los quiero mucho.

Hermanos, luchen por sus sueños.

A mi abuelita, eres muy especial para mí.

A todas aquellas personas que me apoyaron siendo mis pacientes, se los agradezco de corazón.

A mis grandes amigos, cuantas historias nos regaló esta Facultad.

A la Dra. Silvia por darme una oportunidad y regalarme un poco de sus conocimientos.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
Antecedentes históricos de las glándulas suprarrenales.....	5
Antecedentes históricos de los corticosteroides.....	7
1. Generalidades.....	12
1.1 Anatomía de las glándulas suprarrenales.....	12
1.2 Embriología de las glándulas suprarrenales.....	14
1.3 Histología de las glándulas suprarrenales.....	16
1.4 Fisiología de las glándulas suprarrenales.....	19
1.4.1 Origen, síntesis y secreción de los corticosteroides.....	19
1.4.2 Características químicas.....	22
1.4.3 Mecanismo de acción.....	23
1.4.4 Acciones fisiológicas.....	29
1.4.5 Acciones metabólicas.....	36
1.4.6 Absorción, transporte, metabolismo y excreción.....	41
1.4.7 Valoración de laboratorio de la función corticosuprarrenal..	44
1.4.8 Reacciones adversas.....	46
1.4.9 Aplicaciones terapéuticas.....	51
1.4.10 Inhibidores de la biosíntesis de los corticosteroides.....	65
1.5 Corticosteroides sintéticos.....	67
1.5.1 Vías de administración.....	71
1.5.2 Tipos de corticosteroides exógenos.....	77
1.5.3 Usos terapéuticos en Odontología.....	90
2. Consideraciones Odontológicas.....	95
3. Efectos adversos de los corticoides exógenos.....	101
3.1 Ojos.....	102
3.2 Piel y mucosas.....	106
3.3 Psicológicos.....	111
3.4 Velocidad de crecimiento.....	117
3.5 Osteoporosis.....	120
3.6 Diabetes.....	124
3.7 Cushing iatrogénico.....	128
3.8 Miopatía esteroidea.....	131
3.9 Sistema cardiovascular.....	134
3.10 Alergia.....	138
3.11 Cavidad oral.....	141
4. CONCLUSIONES.....	147
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	148

INTRODUCCIÓN

Los corticosteroides son hormonas sintetizadas a partir del colesterol por acción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Se producen en la corteza de las glándulas suprarrenales. Están presentes constantemente en la sangre, pero su concentración máxima se da en la mañana, para disminuir a lo largo del día (ritmo circadiano).

Tienen diversas acciones en el cuerpo humano, por lo que la ciencia se ha dado a la tarea de desarrollar corticoides sintéticos que igualen o mejoren sus propiedades farmacológicas.

Debido a sus múltiples interacciones en el cuerpo, deben de ser usados con precaución ya que pueden generar diversos efectos adversos. Los cuales dependen de la dosis y el tiempo del tratamiento.

Este trabajo intenta realizar un compendio de varios artículos que hablan acerca de los efectos adversos de los corticoides. En los últimos años, estos fármacos han sido muy recetados, debido a su acción antiinflamatoria. Lo que ha generado que la población los utilice indiscriminadamente, sin conocer sus efectos adversos, en dosis incorrectas y por diferentes vías de administración.

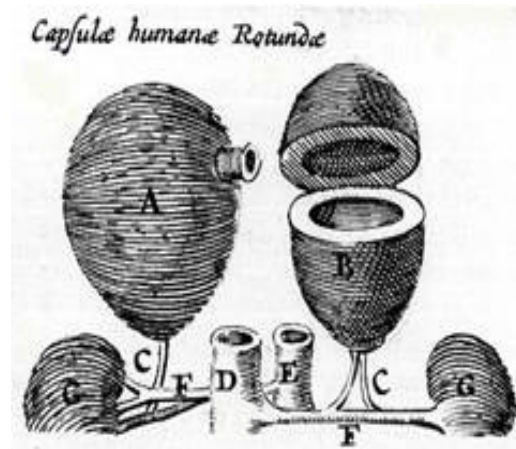
El cirujano dentista debe de conocer los usos, dosis y efectos adversos, ya que los corticoides son usados en odontología para aliviar el dolor y por su acción antiinflamatoria; además de ser el tratamiento de elección en crisis anafilácticas. Cuando al consultorio dental acude un paciente que utiliza o al que se le han administrado corticoides, se deben de tener en cuenta varias consideraciones, ya

que estos fármacos alteran el funcionamiento de varios órganos y causan varias manifestaciones bucales que no pueden pasar desapercibidas.

Antecedentes históricos de las glándulas suprarrenales

Se cree que la primera descripción de las glándulas suprarrenales fue realizada por Claudio Galeno, al realizar numerosas disecciones de animales. Pero sólo describe la glándula izquierda como “carne suelta” y define que el tejido renal es solamente accesorio.

El primer anatomista en dar una descripción detallada de las glándulas suprarrenales fue Bartolomeo Eustaquio en 1563. Para el año de 1586, Piccolomini, quien dio nombre a las



glándulas suprarrenales, proclama que estas no eran más que "excrecencias renales". Otro anatomista, el danés Caspar Bartholin, describió en 1611 las glándulas suprarrenales como órganos huecos llenos de bilis negra, por lo que las denominó cápsulas atrabiliaris (Fig.

Fig. 1: Cápsulas atrabiliaris.

1¹), basado en descripciones erróneas anteriores que probablemente veían en cadáveres.² Highmore sugirió en 1651 que las glándulas suprarrenales absorbían exudados de los grandes vasos. Muchos investigadores del siglo XVII y XVIII consideran que las glándulas suprarrenales alteran la sangre de alguna manera.

El siglo XIX trajo nueva información sobre las glándulas suprarrenales. Ecker observó la zona reticular y fascicular de la corteza (donde se producen glucocorticoides y andrógenos) y Arnold hizo lo propio con la zona glomerular (productora de aldosterona).³



Fig. 2: Charles Brown-Séquard.

La primera descripción completa de la anatomía microscópica de las glándulas suprarrenales fue presentada por Albert von Kolliker en 1852, después de grandes mejoras en la tecnología del microscopio. El papel fisiológico central de las glándulas no se identificó hasta 1849, cuando Thomas Addison presentó un documento sobre las características clínicas de los pacientes con enfermedad suprarrenal.

En 1856, Charles Brown-Séquard (Fig. 2⁴) aporta pruebas experimentales de la función vital de las glándulas suprarrenales realizando adrenalectomías en varias especies de animales.

En 1886, Félix Fraenkel fue el primero en describir un paciente con un tumor suprarrenal, un feocromocitoma en la médula suprarrenal. Diez años más tarde, Sir William Osler (Fig. 3⁵) encontró que los síntomas de la insuficiencia adrenal (enfermedad de Addison) podrían mejorar temporalmente por medio de un extracto suprarrenal. Smith demuestra en 1926 que al realizar la eliminación de la hipófisis, las glándulas suprarrenales se atrofian.⁶



Fig. 3: William Osler, profesor de medicina en Johns Hopkins.

Las células yuxta-glomerulares fueron descritas por Gourmaghtigh en 1939. Para el año de 1952, Grundy describió la “electrocortina”, llamada luego aldosterona, que controla la excreción renal del sodio, permitiendo su reabsorción al intercambiarlo por potasio e iones hidrógeno.

Antecedentes históricos de los corticosteroides



Fig. 4: Michel Eugéne, padre de la química de las grasas.

La historia de los corticosteroides inicia cuando Michel Eugéne Chevreul (Fig. 47), químico de la era napoleónica, investigó sobre los cuerpos grasos de origen animal y elaboró la teoría de la saponificación. Para el año de 1812 se detecta el colesterol en los cálculos biliares. Cien años después, Adolf Windaus, reconoce la importancia biológica de los esteroides y 20 años después se da a conocer la fórmula estructural del colesterol.

Durante una exposición hecha a la South London Medical Society en 1849, Thomas Addison un médico inglés, describe por primera vez varios casos de insuficiencia renal. Posteriormente Brown- Sèquard demostró que la extirpación de ambas suprarrenales causaba la muerte en animales de laboratorio.

Desde 1912, Harvey Williams Cushing (Fig. 5⁸) describe a pacientes con hipercortisolismo, años después reconoce que la basofilia hipofisiaria constituía la causa de la actividad suprarrenal excesiva, con lo que establece el enlace entre las funciones adenohipofisarias y suprarrenal.



Fig. 5: Harvey Williams Cushing.

En 1929 Tate y colaboradores (et al.) aíslan y definen otro corticosteroide, la aldosterona, encargada del equilibrio de líquidos y electrolitos. Gracias a estos descubrimientos, se supo que la glándula suprarrenal estaba compuesta por tres zonas: la externa que producía a los mineralocorticoides, la interna que se

encarga de la producción de los glucocorticoides y la médula que sintetiza a los precursores andrógenos.



Fig. 6: Phillip S. Hench

El jefe del Departamento de Enfermedades Reumatológicas de la clínica de Mayo, Phillip S. Hench (Fig. 6^o), comienza a analizar a pacientes que padecían Artritis Reumatoide y enfermedad de Addison en el año de 1925. Para el año de 1929, Hench descubre que existe remisión de los síntomas de pacientes con Artritis Reumatoide con cierta “sustancia X”, que asocia con la disfunción hepática.

La producción de cortisona se inicia en el año de 1936, a partir de las glándulas suprarrenales de ganado, tuvo un inicio lento, debido a que para producir 25 gramos de hormona eran necesarios 1.000kg de glándulas.

En 1946, Lewis Hastings Sarett, investigador de la compañía farmacéutica Merck, introduce una modificación química en la cortisona, una hidroxilación, en uno de los carbonos del ácido desoxicólico, obtenido de las sales biliares de vacas principalmente.

Posteriormente se define que la adenohipófisis tiene una función endócrina y Harris en 1948 establece que el control hipofisiario está regido por la hipófisis; además postula que un factor ahí producido activa la liberación de corticotropina. Años después se describe la estructura de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) que se encarga de la secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH).

Durante la Segunda Guerra Mundial se decía que Alemania le inyectaba a los pilotos de aviones bombarderos y personal de submarinos un medicamento

milagroso extraído de las glándulas suprarrenales de ganado para mejorar el rendimiento y la tolerancia física. Gracias a este rumor Estados Unidos inició el estudio de las glándulas suprarrenales y el Dr. Hench integra todos sus conocimientos para concluir que la cortisona es la responsable de la remisión de los síntomas de la Artritis Reumatoide. El 21 de septiembre de 1948, Hench inyectó 100g de cortisona a un paciente con artritis reumatoide.

En 1950, Kendall, Hench y Reichstein (Fig. 7¹⁰) compartieron el premio por sus estudios sobre las hormonas suprarrenales.¹¹ Entre muchas de las investigaciones de Kendall, éste había aislado la tiroxina en 1915 y la cortisona en 1935; al observar que la artritis reumatoide disminuye durante el embarazo, supusieron que este fenómeno se debe a los cambios en el medio interno durante la gestación; de esta manera procedieron a utilizar con éxito en dicha enfermedad las sustancias correspondientes (cortisona y ACTH). Tadeus Reichstein era un bioquímico suizo de origen polaco que enseñó en Zurich y Basilea; aunque su fuerte fueron los esteroides, pues aisló la cortisona independientemente de Kendall y obtuvo unos 40 corticoides de los cuales sólo seis eran hormonas biológicamente activas.¹²

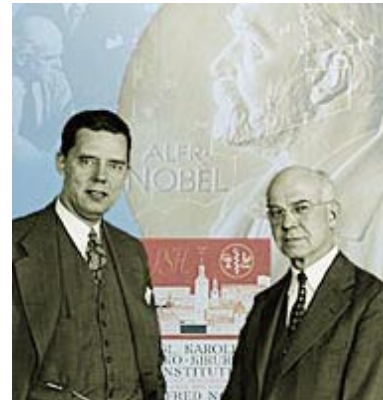


Fig. 7: Las investigaciones de Philip S. Hench, 1º reumatólogo de la clínica Mayo, dan a conocer los beneficios de la cortisona en el tratamiento de la artritis reumatoide. Este descubrimiento le otorga al Dr. Hench y a Edward Kendall el premio Nobel en 1950.

No sólo Kendall y Reichstein habían aislado esteroides suprarrenales; algunos otros también lo habían hecho, por lo que empezaron a designarlos con letras del alfabeto: compuesto A, E, F, S, etc. Sólo con la aparición de métodos cada vez mejores para producir dichos compuestos en cantidades suficientes para realizar estudios clínicos, llevó a la experimentación en humanos.

Para el año de 1949 se comienza a utilizar los glucocorticosteroides con fines terapéuticos. En 1952 ya se contaba con esteroides tópicos gracias a Sulzberger (Fig. 8¹³) y Witten. Ellos describen un corticoide llamado compuesto F, el cual posteriormente se conoce como hidrocortisona.



Fig. 8: Marion B. Sulzberger

La aparición de la hidrocortisona inauguró una época en la dermatología, la era de la corticoterapia tópica, pero esta molécula y sus derivados rápidamente rompieron el encanto al observarse su poca efectividad en patologías tales como los trastornos de la queratinización por lo que hubo que esperar algunos años a que surgieran nuevas moléculas con mejores efectos terapéuticos.¹⁴

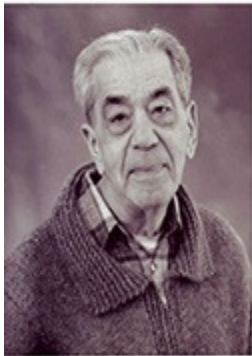


Fig. 9: Arthur Nobile

En 1953 se obtiene en el laboratorio la prednisolona, colocándole a la hidrocortisona un doble enlace entre los carbonos 1 y 2. La síntesis comercial de prednisona se llevó a cabo en 1955 en los laboratorios de Schering Corporation por Arthur Nobile (Fig. 9¹⁵) al descubrir que la cortisona puede ser microbiológicamente oxidada a prednisona por la bacteria *Corynebacterium simplex*.

La fluorohidrocortisona aparece en el año de 1955, posteriormente la flutometalona en 1959, un año después el acetónido de triamcinolona y en 1962 la dexametasona.

A finales de la década de los 60 en Europa se inicia la terapia inhalatoria (Fig. 10) con corticoides para tratar el asma y en 1977 es introducida en EE.UU. La ventaja de este sistema es que la cantidad de glucocorticoides necesaria se mide en microgramos inhalados que llegan directamente a la mucosa del aparato respiratorio (Asma-Rinitis-SOB-EPOC) alcanzando el efecto clínico deseado y mejorando el perfil de seguridad de esta clase de fármacos.

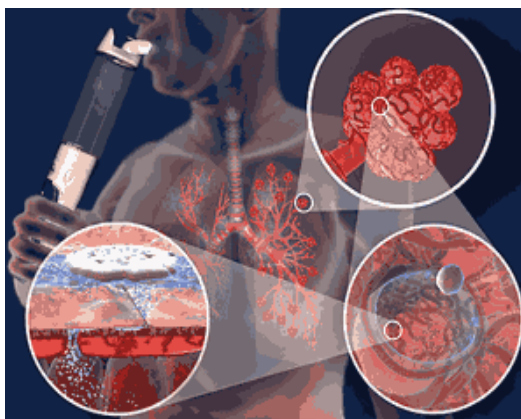


Fig. 10: Esquema de funcionamiento de la terapia inhalatoria.

En 1960 McKensie y Stoughton los recetan como tratamiento para la psoriasis.

Con la aparición de los efectos adversos, el entusiasmo inicial se convirtió en una aversión al uso de los corticosteroides; por lo que se inicia la producción de esteroides blandos: budesonida (1978), dipropionato de aclometasona (1982), prednicarbato (1985) y furoato de mometasona (1988).

Con la disminución de los efectos adversos y el desarrollo de la técnica de uso local, se inicia una amplia gama de usos terapéuticos que hoy en día están presentes en reumatología, endocrinología, neumología, neurología, traumatología, oncología, inmunología, oftalmología, odontología y trasplantes de órganos.

1. Generalidades

1.1. Anatomía de las glándulas suprarrenales

Las glándulas suprarrenales se localizan en los polos superiores de los riñones y están incluidas en tejido adiposo. La glándula derecha es de forma piramidal y se encuentra directamente en la parte superior del riñón derecho, en tanto que la izquierda tiene una forma de media luna y está situada a lo largo del borde interno del riñón izquierdo.(Fig. 11¹)

Ambas glándulas tienen 1cm de grosor, 2cm de ancho en la punta y hasta 5cm en la base; cada una pesa de 7 a 10g.

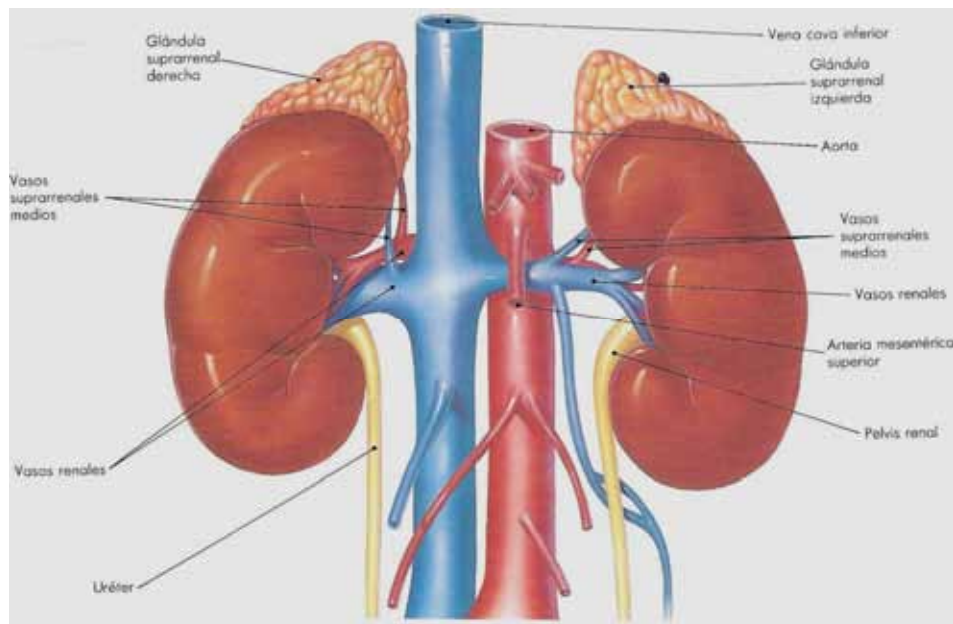


Fig. 11: Anatomía de las glándulas suprarrenales.

Su aporte sanguíneo es de los más abundantes del cuerpo y está dado por tres arterias: la suprarrenal superior (arteria frénica inferior), suprarrenal media (rama de la aorta abdominal) y la arteria suprarrenal inferior (arteria renal). Las

arterias se ramifican y forman una gran red de capilares que se anastomosan cuando penetran la parte interna de la zona fascicular. Estos vasos forman un plexo sinusoidal alrededor de las células de esta zona y forman venas que atraviesan la médula. Esto significa que la médula recibe sangre enriquecida con los productos de la secreción de la corteza, aunque esta sangre se encuentra reducida del aporte de nutrientes y de oxígeno. La sangre venosa es drenada por la vena central: la vena suprarrenal derecha, la cual conduce a la vena cava inferior y la izquierda a la vena renal izquierda.

Las glándulas suprarrenales reciben axones simpáticos eferentes de las neuronas preganglionares de los plexos torácico inferior y lumbar superior, y axones eferentes parasimpáticos del vago, los cuales entran a la glándula con las arteriolas, atraviesan la corteza y terminan en la médula. (Fig. 12²) Los axones simpáticos también inervan el plexo arteriolar subcapsular y regulan el flujo sanguíneo adrenal. Los nervios que entran a la corteza inervan en forma directa a las células de la capa glomerular.³

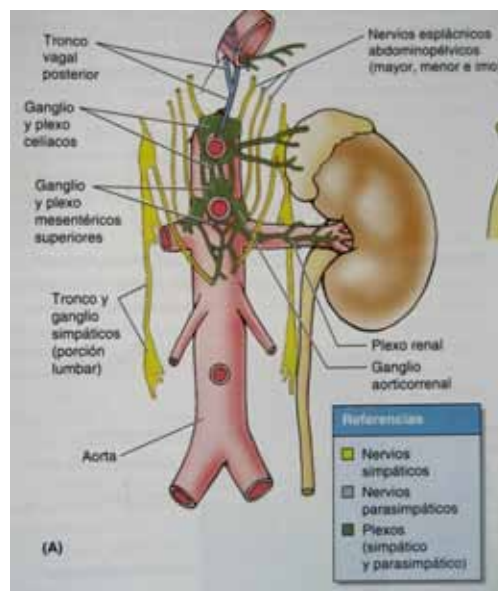


Fig. 12: Nervios de las glándulas suprarrenales.

1.2. Embriología de las glándulas suprarrenales

Las glándulas suprarrenales se desarrollan a partir de dos tejidos primordiales:(Fig. 13⁴)

- La corteza que se desarrolla a partir del mesodermo de la pared abdominal posterior localizada entre el puente urogenital y la raíz del mesenterio.
- La médula que se desarrolla de una subpoblación de células de la cresta neural conocidas como simpatogonias, las cuales también originan los neuroblastos que forman los ganglios simpáticos. Es decir, la médula deriva del neuroectodermo.

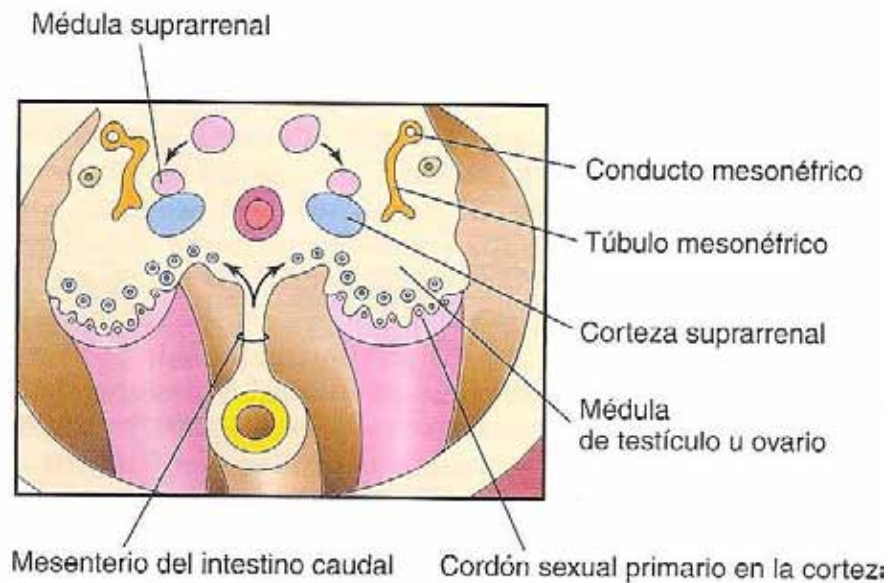


Fig. 13: Corte transversal de un embrión de 5 semanas que muestra el primordio de las glándulas suprarrenales.

La corteza se desarrolla en dos estadios diferentes. En primer lugar, la zona fetal de la corteza se desarrolla a la sexta semana de gestación. Después, durante la séptima semana, las simpatogonias migran desde la cadena simpática primitiva hacia la zona fetal en desarrollo, se encapsulan y proliferan para formar los feocromoblastos.(Fig. 14⁵) Para la octava semana, las células de la corteza definitiva migran y rodean a la glándula suprarrenal primaria (ésta es la segunda fase del desarrollo de la corteza).

Durante su migración, las simpatogonias acarrean a los axones preganglionares de los segmentos torácicos 10,11 y 12, y de la primera lumbar (L1) que las inervan.

La proliferación de ciertas células derivadas de la cresta neural está regulada por el factor neurotrófico derivado de glía (GDNF) que actúa en receptores de tipo cinasa de tirosina presentes en este tipo de células.⁶

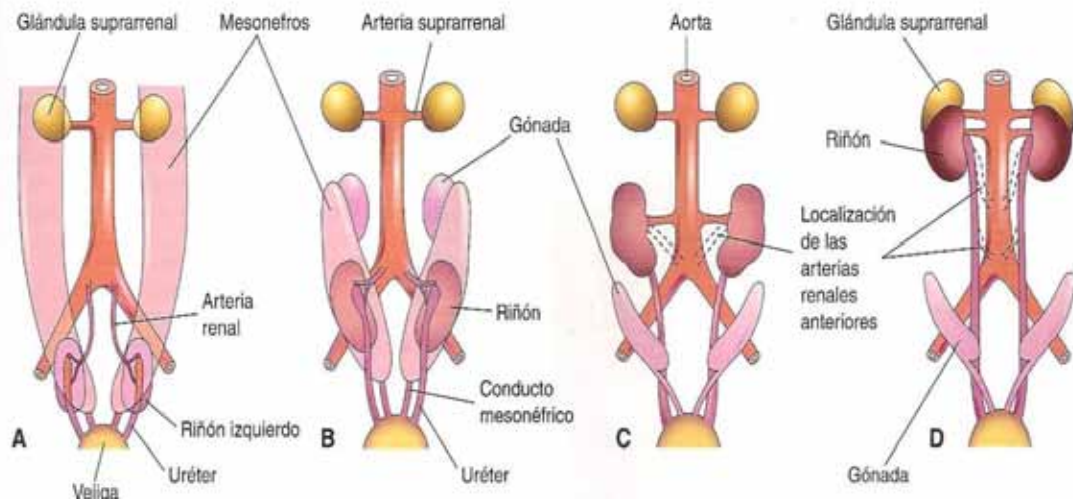


Fig. 14: Diagramas de vistas ventrales de la región abdominal de fetos, que muestran el desarrollo suprarrenal.

1.3. Histología de las glándulas suprarrenales

La corteza suprarrenal contiene células parenquimatosas que sintetizan y secretan varias hormonas esteroides sin almacenarlas. Está subdividida histológicamente en tres zonas concéntricas:(Fig. 157)

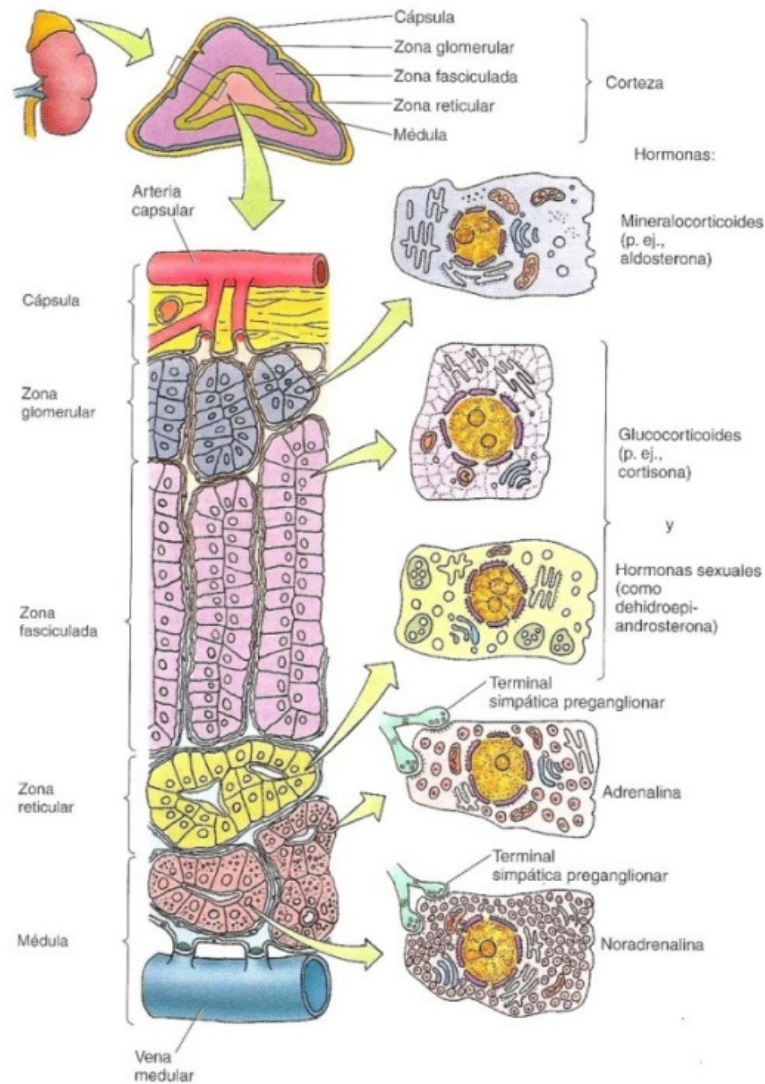
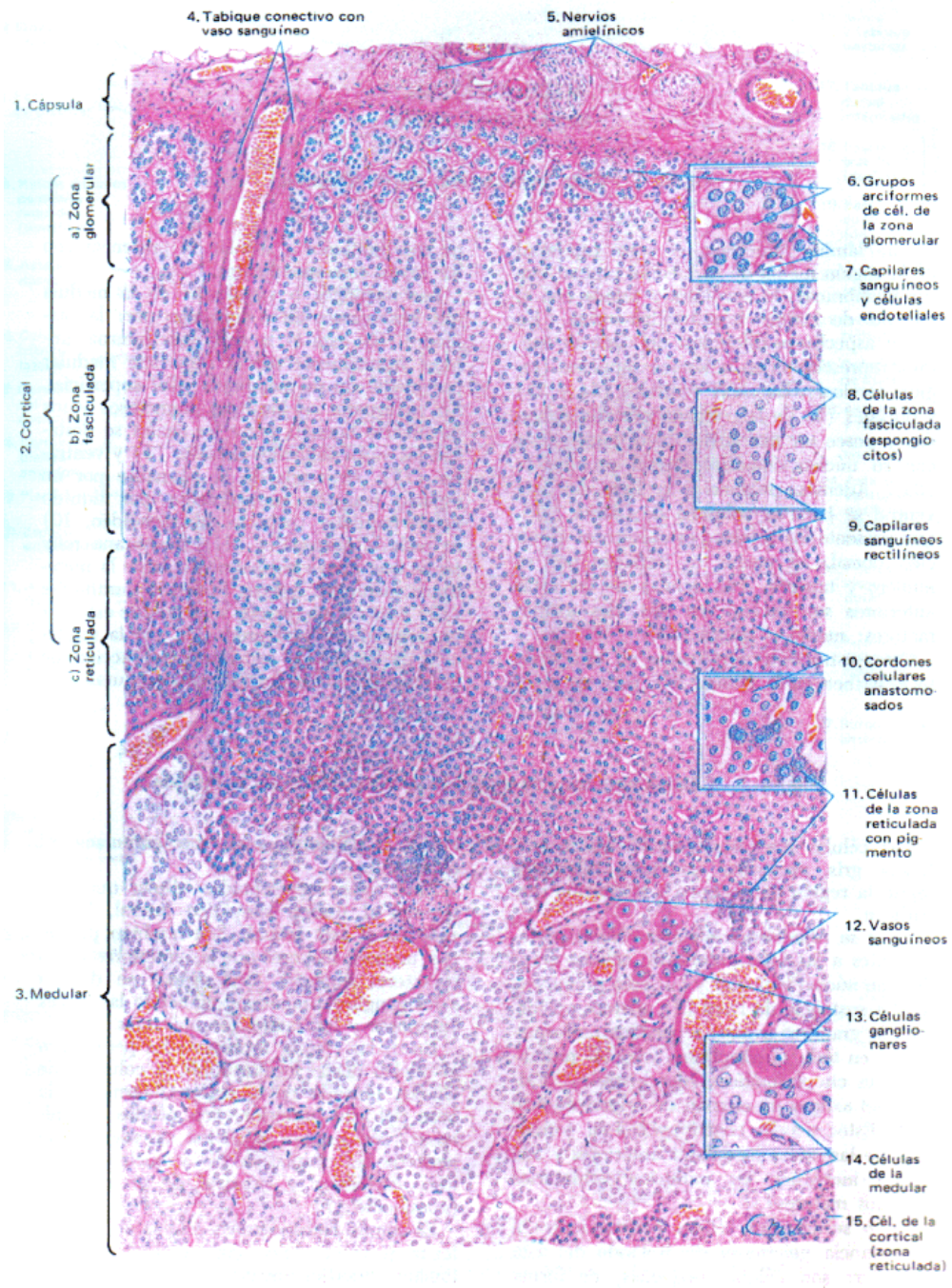


Fig. 15: Esquema de la glándula suprarrenal y sus tipos de células.

- La zona externa o glomerular. Ubicada justo por debajo de la cápsula, forma cerca del 15% de la corteza. Las células parenquimatosas de esta zona sintetizan y liberan las hormonas aldosterona y desoxicorticosterona, cuando son estimuladas por angiotensina II y ACTH, precursoras de los mineralocorticosteroides.
- La zona media o fasciculada. Es la capa más grande de la corteza, constituye hasta un 80% del volumen total de la glándula. Las células de esta zona sintetizan y liberan las hormonas glucocorticoides (cortisol y corticosterona) cuando la ACTH las estimula.
- La zona interna o reticular. Constituye alrededor del 7% del volumen de la glándula. Las células de esta zona sintetizan y liberan dehidroepiandrosterona, androstenediona y algunos glucocorticoides.(Fig. 16⁸)

La porción central de la glándula suprarrenal, la médula, está revestida por completo por la corteza suprarrenal. Contiene dos poblaciones de células parenquimatosas:

- Células cromafines que producen las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina).
- Células ganglionares simpáticas, que están dispersas en la totalidad del tejido conectivo. ⁹



Coloración: hematoxilina-eosina. 200 X y 600 X.

Fig. 16: Corte histológico de la glándula suprarrenal.

1.4. Fisiología de las glándulas suprarrenales

1.4.1 Origen, síntesis y secreción de los corticosteroides

La corteza suprarrenal sintetiza glucocorticoides (cortisol y corticosterona), mineralocorticoides (aldosterona y desoxicorticosterona) y hormonas gonadales (deshidroepiandrosterona, androstenodiona y testosterona).

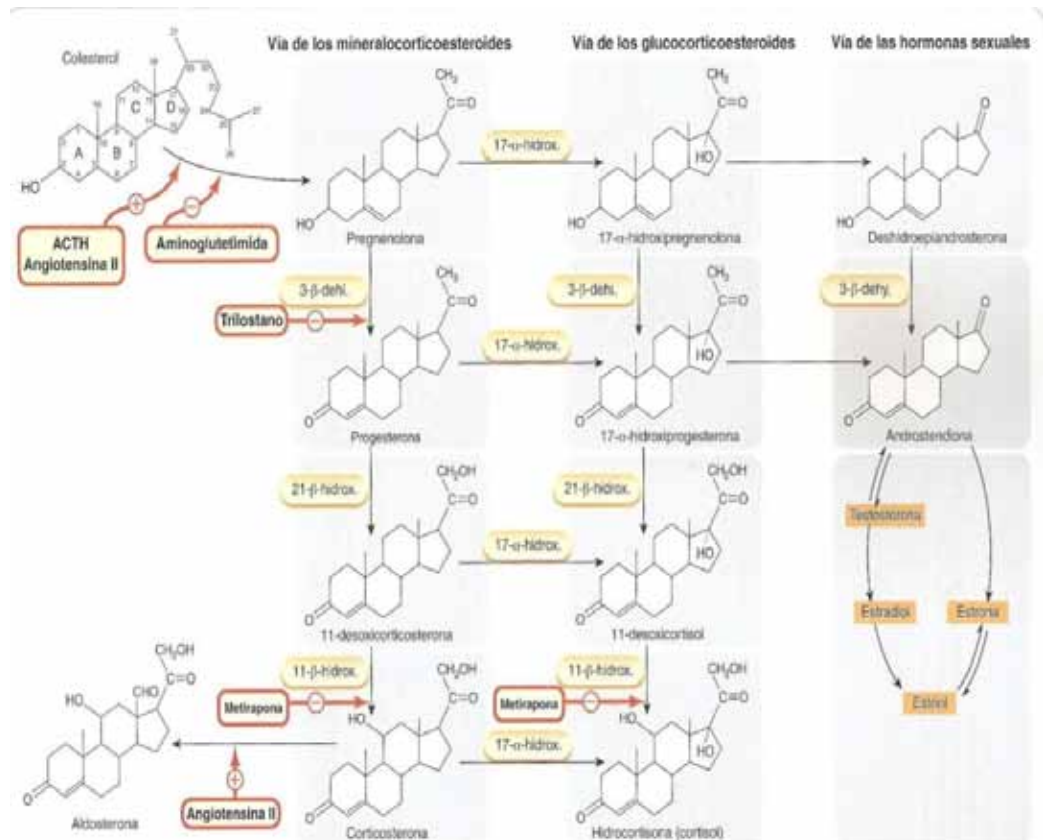


Fig. 17: Biosíntesis de los corticosteroides. Los fármacos se muestran en recuadros amarillos junto a sus lugares de acción. Los glucocorticoides son producidos por las células de la zona fasciculada y su síntesis se estimula por la corticotropina.

El precursor de dichas hormonas es el colesterol que, en su mayor parte, proviene de las lipoproteínas del plasma, si bien es sintetizado a partir de radicales acetato.(Fig. 17¹⁰) El sustrato preferido es el colesterol libre y

esterificado presente en las lipoproteínas de baja densidad; para ello las lipoproteínas de baja densidad interactúan con los receptores de lipoproteínas de baja densidad presentes en la membrana de las células suprarrenales, los complejos son internados por endocitosis, y proteínas y esteres de colesterol son hidrolizados dejando libre el colesterol. La hormona adrenocorticotrópica tiene la habilidad de acelerar esta captación de las lipoproteínas de baja densidad y así incrementar la disponibilidad de sustrato; pero también estimula la secreción de hormonas corticoides mediante la facilitación del primer paso de sus síntesis, que tiene lugar en las mitocondrias y que es el paso limitante: la ruptura de la cadena lateral del colesterol para convertirlo en 5- pregnolona.

A nivel microsomal, la pregnenolona sufre la 3β - oxidación, la isomerización e hidroxilación en C17 y C21 para, finalmente, realizarse la hidroxilación en C11, de nuevo a nivel mitocondrial. Todas estas hidroxilaciones utilizan una cadena de transporte de electrones merced a la cual el Nicotiamida-Adenina Dinucleótido fosfato (NADPH) reduce el citocromo P-450, y éste reduce el oxígeno molecular de forma que un átomo contribuye a formar agua y el segundo es introducido en el esqueleto esteroideo. Dado que la hormona adrenocorticotrópica estimula la producción de cortisol en mayor grado que la corticosterona, hay que aceptar que la hormona adrenocorticotrópica favorece la 17α -hidroxilación. Sin embargo, la hormona adrenocorticotrópica estimula también la síntesis de aldosterona y de andrógenos de la corteza suprarrenal. Además, la hormona adrenocorticotrópica estimula la síntesis de ácido ribonucléico y de proteínas, con lo cual aumenta la capacidad sintetizadora de las células y aumenta el peso total de la glándula.¹¹

Las diferentes velocidades secretoras de los glucocorticoides las determinan variaciones de la liberación de hormona adrenocorticotrópica por los corticotropos hipofisarios. Éstos, a su vez, están regulados por la hormona liberadora de corticotropina, péptido generado por neuronas del hipotálamo endocrino que contienen hormona corticotropina. Los tres órganos se denominan en conjunto eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, (Fig. 18¹²) sistema integrado que conserva cifras apropiadas de glucocorticoides. Hay tres niveles característicos de regulación del eje referido: ritmo diurno de la esteroidogénesis en respuesta al estrés. El ritmo diurno depende de centros neuronales superiores que reaccionan a ciclos de sueño vigilia, de modo que las cifras de corticotropina son máximas durante las primeras horas de la mañana, lo cual hace que las concentraciones circulantes de glucocorticoides alcancen un máximo alrededor de las 8:00 horas. La regulación por retroacción negativa ocurre en múltiples niveles del eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal, y es el principal mecanismo que opera para conservar las concentraciones circulantes de glucocorticoides en límites apropiados. Los estímulos normales de control por retroacción negativa, lo cual da pie a incrementos notorios de las concentraciones plasmáticas de glucocorticoides.

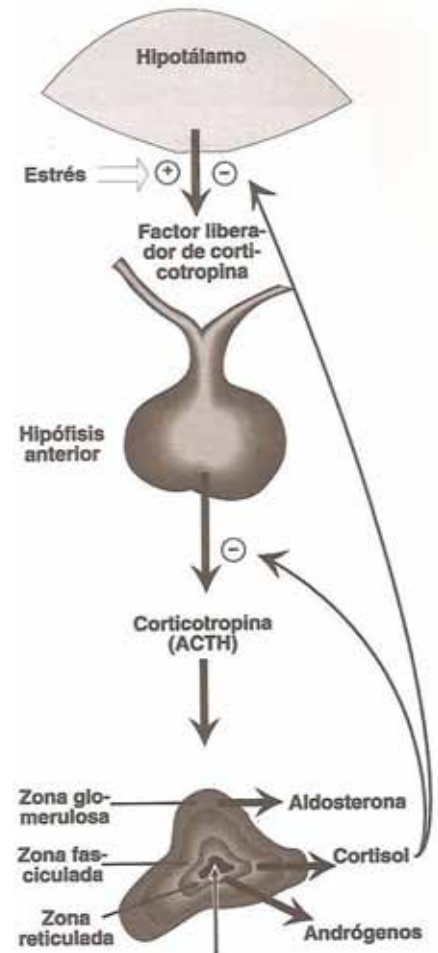


Fig 18: Regulación de la secreción de corticosteroides.

1.4.2 Características químicas

La corteza suprarrenal sintetiza dos clases de esteroides: los corticosteroides (glucocorticoides y mineralocorticoides), que tienen 21 átomos de carbono, y los andrógenos, que poseen 19.

A partir del esteroide natural cortisol se obtienen numerosos derivados sintéticos que mantienen algunas de sus propiedades y mejoran otras.(Fig. 19¹³) Son estructuras fundamentales para mantener o incrementar las propiedades más características:

- En el anillo A del grupo cetónico en C3, el doble enlace entre C4 y C5, y el doble enlace entre C1 y C2.
- En el anillo B, la metilación en C6 y la fluoración en C9.
- En el anillo C, la función oxígeno en C11.
- En el anillo D, la hidroxilación en C17 y C21; la hidroxilación o la metilación en C16 reduce la actividad mineralocorticoide.¹⁴

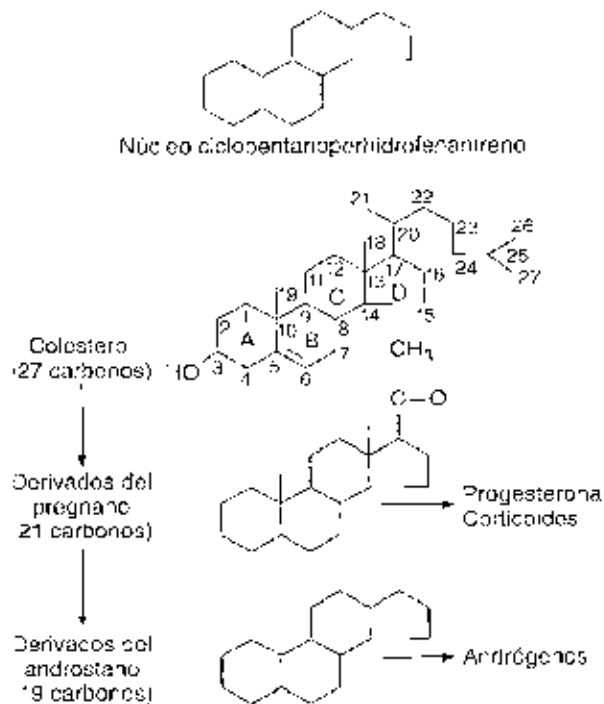


Fig. 19: Estructura básica de los esteroides corticales suprarrenales.

1.4.3 Mecanismo de acción

Los corticosteroides interactúan con proteínas receptoras específicas en tejidos blanco para regular la expresión de genes con capacidad de respuesta a corticosteroides, lo cual modifica las cifras y la disposición de las proteínas sintetizadas por los diversos tejidos blanco.(Fig. 20¹⁵) Como consecuencia del tiempo necesario para que haya cambios en la expresión de genes y de la síntesis de proteínas, casi ninguna de las acciones de los corticoides es inmediata. Este hecho tiene importancia clínica porque regularmente se observa un retraso antes que se manifiesten los beneficios del tratamiento.

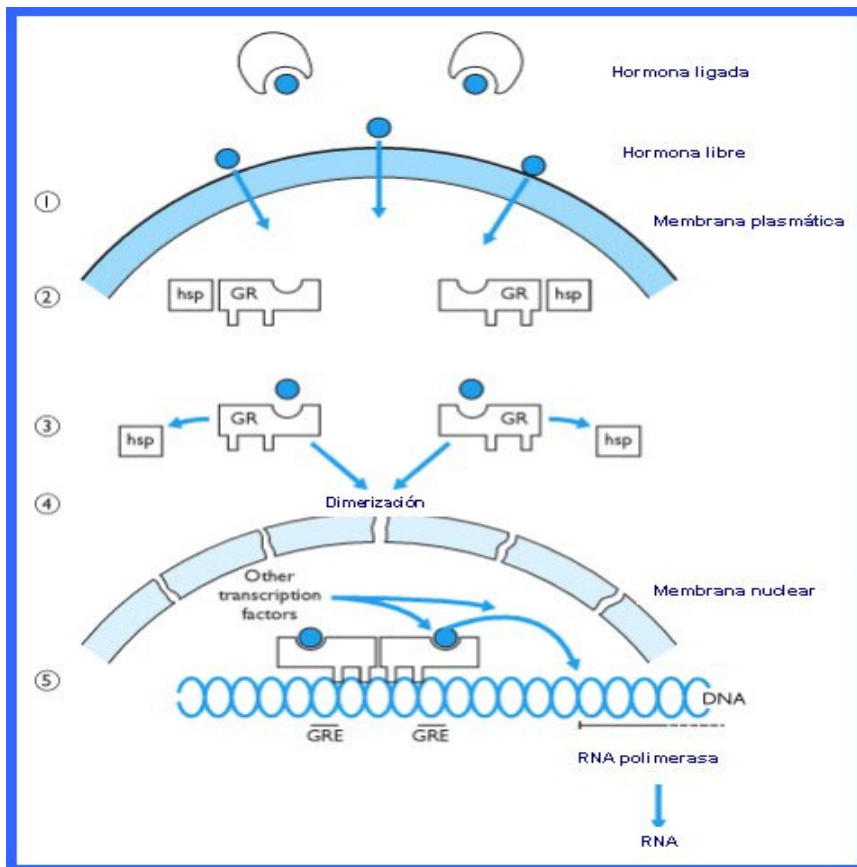


Fig. 20: Mecanismo de acción de los corticoides.

Los receptores de corticosteroides son miembros de una superfamilia de proteínas relacionadas en el aspecto estructural, los receptores nucleares que transducen las acciones de una diversa gama de ligandos pequeños e hidrófobos, entre ellos hormonas esteroide y tiroidea, vitamina D y retinoides. Dichos receptores comparten dos dominios altamente conservados: una región de aproximadamente 70 aminoácidos que forman dos dominios de unión a zinc denominados dedos de zinc, esenciales para la interacción del receptor con secuencias de ácido desoxirribonucleico específicas, y una región en el carboxilo terminal que interactúan con ligando (el dominio de unión a ligando).

Existen dos tipos de receptores con los que pueden interactuar los glucocorticoides. Los receptores tipo II fijan exclusivamente a los glucocorticoides (receptores glucocorticoides propiamente dichos), mientras que los receptores tipo I tienen igual afinidad por los glucocorticoides y mineralocorticoides. Los receptores tipo II están ampliamente distribuidos en el organismo: en las células de los órganos diana de los glucocorticoides, donde median las acciones de éstos, y en el cerebro, donde se localizan tanto en múltiples neuronas como en las células de la glía. (Fig. 21¹⁶) Son muy abundantes en las neuronas implicadas en la respuesta al estrés (núcleo paraventricular, sistema límbico).

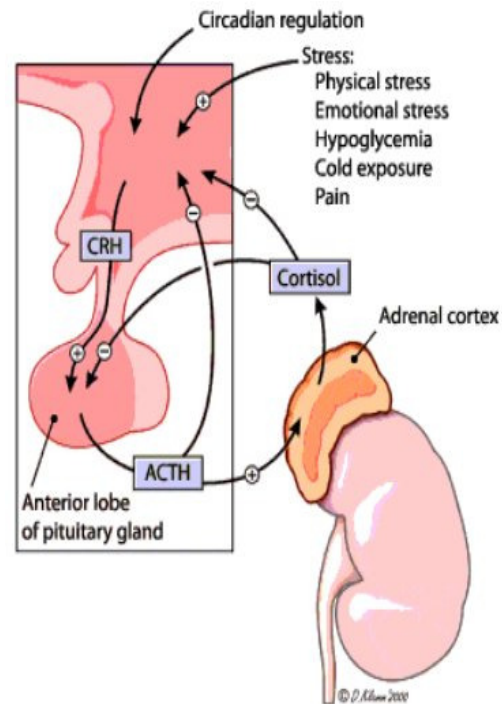


Fig. 21: Regulación de la síntesis de cortisol.

La ocupación de estos receptores es variable dependiendo de los niveles circulantes de cortisol. El grado de respuesta al estrés agudo está regulado en parte por estos receptores. Los receptores tipo I tienen una distribución mucho más selectiva. En el cerebro se localizan en determinadas neuronas límbicas (hipotálamo, septum) y en otras áreas cerebrales definidas (áreas paraventriculares, núcleo del tracto solitario). En el resto del organismo se han identificado en los órganos diana de las hormonas mineralocorticoides, donde regulan el transporte de electrólitos (túbulo contorneado distal del riñón, glándulas salivales, glándulas sudoríparas, colon), así como en otras zonas (corazón y testículos). En las neuronas límbicas la ocupación de estos receptores es del 80% en condiciones normales; se cree que a su través se regula la actividad basal del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

En los órganos diana de los mineralocorticoides existe una enzima microsomal, la 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, que convierte el cortisol en cortisona, la cual carece de capacidad para fijarse al receptor.

De esta manera la enzima impide que el cortisol, que circula en concentraciones 100 - 1 000 veces superiores a las de la aldosterona, ejerza sus efectos sobre este receptor en las células. Sin embargo, la aldosterona, que posee un grupo hemiacetal C11- C18, no sirve de sustrato para la enzima y, así puede llegar intacta al interior de la célula para interactuar con el receptor, con lo cual éste mediará en dichas células los efectos de los mineralocorticoides de manera exclusiva. (Fig. 22¹⁷)

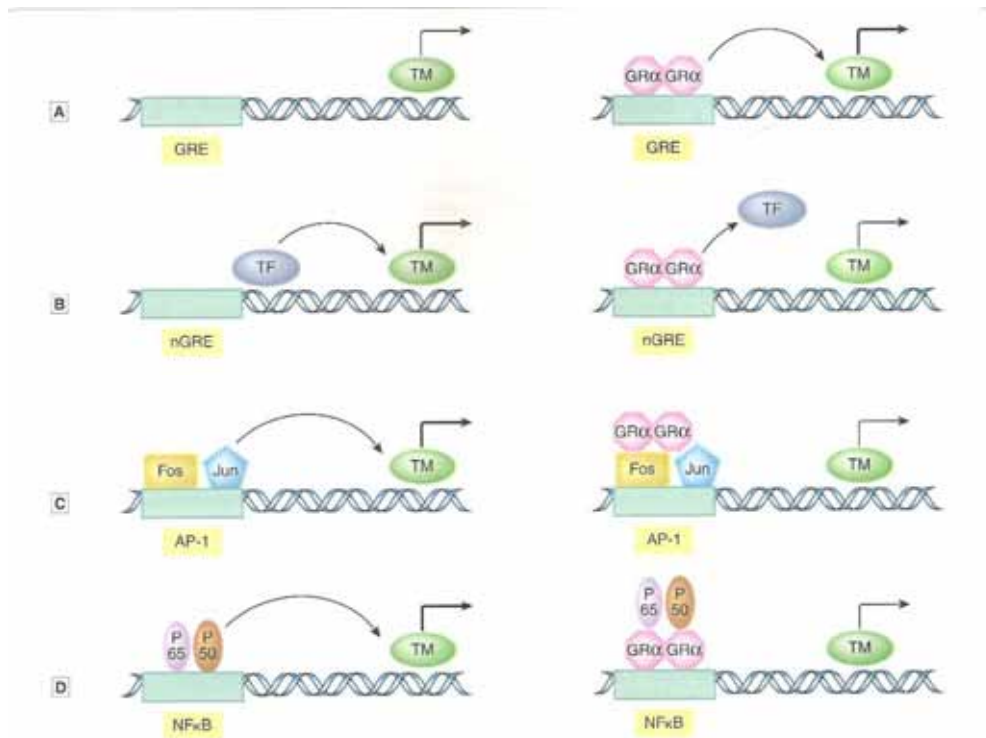


Fig. 22: Mecanismos moleculares de acción de los glucocorticoides. La figura esquemática muestra las tres posibles vías mediante las cuales el receptor de glucocorticoides con ligandos unidos puede controlar la expresión génica tras su traslocación al núcleo. A) Mecanismo de trasactivación básica, B) Mecanismo de transrepresión básica, C) Mecanismo Fos/Jun, D) Mecanismo del factor nuclear κB.

Recientemente se ha comprobado que también otras células poseen esta enzima (piel, testículo), la cual es probable que module la disponibilidad intracelular del cortisol.

La acción final del cortisol consiste en inducir o reprimir la síntesis de una enzima determinada, pero en muchos casos no se sabe si es consecuencia directa de su acción sobre los mecanismos de transcripción o si es consecuencia indirecta del aumento o la disminución de la concentración del correspondiente sustrato, como resultado de una acción previa en otro órgano.

Dichos receptores se encuentran en su forma inactiva en el citoplasma, hasta que se ligan a los glucocorticoides. La unión a esteroide da por resultado activación del receptor y traslocación hacia el núcleo. El receptor de glucocorticoide inactivo se encuentra como un complejo con otras proteínas.

Después de la unión a ligando, el receptor se separa de las proteínas y se traslada al núcleo. En él, interactúa con secuencias específicas de ácido desoxirribonucleico dentro de las regiones reguladoras de los genes "afectados".

Las secuencias cortas de ácido desoxirribonucleico reconocidas por el receptor de glucocorticoides activado reciben el nombre de elementos reactivos a glucocorticoides y confieren especificidad a la inducción de la transcripción génica por los glucocorticoides. La secuencia de elementos reactivos a glucocorticoides por consenso es un palíndromo imperfecto (GGTACAAnnnTGTTCT, en el que n es cualquier nucleótido) al cual se liga el receptor de glucocorticoides en la forma de un dímero del receptor. Los mecanismos por los cuales los receptores de glucocorticoides activan la transcripción son complejos y no se han conocido en detalle, pero al parecer incluyen la interacción del receptor a glucocorticoides con cofactores de transcripción y con proteínas que integran el aparato de transcripción basal.

Se han identificado genes que son regulados negativamente por los glucocorticoides; un ejemplo de tales estructuras sería el gen de la proopiomelanocortina (Fig. 23¹⁸), cuya regulación negativa en las células corticotrópicas por parte de glucocorticoides es un elemento importante de la regulación de la retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Otros genes regulados negativamente incluyen los correspondientes a la cicloxigenasa 2, las sintetasa inducible de óxido nítrico y citocinas proinflamatorias.

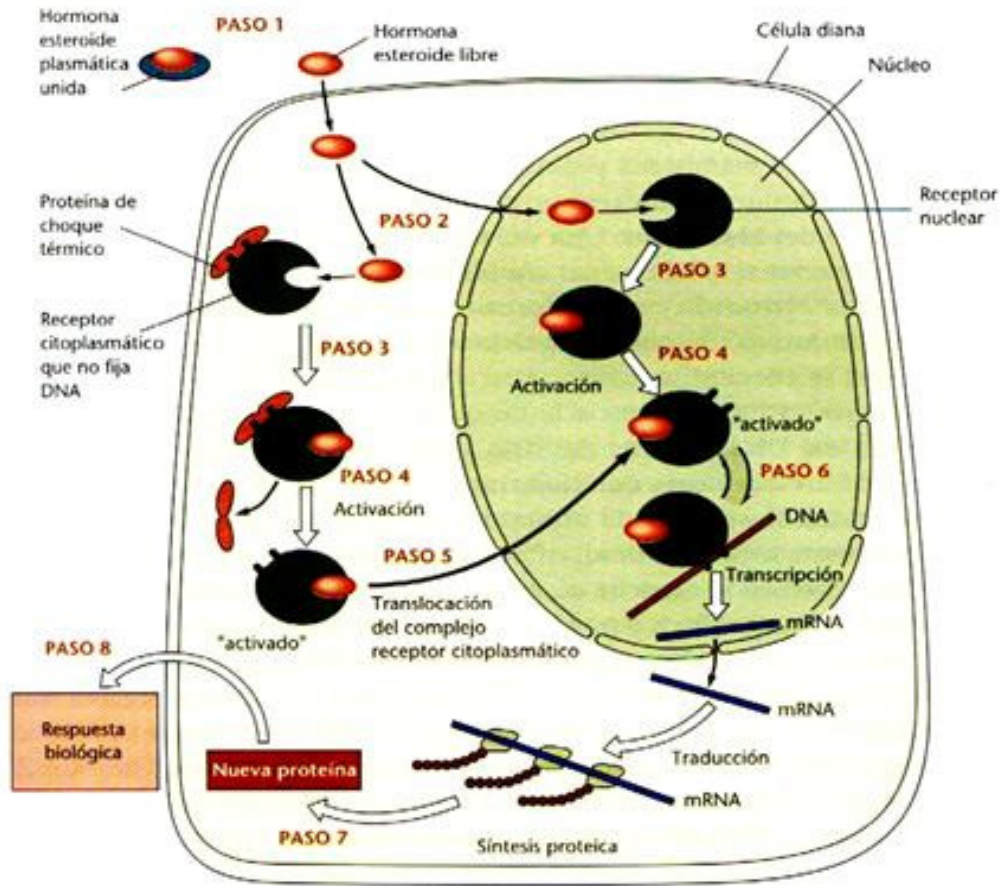


Fig. 23: Mecanismo de acción de los corticoides.

El conocimiento de que los efectos metabólicos de los glucocorticoides por lo común son mediados por activación transcritiva, en tanto que los efectos antiinflamatorios son mediados en gran medida por la transrepresión, ha sugerido que ligandos selectivos de receptores de glucocorticoides pudieran conservar las acciones antiinflamatorias y al mismo tiempo disminuir los efectos metabólicos.¹⁹

1.4.4 Acciones fisiológicas

En ausencia completa de hormonas corticales se produce una depleción de glucógeno hepático y muscular, disminuye la glucemia, se reduce la cantidad de nitrógeno no proteico en la orina, aumenta la eliminación de sodio en orina, disminuyen el volumen plasmático, la contractilidad cardíaca y el gasto cardíaco, desciende la presión arterial, disminuye la concentración de sodio en plasma y aumenta la de potasio y se pierde la capacidad de concentrar o diluir la orina.

La administración de corticosteroides restablece estas funciones y, si se administran dosis excesivas, se aprecian expansión del volumen plasmático, retención de sodio y pérdida de potasio, aumento de la presión arterial, incremento del glucógeno en hígado y músculo, aumento de la glucemia, disminución de la masa conjuntiva y muscular y aumento de nitrógeno no proteico en orina; en determinadas circunstancias, además, inhiben la respuesta inflamatoria y ciertas manifestaciones de la respuesta inmunitaria.

Este conjunto de acciones suele clasificarse en dos tipos: las glucocorticoides, representadas por la capacidad de almacenar glucógeno hepático y por la actividad antiinflamatoria, y las mineralocorticoides, representadas por la capacidad de retener sodio y agua. Existe una clara disociación en la capacidad de los corticoides naturales para activar unas u otras acciones: el cortisol (Fig. 24²⁰) tiene mucha mayor actividad glucocorticoide que mineralocorticoide, mientras que con la aldosterona sucede lo contrario; entre estos dos extremos, la cortisona y la corticosterona ocupan situaciones intermedias.

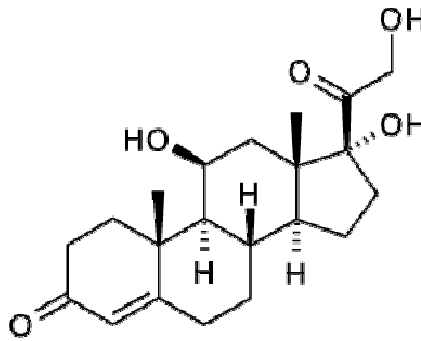


Fig. 24: Estructura química del cortisol.

Muchos análogos sintéticos del cortisol muestran potencias crecientes de acción glucocorticoide y decrecientes de acción mineralocorticoide, lo que permite una gran manejabilidad y mayor seguridad en el uso, sin embargo, la acción glucocorticoide se asocia a la capacidad de inhibir la actividad de la función hipotálamo-hipofisaria, provocando así la reducción en la función suprarrenal endógena.(Fig. 25²¹)

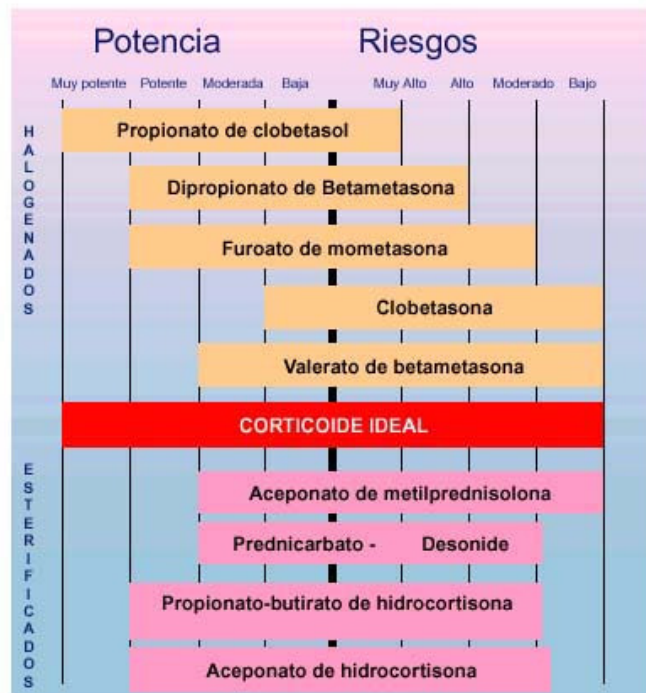


Fig. 25: Tabla de clasificación comparando potencia-riesgo.

Hasta hace poco, los efectos de los corticosteroides se consideraban fisiológicos (se reflejan las acciones de los glucocorticoides en dosis que corresponden a las cifras normales de producción diaria) o farmacológicos (que representan efectos únicamente observados ante dosis que exceden la producción diaria normal de corticosteroides).

Conceptos más recientes sugieren que los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores de los corticosteroides, uno de los principales usos “farmacológicos” de esta clase de medicamentos, también proporcionan un mecanismo protector en la situación fisiológica, puesto que muchos de los mediadores inmunitarios relacionados con la respuesta inflamatoria disminuyen el tono vascular y podrían conducir a colapso cardiovascular en ausencia de oposición por los glucocorticoides suprarrenales.

Esta hipótesis recibe apoyo por el hecho de que la velocidad de producción diaria de cortisol puede aumentar mucho (al menos 10 veces) en el estrés intenso.

Además, las acciones farmacológicas de los glucocorticoides en distintos tejidos y muchos de sus efectos fisiológicos, parecen estar mediados por el mismo receptor. (Fig. 26²²) De este modo, los diversos derivados glucocorticoides que se utilizan en la actualidad como compuestos farmacológicos generan efectos adversos en procesos fisiológicos, que corren parejos con su eficacia terapéutica.

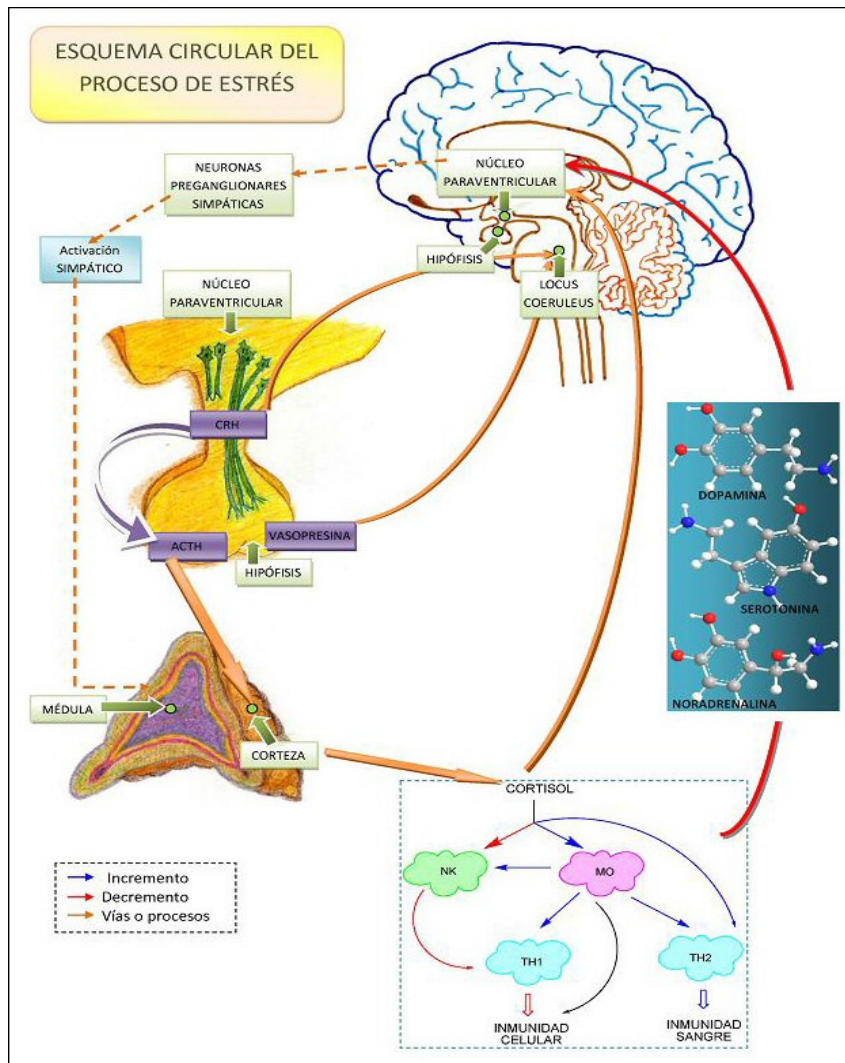


Fig. 26: Las vías clásicas del estrés involucran inicialmente al Hipotálamo que integra la información procedente de las vías sensoriales y viscerales, el Hipotálamo activaría dos rutas paralelas: el eje SAM (Simpático-Adreno-Medular) y el eje HPA (Hipotalámico-Hipófisis-Suprarrenal).

Las actividades de los glucocorticoides están relacionadas de maneras complejas con las de otras hormonas. Por ejemplo, en ausencia de hormonas lipolíticas, el cortisol casi no influye sobre la velocidad de lipólisis por adipocitos. De modo parecido, en ausencia de glucocorticoides, la adrenalina y noradrenalina sólo tienen efectos menores, sobre la lipólisis. No obstante, el uso de una pequeña dosis de un glucocorticoide, potencia de modo notorio la acción lipolítica de esas aminas. Estos efectos de los corticosteroides, que comprenden acciones

concertadas con otros reguladores hormonales, se denominan permisivos, y lo más probable es que manifiesten cambios de la síntesis de proteínas inducidos por esteroides que, a su vez, modifican la capacidad de reacción de los tejidos a otras hormonas.

Los corticosteroides se agrupan según sus potencias relativas para retener sodio, acciones sobre el metabolismo de hidratos de carbono (es decir, deposición de glucógeno en hígado y gluconeogénesis) y efectos antiinflamatorios.

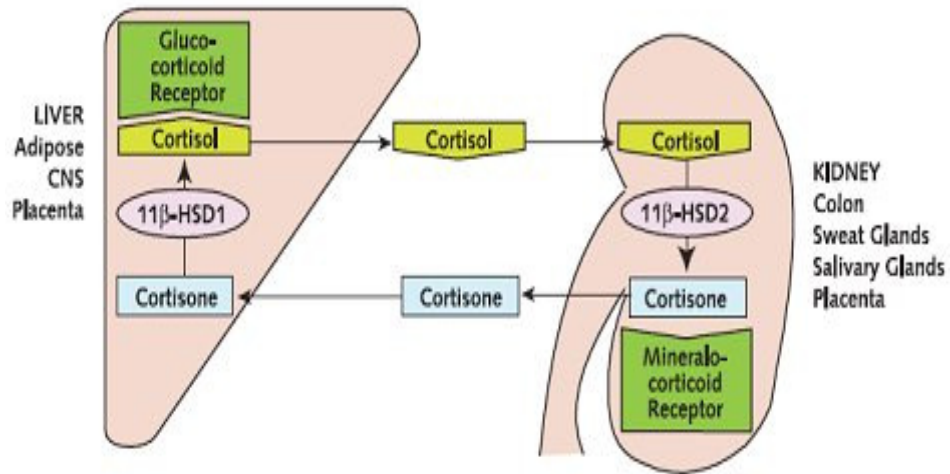
En general, las potencias de los esteroides según se juzga por su capacidad para sostener la vida en animales con suprarrenalectomía, corren parejas de modo estrecho con las determinadas por la retención de sodio. Las potencias basadas en los efectos sobre el metabolismo de la glucosa son estrechamente paralelas con las de efectos antiinflamatorios. Las acciones sobre la retención de sodio, y los efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono/antiinflamatorios no muestran relación cercana y reflejan acciones selectivas en receptores distintos.

Con base en esas potencias diferenciales, los corticosteroides se dividen en mineralocorticoides y glucocorticoides. Algunos esteroides han sido clasificados predominantemente como glucocorticoides (cortisol) y también muestran una actividad modesta aunque significativa de tipo mineralocorticoide y pueden alterar la biotransformación de líquidos y electrólitos en seres humanos.

En dosis utilizadas para reposición en sujetos con insuficiencia suprarrenal primaria, los efectos mineralocorticoides de tales “glucocorticoides” (Fig. 27²³) no bastan para reponer los de la aldosterona y por lo común se necesita administrar conjuntamente un mineralocorticoide más potente. En contraste, la aldosterona es en extremo potente con respecto a la retención de sodio, pero sólo posee potencia moderada en lo que se refiere a efectos sobre el

metabolismo de los hidratos de carbono. A velocidades normales de secreción por la corteza suprarrenal, o a dosis que tienen influencia máxima sobre el equilibrio de electrolitos, la aldosterona no posee actividad glucocorticoide importante y, así, actúa como un mineralocorticoide puro.²⁴

Fig. 27: Acción mineralocorticoide de los glucocorticoides.



División	Subdivisión	Reguladores	Hormonas	Funciones
Corteza	Zona glomerular	Sistema renina-angiotensina y nivel de potasio plasmático	Aldosterona	Estimula la reabsorción de sodio lo cual incrementa el volumen del líquido extracelular. Disminución del potasio plasmático. Incremento del pH plasmático.
	Zona fascicular	Eje hormona corticotropina - hormona adrenocorticotrópica	Principalmente cortisol y algo de andrógenos	Respuesta al estrés con múltiples acciones en el metabolismo, la presión sanguínea y las funciones inmunitarias.

	Zona reticular		Principalmente andrógenos y algo de cortisol	Principal fuente de andrógenos en mujeres. Sirve también como precursores de estrógenos que se genera en tejidos periféricos y su producción se incrementa en la adrenarquia.
Corteza fetal (zona no permanente)		Hormona corticotropina y hormona adrenocorticotrópica	DHEA y DHEAS. Mínimas cantidades de aldosterona y cortisol son producidas a partir de la progesterona placentaria	Precursor de estrógenos para la placenta.
Médula	Noradrenérgicas y adrenérgicas	Fibras colinérgicas preganglionares que actúan en receptores nicotínicos	Adrenalina, noradrenalina	Respuesta de estrés con múltiples acciones en el metabolismo y la presión sanguínea.

Tabla 1: Principales componentes y funciones de la glándula suprarrenal.²⁵(Fig. 28²⁶)

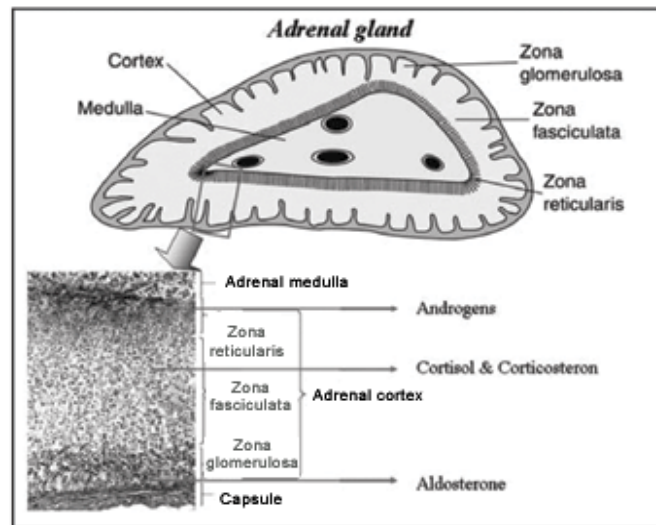


Fig. 28: Zonas de la glándula suprarrenal.

1.4.5 Acciones metabólicas

● Metabolismo de hidratos de carbono y proteínas. Los glucocorticosteroides promueven la canalización del metabolismo intermedio en el sentido de asegurar la concentración de glucosa en plasma y suficiente almacenamiento de glucógeno en hígado y músculo. En consecuencia, movilizan los aminoácidos en las proteínas de los tejidos, son deaminados y posteriormente convertidos por el hígado en glucosa (gluconeogénesis); promueven, además, la síntesis de glucógeno a partir de la glucosa, reducen la penetración de la glucosa en las células de los tejidos como la piel, el músculo y los tejidos conjuntivo y graso.

● Metabolismo de lípidos. Redistribución notoria de grasa corporal que ocurre en el hipercorticismismo, como el síndrome de Cushing.(Fig. 29²⁷) Facilitación permisiva del efecto de otros compuestos, como la hormona de crecimiento y agonista de los receptores adrenérgicos β , en la inducción de la lipólisis en adipocitos, con incremento resultante de los ácidos grasos libres luego de la administración de glucocorticoides. En lo que se refiere a la distribución de la grasa, hay aumento de esta última en la parte posterior del cuello, la cara, y el área supraclavicular, junto con pérdida de grasa en las extremidades.



Fig. 29: Redistribución de la grasa: las extremidades son delgadas, la grasa abdominal se acumula en la pared abdominal, cara y parte superior de la espalda "giba de búfalo".

● Equilibrio de electrolitos y agua. La aldosterona es el corticosteroide endógeno más potente en lo que se refiere al equilibrio de líquidos y

electrolitos. Por tal razón, el equilibrio de electrolitos es relativamente normal en personas con insuficiencia suprarrenal de origen hipofisario, a pesar de que no se producen glucocorticoides en las zonas internas de la corteza. Los mineralocorticoides actúan sobre los túbulos distales y los túbulos colectores de los riñones para aumentar la resorción de sodio a partir del líquido tubular, también incrementan la excreción urinaria tanto de potasio como de hidrógeno. Los glucocorticoides también generan efectos sobre el equilibrio de líquidos y electrolitos, debido en gran parte a acciones permisivas sobre la función tubular, y efectos que conservan la velocidad de filtración glomerular. Además de sus efectos en cationes monovalentes y en el agua, los glucocorticoides ejercen efectos en el metabolismo del calcio.(Fig. 30²⁸) Los esteroides interfieren en la captación de dicho mineral en los intestinos e intensifican la excreción de él por el riñón.

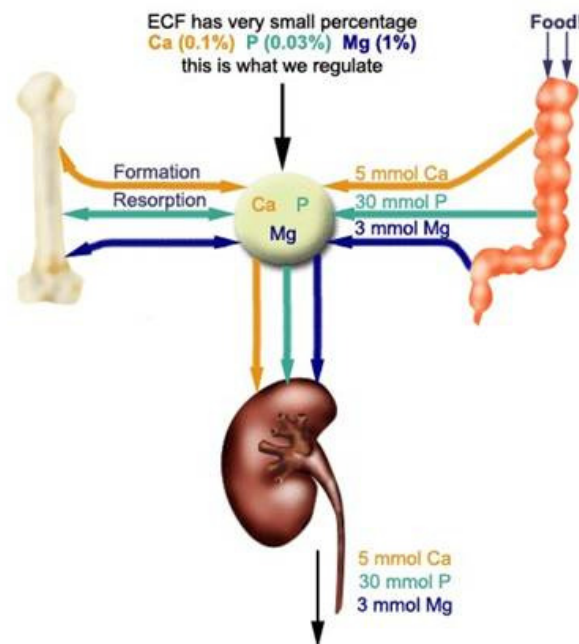


Fig. 30: Metabolismo del calcio.

● Acciones cardiovasculares. A ellas contribuye tanto la actividad mineralocorticoide como la glucocorticoide; además, los efectos observados dependen del estado previo del aparato circulatorio y de la secreción hormonal, así como de la dosis que se utilice. El volumen plasmático y el estado electrolítico, regulados por la actividad mineralocorticoide, desempeñan un papel dudable; su actividad exagerada y mantenida llega a inducir hipertensión arterial, mientras que su hipofunción ocasiona hipotensión arterial. Pero a la hipotensión addisoniana contribuye probablemente un factor miocárdico y otro vascular; esto explica que la administración de glucocorticoides en la hipotensión de una crisis addisoniana induzca de inmediato una subida de presión arterial, sin dar tiempo a que se restablezca el volumen líquido. Otra acción importante de los corticosteroides en el sistema cardiovascular es intensificar la reactividad de vasos a otras sustancias vasoactivas. El hiposuprarrenalismo se acompaña de una menor respuesta a los vasoconstrictores como la noradrenalina y la angiotensina II, tal vez porque disminuye la expresión de los receptores androgénicos en la pared de los vasos. Por el contrario, en sujetos con secreción excesiva de glucocorticoides se observa hipertensión; esto sobreviene en la mayoría de los enfermos con síndrome de Cushing, así como en pacientes tratados con glucocorticoides sintéticos.

● Acciones músculo-esqueléticas. Tanto la reducción como el exceso de actividad corticoide provocan debilidad muscular, aunque por mecanismos diferentes. Las dosis excesivas de glucocorticosteroides inducen catabolismo proteico en los músculos; esto explica la reducción de la masa muscular, la debilidad y la fatiga consiguientes. Existe, además, una disminución en la perfusión vascular del músculo que contribuyen a su menor nutrición y desarrollo. En el hueso, los glucocorticoides a dosis

altas aumentan el catabolismo de la matriz e inhiben la actividad osteoblástica; pero como, además perturban la acción de la vitamina D a ese nivel, provocan hiperactividad paratiroidea y la consiguiente estimulación osteoclástica. Como resultado de todo ello se favorecen la resorción ósea y la instauración de la osteoporosis.

- Sistema nervioso central. Los corticosteroides ejercen diversos efectos indirectos en el sistema nervioso central, por medio de la conservación de la tensión arterial, la glucemia y las concentraciones de electrolitos. Como situación cada vez más frecuente se han identificado los efectos directos de los corticosteroides en el sistema nervioso central, incluidos sus efectos en el ánimo, el comportamiento y la excitabilidad encefálica.
- Elementos formes de la sangre. El uso de corticoides origina menor número de linfocitos, eosinófilos, monocitos y basófilos en la circulación. Una dosis única de hidrocortisona genera declinación de esas células circulantes en el transcurso de 4 a 6 horas; este efecto persiste 24 horas, y depende de la redistribución de células desde la periferia, más que de incremento de la destrucción. En contraste, aumentan la cifra de polimorfos nucleares circulantes como resultado de incremento de la liberación a partir de la médula ósea, velocidad disminuida de eliminación desde la circulación y aumento de la desmarginación desde las paredes vasculares. Por último, la administración de glucocorticoides destruye algunos cánceres linfoides, efecto que pudiera vincularse con la capacidad de ellos para activar la apoptosis celular programada.
- Acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras. Los glucocorticoides pueden evitar o suprimir la inflamación en respuesta a múltiples fenómenos incitantes, entre ellos, estímulos radiantes, mecánicos,

químicos, infecciosos e inmunitarios.(Fig. 31²⁹) Los glucocorticoides son útiles para tratar enfermedades que se originan de reacciones inmunitarias indeseables. Las acciones inmunosupresoras y antiinflamatorias de los glucocorticoides están enlazadas de manera intrincada, quizá porque ambas se originan en gran parte de la inhibición de funciones de los leucocitos.

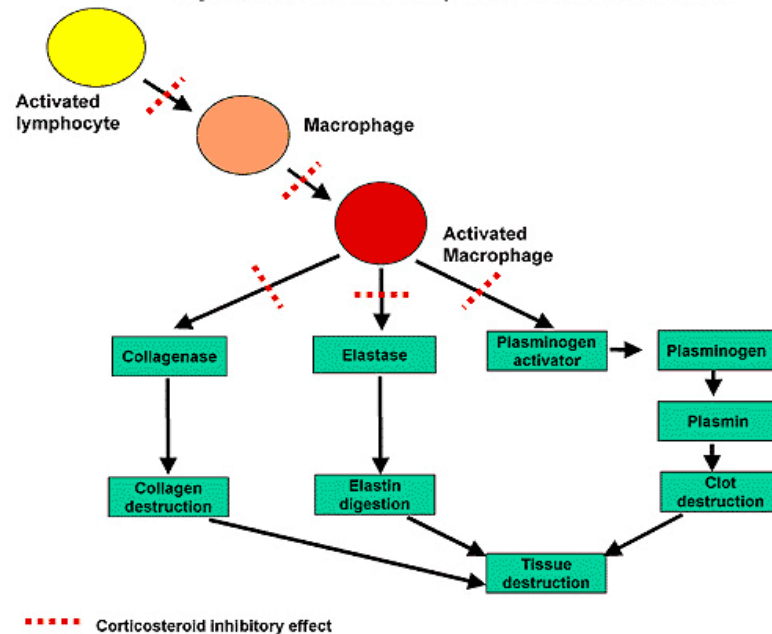


Fig. 31: Acción antiinflamatoria de los corticosteroides.

- Acciones sobre otras hormonas. Administrados en cantidades elevadas durante la fase de crecimiento, los glucocorticosteroides bloquean la acción de algunos estímulos sobre la liberación de hormona de crecimiento, además tienen un efecto inhibitorio sobre los cartílagos de crecimiento (condrocitos). El resultado de ambas acciones es una detención del crecimiento del niño. Inhiben también la secreción de otras hormonas hipofisarias en respuesta a sus estímulos específicos: las de la tirotrópina o TSH en respuesta a la hormona liberadora de tirotrópina o TRH y las de las gonadotropinas en respuesta a la hormona liberadora de gonadotropina o GnRH.³⁰

1.4.6 Absorción, transporte, metabolismo y excreción

El cortisol se absorbe bien por vía oral, con un tiempo máximo de alrededor de una hora, pero puede sufrir un metabolismo presistémico abundante y variable. Existen sales y esteroides solubles e insolubles que permiten la inyección parenteral por diversas vías, la administración rectal o la aplicación tópica en forma de aerosol, enemas, cremas o soluciones. (Fig. 32³¹)

Aproximadamente el 90% del cortisol plasmático se halla unido a proteínas: 10 - 15% a la albúmina y el 75 - 80% a la transcortina, una globulina que presenta gran afinidad por el cortisol, la aldosterona y la progesterona, pero menor capacidad fijadora que la albúmina; por ello, a las concentraciones normales de cortisol se encuentra ligado a la transcortina, pero cuando aumentan (por estrés, hormona adrenocorticotrópica o administración exógena) se eleva la fracción unida a la albúmina y la fracción libre; sólo ésta pasa a los tejidos y es activa.



Fig. 32: Vías de administración y eliminación de los corticoides.

En el hígado el cortisol sufre reducción del doble enlace en posición 4,5 y del grupo cetónico en C3, que se hidroxila y posteriormente se conjuga con ácido

glucurónico y sulfatos. La semivida plasmática es de unos 90 minutos, pero la semivida biológica es mucho mayor, lo cual indica que depende de la compleja modificación ejercida por el cortisol a nivel de su receptor esteroideo intracelular. Esto mismo ocurrirá con los preparados sintéticos.

Los numerosos derivados sintéticos se administran también por diversas vías; por vía tópica el índice de absorción es pequeño, lo que implica una menor incidencia de efectos sistémicos, terapéuticos o tóxicos.

Los corticosteroides sintéticos se absorben bien por vía oral, siendo en general su biodisponibilidad superior a la del cortisol. Se unen con menor intensidad a las proteínas plasmáticas que el cortisol, perdiendo muchos de ellos la capacidad de unirse a la transcortina; por ello pasan con mayor rapidez a los tejidos.

Luego de la absorción, bajo circunstancias normales, 90% o más del cortisol en plasma se une de manera reversible a proteína. Únicamente la fracción de corticoide no unida puede entrar en las células para mediar efectos del corticosteroide.

Dos proteínas plasmáticas explican la mayor parte de la capacidad de unión a esteroide:

- la globulina de unión a corticosteroide (también llamada transcortina) y
- la albúmina. A cifras más altas de esteroides, se excede la capacidad de unión a proteína, y una fracción mucho mayor del esteroide existe en estado libre.

Los corticosteroides compiten entre sí por sitios de unión en la transcortina. Esta última tiene afinidad relativamente alta por el cortisol y casi todos sus congéneres sintéticos, y afinidad baja por la aldosterona y los metabolitos de esteroides conjugados con glucurónido.

Todos los esteroides corticosuprarrenales y sus congéneres sintéticos con actividad biológica poseen un doble enlace en la posición 4,5 y un grupo cetona en C3. Como regla general, el metabolismo de las hormonas esteroides comprende adiciones secuenciales de átomos de oxígeno o hidrógeno, seguidas por conjugación para formar derivados hidrosolubles.

La reducción del doble enlace 4,5 ocurre en sitios tanto hepáticos como extrahepáticos, lo que da por resultado compuestos inactivos. La reducción subsecuente del sustitutivo 3-cetona al derivado 3-hidroxilo, con formación de tetrahidrocortisol, únicamente ocurre en el hígado.

Casi todos esos esteroides con reducción del anillo A se conjugan mediante el grupo 3-hidroxilo con sulfato o glucurónido por medio de reacciones enzimáticas que tienen lugar en el hígado y, en menor grado, en los riñones. Los ésteres y glucurónidos sulfato resultantes forman derivados hidrosolubles, y son las formas predominantes que se excretan en la orina.

1.4.7 Valoración de laboratorio de la función corticosuprarrenal

La función de la corteza suprarrenal se valora mejor si se estima en plasma los principales esteroides y se miden sus hormonas trópicas (ACTH).

Las concentraciones de ACTH en plasma se utilizan sobre todo para diferenciar las disfunciones hipofisarias, suprarrenal y otras causas de alteración de la función suprarrenal.

En consecuencia, en pacientes con deficiencia de cortisol, valores elevados de ACTH (por lo general mayores de 250pg/ml) confirman el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. Por el contrario, en la insuficiencia suprarrenal secundaria por afección hipotalámica o hipofisaria, o tratamiento con corticoides exógenos, las concentraciones de ACTH son más bajas de lo normal o subnormales (< 20pg/ml).

En los excesos de cortisol (síndrome de Cushing) la ausencia de ACTH o valores no detectables (<20pg/ml) establecen el diagnóstico de un tumor suprarrenal que secreta cortisol en exceso o de la administración exógena de corticoides.

Corticoides urinarios.

Ha sido tradicional medir los corticoides urinarios para valorar la función suprarrenal y proporcionar una estimación integrada de la producción y excreción de esteroides. Estos métodos tienen menos ventajas y han sido substituidos en gran parte por las mediciones de cortisol u otros esteroides

en plasma. El esteroide se mide por radioinmunovaloración o unión competitiva a proteínas. Los valores normales varían de 20 a 100µg/24 horas.

Pruebas de supresión.

Estos estudios valoran la capacidad de la dexametasona, un corticoide sintético potente que no se mide en las valoraciones actuales del cortisol, para inhibir la secreción de ACTH y cortisol. Hay dos tipos de pruebas de supresión con dexametasona:

- A. Las pruebas con dosis bajas se utilizan para comprobar la respuesta anormal del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.
- B. Las pruebas con dosis altas se emplean para diferenciar las diversas causas de síndrome de Cushing.³²

1.4.8 Reacciones Adversas

Por su capacidad de inhibir la secreción de hormona corticotrópica y hormona adrenocorticotrópica, los esteroides naturales y sintéticos producen modificaciones estables en la hipófisis y en las suprarrenales en proporción a la dosis administrada y a la duración de la administración.

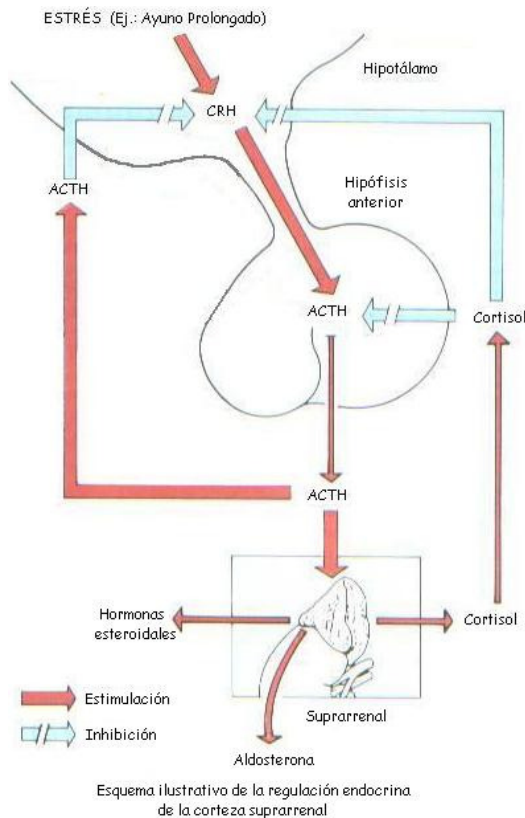


Fig. 33: Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

En principio, dosis suprafisiológicas producen inhibición; si la duración es corta (no mayor de 7 – 10 días), la función adrenal se recupera de inmediato, pero si se prolonga por más de 2 semanas, los cambios atróficos se establecen de manera que, al suspender bruscamente la medicación, sobreviene una insuficiencia suprarrenal aguda.(Fig. 33³³) Cuando la administración se prolonga durante un tiempo y con dosis altas, situación frecuente en muchas de las aplicaciones de esteroides la recuperación de la secreción de hormona

adrenocorticotrópica y de cortisol llega a tardar varios meses en normalizarse (a veces, hasta 12 meses); la recuperación de la secreción basal diaria de cortisol puede estar ya restablecida, pero responder de manera normal a situaciones que exigen una secreción aguda aumentada. De ahí que en tales situaciones sea preciso aumentar la dosis de corticoide que se estaba administrando. Es preciso tener en cuenta la potencia glucocorticoide del

producto en cuestión y compararla con la del cortisol; es decir, 1mg de prednisona tiene tanta capacidad inhibidora de la función del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal como 5mg de cortisol.

Las medidas que hay que adoptar frente a esta acción supresora son varias:

- a) Excepto en casos de administración corta, aunque sea abundante, no suspender nunca la medicación con esteroides de forma brusca, sino reducirlos siempre lentamente, tanto más cuanto más se haya prolongado la administración del producto; la velocidad de reducción puede ser de unos 2.5mg de prednisona cada 2 a 3 semanas.
- b) Tratar de administrar siempre la menor dosis posible, de ahí que en los casos de administración crónica el médico debe intentar ir reduciendo la dosis a niveles compatibles con el estado de la enfermedad y su sintomatología.
- c) En cuanto sea posible, y en los casos de administración crónica, se debe intentar pasar a la terapéutica alternante.
- d) Si durante la fase de reducción o retirada de esteroides sobreviene una infección aguda, intervención quirúrgica, etc., vigilar los signos de hipocorticalismo y aumentar de nuevo temporalmente la dosis del esteroide.
- e) Usar con preferencia los preparados de acción corta.
- f) Administrar una dosis única por la mañana.

g) Antes de retirar definitivamente el corticoide, realizar un test de hipoglucemia insulínica, el de la metopirona, el del tetracosáctido o el de la hormona corticotrópica.

Dosis superiores a 100mg/día de cortisol o equivalente en esteroide sintético durante más de 2 semanas inducirán signos de hipercorticalismo o Cushing (Fig. 34³⁴), cuya intensidad dependerá de la dosis: aumento de peso, redistribución de la grasa en cara, cuello y abdomen, acné, retención de sodio y agua, hipertensión, tendencia a instaurar diabetes, hiperlipidemia, osteoporosis, cierre de la epífisis en niños, adelgazamiento de la piel y trastornos en la cicatrización de heridas.



Fig. 34: Manifestaciones clínicas de los efectos adversos de los corticoides.

Las acciones antiinflamatorias e inmunodepresoras facilitan la aparición de infecciones fúngicas, víricas y bacterianas.

Pueden producir miopatías con debilidad de la musculatura proximal de las extremidades, aparte de la acción catabólica generalizada. La suspensión brusca de esteroides puede originar un cuadro de abstinencia caracterizado por dolores articulares, fiebre y síntomas generales que, en el caso de un enfermo reumático, podrían sugerir un agravamiento del cuadro; pero si se trata del síndrome de retirada, no se acompaña de signos humorales (como aumento de la velocidad de sedimentación de los eritrocitos y de la proteína C reactiva).

La incidencia de úlceras pépticas producidas por dosis altas de esteroides ha sido muy debatida; alteran la barrera mucosa, reducen la actividad regeneradora del epitelio y, en ocasiones, aumenta la acidez del jugo gástrico. En conjunto parecen incrementar su incidencia, caracterizándose por presentar poca sintomatología prodrómica y una alta proporción de complicaciones hemorrágicas y perforaciones. Aumentan también la incidencia de pancreatitis.

La aplicación tópica en los ojos puede aumentar la presión intraocular al reducir el flujo de salida, sobre todo en glaucomas de ángulo abierto. En niños y en pacientes con artritis reumatoides se ha apreciado una mayor frecuencia en la aparición de cataratas subcapsulares.(Fig. 35³⁵)

Pueden causar alteraciones psicológicas en forma de cambios de humor o psicopatías de tipo maniacodepresivas o esquizofrénico, incluso con intentos de suicidio. Se han descrito algunos casos de hipertensión endocraneal benigna.



Fig. 35: Algunos efectos adversos que suelen observarse en el tratamiento a largo plazo con corticoides.

Contraindicaciones absolutas o relativas a la administración de glucocorticoides son:

- × Úlcera péptica.
- × Insuficiencia cardíaca congestiva.
- × Hipertensión.
- × Diabetes.
- × Osteoporosis.
- × Glaucoma.
- × Herpes simple oftálmico.
- × Tuberculosis.
- × Psicosis.

1.4.9 Aplicaciones terapéuticas

Dado el número de efectos adversos potenciales y la gravedad de los mismos, la decisión de instituir un tratamiento con glucocorticoides siempre exige consideración cuidadosa del riesgo-beneficio relativo en cada paciente.

La dosis apropiada para alcanzar un efecto terapéutico dado debe determinarse mediante ensayo y error, y revalorarse periódicamente a medida que se modifica la actividad de la enfermedad fundamental, o conforme aparecen complicaciones de la terapéutica. Una dosis única de corticoides, incluso grande, carece virtualmente de efectos peligrosos, y un tratamiento breve (de hasta una semana), en ausencia de contraindicaciones específicas, tiene pocas probabilidades de resultar peligroso. A medida que la duración del tratamiento con glucocorticoides se aumenta más allá de una semana, hay incrementos (relacionados con el tiempo y con la dosis) de la incidencia de efectos minusvalidantes y en potencia letales. Salvo en quienes reciben tratamiento de reemplazo o de sustitución, los glucocorticoides no son específicos ni curativos, y en su lugar proporcionan paliación en virtud de sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores.

Por último, el cese repentino de los glucocorticoides después del tratamiento prolongado se relaciona con riesgo importante de insuficiencia suprarrenal, que puede resultar letal.

Trastorno	Ejemplos
Enfermedades de la piel	Dermatitis atópica, dermatosis, líquen simple crónico, micosis fungoides, pénfigo, dermatitis seborreica, xerosis.
Enfermedades de los ojos	Uveítis aguda, conjuntivitis alérgica, coroiditis, neuritis óptica.
Enfermedades gastrointestinales	Enfermedades inflamatorias del intestino, esprue no tropical, necrosis hepática subaguda.
Enfermedades pulmonares	Neumonía por aspiración, asma bronquial, prevención del síndrome de insuficiencia respiratoria del lactante, sarcoidosis.
Infecciones	Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
Padecimientos inflamatorios óseos	Artritis, bursitis, tenosinovitis y de las articulaciones.
Reacciones alérgicas	Edema angioneurótico, asma, picaduras de abejas, dermatitis por contacto, reacciones medicamentosas, rinitis alérgica, enfermedad del suero, urticaria.
Trasplantes de órganos	Prevención y tratamiento del rechazo (inmunosupresión).
Trastornos hematológicos	Anemia hemolítica adquirida, púrpura alérgica aguda, leucemia, anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática, mieloma múltiple.
Trastornos neurológicos	Edema cerebral, esclerosis múltiple.
Trastornos vasculares de la colágena	Arteritis de células gigantes, lupus eritematoso, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, polimiositis, polimialgia reumática, artritis reumatoide, arteritis temporal.
Diversos	Hipercalcemia, mal de montaña.

Tabla 2: Indicaciones terapéuticas para el uso de glucocorticoides en trastornos no suprarrenales.³⁶

Estos principios poseen varias injerencias para la práctica clínica. Cuando han de proporcionarse glucocorticoides durante periodos prolongados, la dosis debe determinarse mediante ensayo y error, y será la más pequeña que alcance el efecto deseado. Cuando el objetivo terapéutico es el alivio de síntomas que generan dolor o angustia no relacionados con una enfermedad que pone inmediatamente en peligro la vida, no se intenta el alivio completo y se

disminuye poco a poco la dosis del corticosteroide hasta que el empeoramiento de los síntomas denota que se ha llegado a la dosis mínima aceptable. En casos en que es posible, la sustitución por otros medicamentos como antiinflamatorios no esteroideos, puede facilitar el proceso de disminución gradual posológica una vez que se logró el beneficio inicial con la corticoterapia. Cuando la terapéutica se dirige a una enfermedad que pone en peligro la vida, la dosis inicial ha de ser grande, dirigida a conseguir control rápido de la crisis. Cuando no se observa cierto beneficio con rapidez, es necesario duplicar la dosis o triplicarla. Después de control inicial ante una enfermedad en potencia letal, la dosis debe reducirse bajo situaciones que permitan observaciones frecuentes y exactas del enfermo. Siempre es esencial sopesar con sumo cuidado los peligros relativos a la terapéutica y de la enfermedad que se está tratando.

En un intento de separar los efectos terapéuticos de los adversos, se han probado diversos regímenes de administración de corticosteroides. Para frenar la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, habrá que utilizar en la mañana en dosis única los preparados de acción intermedia (como prednisona o prednisolona). También se ha recurrido a la administración en días alternos, de los mismos glucocorticoides, porque algunos enfermos muestran respuestas terapéuticas adecuadas a tal régimen.

De manera alternativa, el tratamiento intermitente con dosis más grandes de glucocorticoides se utiliza con frecuencia para iniciar la terapéutica en sujetos con trastornos fulminantes, relacionados con alteraciones inmunitarias, como rechazo de trasplante agudo, glomerulonefritis necrosante y nefritis por Lupus.

Tratamiento de reemplazo.

- ✦ Insuficiencia suprarrenal crónica – si es primaria se administra cortisol a la dosis de 20mg por vía oral por la mañana y 10mg a media tarde. Con este programa, la mayoría de los pacientes necesitan 0.05 – 0.1mg del mineralocorticoide fludrocortisona una vez al día por vía oral. Si se da prednisona hay que tener en cuenta que 5mg corresponden a 20mg de cortisol. En casos de infecciones, operaciones, traumatismos, etc., es preciso aumentar la dosis a 80-100mg/día de cortisol o incluso más.³⁷
- ✦ Insuficiencia suprarrenal aguda (crisis addisoniana) – la carencia más importante es la de glucocorticoides, por lo que se deben de administrar en grandes cantidades por vía intravenosa, junto con suero salino isotónico y glucosa (50g en el primer litro). La inyección inicial es de 200mg de hemisuccinato de cortisol; posteriormente se administran 100mg en cada litro, de forma que en las primeras 6 horas se administran unos 600mg; a estas dosis la actividad mineralocorticoide suele ser suficiente, pero si se inyectan esteroides sintéticos que carecen de actividad mineralocorticoide pueden asociarse 2mg de acetato de desoxicorticosterona en inyección oleosa por vía intramuscular. Puede ser necesario administrar agentes inotrópicos para mejorar la actividad hemodinámica, como la dobutamina. Superado el episodio agudo, el cortisol se administra por vía intramuscular, 25mg cada 6-8 horas durante 2 días, y después por vía oral.
- ✦ Hiperplasia suprarrenal congénita – se trata de un grupo de cuadros en los que existe un déficit congénito en algunas de las enzimas sintetizadoras de hormona esteroideas; esto origina un incremento en la secreción de hormona adrenocorticotrópica y una reacción hiperplásica

de las suprarrenales, con acumulación de los compuestos sintetizados por encima del sitio donde se encuentra la deficiencia enzimática. El tratamiento de estos casos exige la administración de glucocorticoides para suprimir la secreción de hormona adenocorticotrópica; se puede dar cortisol por vía oral, 0.6mg/kg/día en 4 dosis, o por vía intramuscular 25-100mg/día inicialmente, para después bajar a 10-25mg/m²/día. Si hay que administrar un mineralocorticoide, se emplea la fludrocortisona a la dosis de 0.15mg/m²/día. Dado que estos pacientes suelen ser niños, debe vigilarse cuidadosamente la evolución de su crecimiento y de la edad ósea, así como determinar los metabolitos elevados en cada tipo de déficit enzimático y la renina plasmática.

Aplicaciones terapéuticas en enfermedades no endócrinas.

A continuación se enumeran los usos importantes de los glucocorticoides en enfermedades que no afectan de manera directa al eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. La dosificación varía con la naturaleza y gravedad del trastorno fundamental. Por su comodidad y costo, la administración de prednisona por vía oral suele constituir la forma de referencia, pero cualquier otro corticoide puede sustituirla teniendo en cuenta las formas galénicas de presentación y la correspondencia farmacológicas.

- Enfermedades alérgicas: asma bronquial, picaduras de insectos, enfermedad del suero, reacciones adversas farmacológicas, urticaria, dermatitis por contacto, fiebre de heno. El esteroide tarda en actuar por lo que, en situaciones graves como en la reacción anafiláctica o en el edema angioneurótico, hay que recurrir a la adrenalina 0.5-1.0mg s.c. ser

por vía intravenosa y a dosis elevadas. En casos concretos se puede recurrir a los preparados más específicos para uso tópico.

- Enfermedades vasculares del colágeno: arteritis de células gigantes, lupus eritematoso (Fig. 36³⁸), síndromes mixtos del tejido conjuntivo, polimiositis, polimialgia reumática, artritis reumatoide, arteritis de la temporal. En algunos casos, como el lupus moderado o la artritis reumatoide, deben tratarse inicialmente con otros fármacos, mientras que en otros, como la polimiositis o la arteritis de la temporal, se requieren altas dosis de prednisona desde el principio (12mg/kg o más).

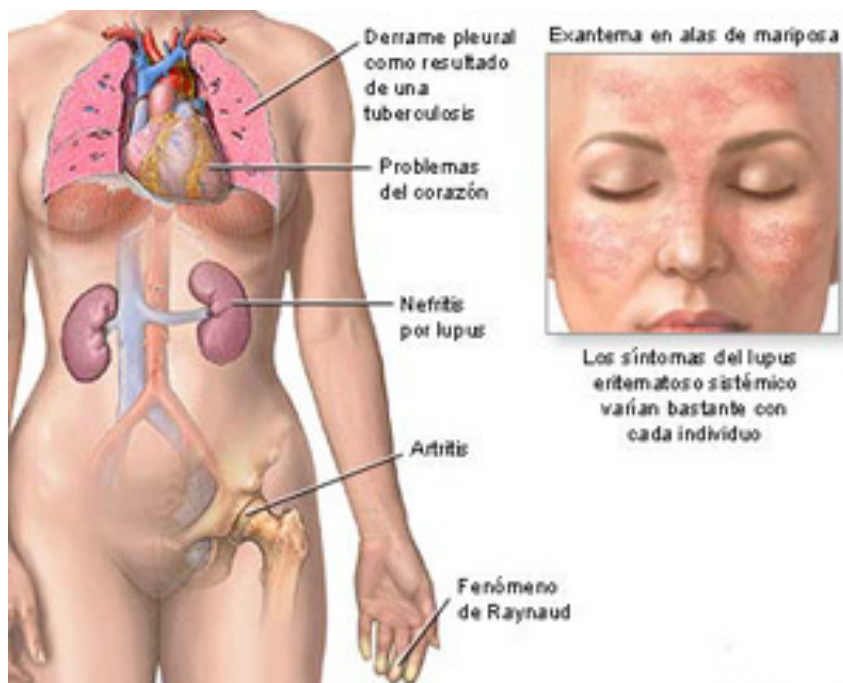


Fig. 36: Manifestaciones clínicas del Lupus.

- Alteraciones hematológicas: anemia hemolítica adquirida, púrpura alérgica aguda, anemia hemolítica autoinmune, púrpura

trombocitopénica idiopática, leucemia linfoblástica, linfomas, mieloma múltiple.

- ✦ Enfermedades oculares: uveítis aguda (Fig. 37³⁹), conjuntivitis alérgica, coroiditis, neuritis óptica. Para las afecciones de la cámara anterior y del ojo externo se emplean soluciones de colirio; los preparados son muy numerosos. Para las inflamaciones del segmento posterior se requiere por vía oral: prednisona 30mg/día en varias dosis. Están contraindicados en el herpes simple; tampoco se deben emplear en caso de ulceraciones o abrasiones del ojo porque demoran la cicatrización.

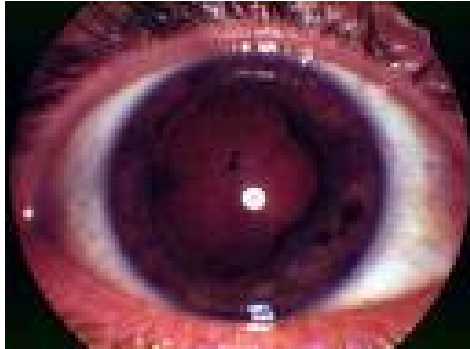


Fig. 37: Uveítis anterior aguda.

- ✦ Enfermedades gastrointestinales: colitis ulcerosa, esprue no tropical, enteritis regional, enfermedad inflamatoria. En el esprue con sintomatología grave es conveniente administrar inicialmente prednisona, 30mg/día durante 3-4 semanas, junto con la dieta libre de gluten. En la colitis ulcerosa debe reservarse para las crisis agudas y tóxicas y para situaciones que no responden a otras medicinas. Puede ser necesario dar un enema rectal con 40mg de metilprednisolona. En casos graves se debe llegar a dosis de 50 – 120mg/día de prednisona por vía oral; en lo posible, se debe pasar a la terapéutica alternante.

- ✦ Enfermedades hepáticas: necrosis hepática subaguda, hepatitis activa crónica, hepatitis alcohólica, cirrosis no alcohólica en mujeres. Sólo algunos pacientes con hepatitis activa crónica deben tratarse con esteroides: debe haber sintomatología activa, confirmación histológica de la gravedad de la evolución y reacción negativa para el antígeno B de superficie. La dosis de prednisona en estos casos, así como en la necrosis hepática subaguda es de 60 – 100mg/día, que se disminuye a medida que mejora la evolución. En la hepatitis alcohólica grave con signos de encefalopatía, la prednisona se administra a la dosis de 40mg/ día durante un mes, para descender gradualmente hasta suprimirla.
- ✦ Enfermedades neurológicas: en la lesión traumática de la médula espinal, la aplicación de metilprednisolona dentro de las primeras 8 horas favorece la recuperación. En la esclerosis múltiple, cursos cortos de corticoides mejoran temporalmente algunos de los síntomas pero no retrasan la evolución de la enfermedad. En el edema cerebral de carácter vasogénico, en particular asociado a tumores y metástasis, se emplea dexametasona a la dosis de 6 – 10mg por vía oral o intravenosa cada 6 horas. En cambio, no es útil en la fase aguda de los accidentes cerebrovasculares, que es cuando más se suele emplear; si al cabo de 2 – 3 días se aprecian focalidad y evolución sugestivas de edema, se emplea la dexametasona a la dosis antes señalada.
- ✦ Enfermedades pulmonares: asma bronquial, en la que adquieren particular protagonismo los preparados inhalatorios, neumonía por aspiración, prevención del distrés respiratorio infantil, sarcoidosis. En crisis de asma graves que requieren hospitalización, la terapéutica energética con glucocorticoides por vía parenteral, se considera esencial, aún cuando si inicio de acción se retrasa de 6 a 12 horas. Al principio se

administran 60 a 120mg de metilprednisolona por vía intravenosa cada 6 horas seguidos por dosis diarias orales de prednisona (30 a 60mg) conforme se resuelve la crisis aguda. A continuación se procede a efectuar la disminución gradual y progresiva de la dosis, y la supresión se planea para 10 días a dos semanas luego del inicio del tratamiento. Las exacerbaciones agudas menos graves de asma suelen tratarse con periodos breves de glucocorticoides por vía oral. En adultos se administran de 30 a 60mg de prednisona a diario durante cinco días. En muchos enfermos los corticosteroides inhalados disminuyen las cantidades necesarias de corticosteroides orales o los sustituyen por completo. En el caso del niño prematuro que puede desarrollar insuficiencia respiratoria, se administra a la madre betametasona, 12mg por vía parenteral, seguida de otra dosis de 12mg a las 18 – 24 horas. En la sarcoidosis se administra 1mg/kg/día de prednisona para inducir remisión; después se mantiene con 10mg/día o menos.

- Afectaciones dermatológicas: dermatitis atópica, dermatosis, micosis fungoide, pénfigo, liquen simple, dermatitis seborreica, xerosis, etc. En el pénfigo se precisa una dosis de hasta 120mg/día de prednisona para controlar la enfermedad. Para muchas de las afectaciones dérmicas se utilizan cremas y pomadas; pero debe recordarse que también por esta vía se puede absorber el esteroide y llegar a inducir efectos sistémicos.
- Enfermedades renales: síndrome nefrótico, 60mg de prednisona (2mg/kg en niños, descontando el peso correspondiente al edema) durante 3 – 4 semanas; si mejora, se mantiene durante un año dando las dosis sólo 3 días a la semana.

- ✦ Enfermedades cardiovasculares: aparte del shock anafiláctico, se recurre a veces a los glucocorticoides en altas dosis para otros tipos de shock (tóxico, séptico). En la carditis reumática se emplea en pacientes que no responden a los salicilatos o que presentan pericarditis y otros signos graves que amenazan la vida del enfermo; la dosis es de 40mg/día de prednisona o incluso superior si hace falta.
- ✦ Artritis reumatoide: (Fig. 38⁴⁰) sólo en pacientes en los que fracasen los antiinflamatorios no esteroideos y otros antiartríticos más específicos; también pueden usarse moderadamente durante el tiempo de espera entre la iniciación de la terapéutica con sales de oro y demás fármacos de segunda línea, y el comienzo de su acción, en pacientes cuyos síntomas no pueden ser controlados con reposo, medidas físicas, antiinflamatorios no esteroideos, etc. La dosis de prednisona puede ser de 10mg, recurriendo si es posible a la terapéutica alternante; si ésta se instaure, conviene asociar analgésicos menores, sobre todo en la tarde de los días de descanso, para controlar mejor el dolor.

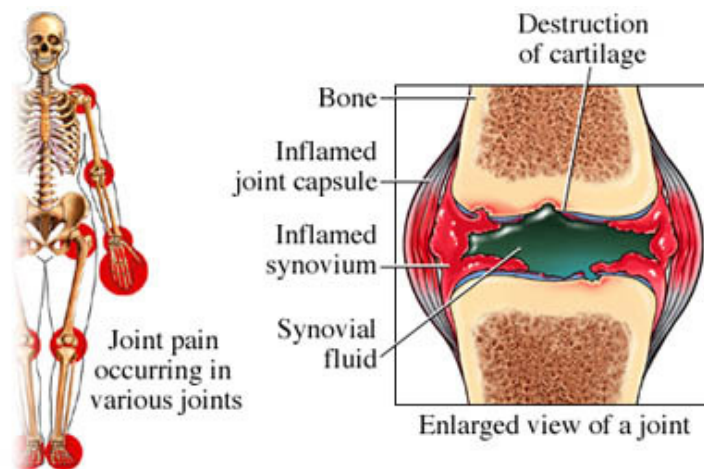


Fig. 38: Arthritis.

- ✦ Otras indicaciones: en los vómitos inducidos por antineoplásicos, la dexametasona (10 – 20mg intravenosos) se emplea en asociación con benzamidas y otros antieméticos. En el trasplante de órganos, en el momento de la operación, se administran dosis altas de prednisona (50 – 100mg), con otros inmunosupresores, y la mayoría de los enfermos permanecen bajo un régimen de sostén que incluye dosis bajas de corticosteroides.
- ✦ Infiltraciones tópicas: puede estar indicada la inyección intraarticular con suspensiones microcristalina de tramcinolona (5 – 20mg) o de dexametasona en algunas situaciones. En la artritis reumatoide, para ayudar a controlar la inflamación de una o dos articulaciones que estén inflamadas más persistentemente, para aliviar síntomas focales mientras se espera la respuesta a las sales de oro, penicilamina, etc., para facilitar la corrección de una deformación y para controlar la monoartritis. En las osteoartritis, para aliviar el componente antiinflamatorio, sobre todo cuando los síntomas son muy agudos y existe líquido articular. En las sinovitis por precipitación de cristales, si no hay respuesta al tratamiento general. No se deben usar las infiltraciones en presencia de lesiones sépticas de la piel por el riesgo de introducir y difundir la infección, en la enfermedad inflamatoria crónica o degenerativa, en la tendinitis crónica por el riesgo de ruptura ni en los desgarros blandos porque se puede alterar su recuperación.

Glucocorticoides para uso oral y parenteral
Betametasona (celestone) Oral: tabletas de 0.6mg; jarabe con 0.6mg/5mL.
Betemetasona, fosfato sódico de (celestone Phosphate) Parenteral: 4mg/mL para inyección intravenosa, intramuscular, intralesional o intraarticular.
Cortisona (genérico, Cortone Acetate) Oral: tabletas de 25mg.
Dexametasona (decadron, otros) Oral: tabletas de 0.25, 0.5, 0.75, 1,1.5, 2,4 y 6mg; elixir de 0.5mg/5mL; solución de 0.5mg/5mL y 1mg/1mL.
Dexametasona, acetato de (genérico, Decadron-LA) Parenteral: suspensión de 8mg/mL para inyección intramuscular, intralesional o intraarticular; suspensión de 16mg/mL para inyección intraarticular.
Dexametasona, fosfato sódico de (genérico, Decadron Phosphate) Parenteral: 4, 10 y 20mg/mL para inyección intravenosa, intramuscular, intralesional o intraarticular; 24mg/mL sólo para intravenosa.
Hidrocortisona [cortisol] (genérico, Cortef) Oral: tabletas de 5,10 y 20mg.
Prednisolona (genérico, Delta-Cortef, Prelone) Oral: tabletas de 5mg, jarabe de 5 y 15mg/5mL.
Prednisona, acetato de (genérico) Parenteral: inyección de 25 y 50mg/mL para tejido blando o intraarticular.
Prednisolona sódica, fosfato de (genérico, Hydreltrasol) Oral: solución con 5mg/5ml. Parenteral: 20mg/mL para inyección intravenosa, intramuscular, intraarticular o intralesional.
Prednisolona, tebutato de (genérico) Oral: líquido de 5mg/5mL. Parenteral: 20mg/mL para inyección intraarticular o intralesional.
Prednisona (genérico, Meticorten) Oral: tabletas de 1,2.5,5,10,20 y 50mg; solución y jarabe 1 y 5mg/mL.
Triamcinolona (genérico, Aristocort, Kenacort) Oral: tabletas de 4 y 8mg; jarabe de 4mg/5mL.
Triamcinolona, acetónido (genérico, kenalog)

Parenteral: 3,10 y 40mg/mL para inyección intramuscular, intraarticular o intralesional.
Triamcinolona, diacetato de (genérico)
Parenteral: 25 y 40mg/mL para inyección intramuscular, intraarticular o intralesional.
Triamcinolona, hexacetónido de (Aristospan)
Parenteral: 5 y 20mg/mL para inyección intraarticular, intralesional o sublesional.
Mineralocorticoides
Fludrocortisona, acetato de (genérico, Florinef Acetate)
Oral: tabletas de 0.1mg.
Inhibidores de los esteroides suprarrenales
Aminoglutetimida (Cytardren)
Oral: tabletas de 250mg.
Ketoconazol (genérico, Nizoral)
Oral: tabletas de 200mg.
Mifepristona (Mifeprex)
Oral: tabletas de 200mg.

Tabla 3: Preparaciones disponibles.⁴¹

Terapéutica alternante.

Cuando hay que administrar dosis altas de esteroides durante períodos prolongados de tiempo, es preferible darlas en pocas dosis y distanciadas que en varias dosis a lo largo del día; ésta es la base de la terapéutica alternante, que consiste en administrar toda la dosis de corticoide necesaria para 48 horas en el primer día por la mañana y descansar el siguiente.

Con ello se consigue reducir varios de los efectos secundarios: la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, ya que se deja un día entero para que se recupere, y el balance negativo de nitrógeno y calcio. La terapéutica alternante debe hacerse exclusivamente en los preparados de acción intermedia: prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona. Es posible que en la

tarde del segundo día reaparezcan algunos síntomas, que pueden ser controlados con otro tipo de medicamentos.

Suele ser útil en el tratamiento del asma, la nefrosis, la colitis ulcerosa, la miastenia grave y algunos casos de lupus; en cambio no suele ser útil en la artritis reumatoide, la arteritis de células gigantes y los cuadros hemorrágicos malignos.

La terapéutica alternante debe instaurarse sólo después de que la enfermedad ha sido controlada con una dosis diaria y estable. El paso de la dosis diaria a la dosis alternante debe ser gradual. Una vez transferida toda la dosis a un solo día, se pueden continuar los intentos de reducir la dosis hasta donde la sintomatología lo permita.

Día	Dosis (mg)	Días	Dosis (mg)
1	60	11,13,15	90
2	40	12,14,16	5
3	70	17,19,21	85
4	30	18,20,22	5
5	80	23,25,27	80
6	20	24,26,28	5
7	90	29	80
8	10	30	0
9	95		
10	5		

Tabla 4: Ejemplo de paso de una dosis diaria de 50 mg de prednisona a una dosis alternante, a lo largo de un mes.⁴²

1.4.10 Inhibidores de la biosíntesis de corticoides suprarrenales

Varias sustancias demuestran utilidad como inhibidores de la síntesis de esteroides suprarrenales: metirapona, aminoglutemida, ketaconazol y espironolactona.(Fig. 39⁴³) La mifepristona compite con los glucocorticoides por su receptor.⁴⁴

- ▣ Metirapona: se emplea para el tratamiento del síndrome de Cushing y puede utilizarse para pruebas de función suprarrenal. La metirapona interfiere con la síntesis de corticosteroides al bloquear el paso final (hidroxilación-11) de la síntesis de glucocorticoides.
- ▣ Aminoglutetimida: actúa mediante inhibición de la conversión de colesterol en pregnenolona. Además, antagoniza la actividad aromataza que convierte en los tejidos periféricos la androstenodiona en estrona y 17 β -estradiol. Como resultado, la síntesis de todas las hormonas esteroides activas se reduce. La aminoglutetimida puede emplearse en la terapéutica para cáncer mamario con el fin de reducir o eliminar la producción de andrógenos y estrógenos. En estos casos se usa junto con dexametasona. La aminoglutemida también es útil en el tratamiento de procesos malignos de la corteza suprarrenal para reducir la secreción de esteroides.
- ▣ Ketoconazol: se trata de un antimicótico que a dosis mayores que las utilizadas en el tratamiento antimicótico, inhibe con eficacia la esteroidogénesis suprarrenal y gonadal, sobre todo por su bloqueo de la actividad de CYP17 (17 α -hidroxilasa). Se emplea en el tratamiento de pacientes con síndrome de Cushing.
- ▣ Mifepristona: es un antagonista potente de glucocorticoides y también de antiprogesterona. Forma complejos con el receptor de glucocorticoides, pero la rápida disociación del fármaco del receptor impide la

translocación al interior del núcleo. En la actualidad se explora la posibilidad de emplearla en el tratamiento del síndrome de Cushing.

- Espironolactona: compite por el receptor de mineralocorticoides y por tanto inhibe la reabsorción de sodio en el riñón. También puede antagonizar la síntesis de aldosterona y testosterona. Es eficaz contra el hiperaldosteronismo. Este fármaco también es útil en el tratamiento de hirsutismo en la mujer, tal vez por interferencia a nivel del receptor de andrógenos en el folículo piloso.
- Otros inhibidores: La anfenona B bloquea la hidroxilación en las posiciones 11,17 y 21, pero es demasiado tóxica para utilizarla en la clínica. Produce depresión del sistema nervioso central, alteraciones dérmicas y digestivas. El trilostano inhibe la 3β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa; su acción clínica es muy limitada y no resulta útil en el tratamiento del hipercortisolismo.

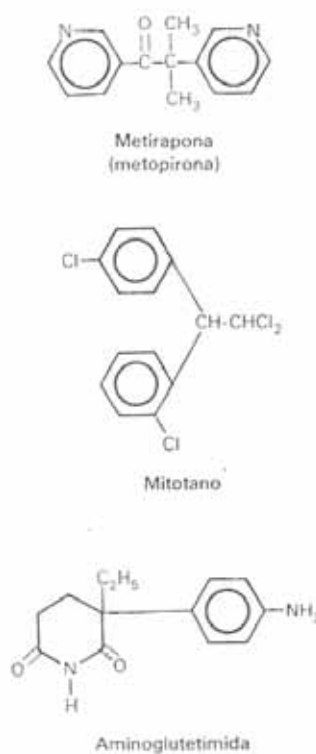


Fig. 39: Inhibidores de los corticosteroides.

1.5 Corticosteroides sintéticos

Existe, en la actualidad, una gran variedad de moléculas de laboratorio, las cuales se asemejan en su núcleo que posee 21 átomos de carbono; pero pequeños cambios, generalmente en sus radicales, las hace diferentes en términos de potencia antiinflamatoria, acción terapéutica y efectos adversos mineralocorticoideos, lo cual impacta de manera importante los resultados terapéuticos, la tolerabilidad y la seguridad de los pacientes.⁴⁵

Los esteroides farmacéuticos suelen sintetizarse a partir del ácido cólico que se obtiene del ganado o de sapogenina esteroides que se encuentran en plantas. Modificaciones posteriores de estos esteroides han conducido a la comercialización de un grupo de esteroides sintéticos (Fig. 40⁴⁶) con características importantes desde el punto de vista farmacológico y terapéutico.

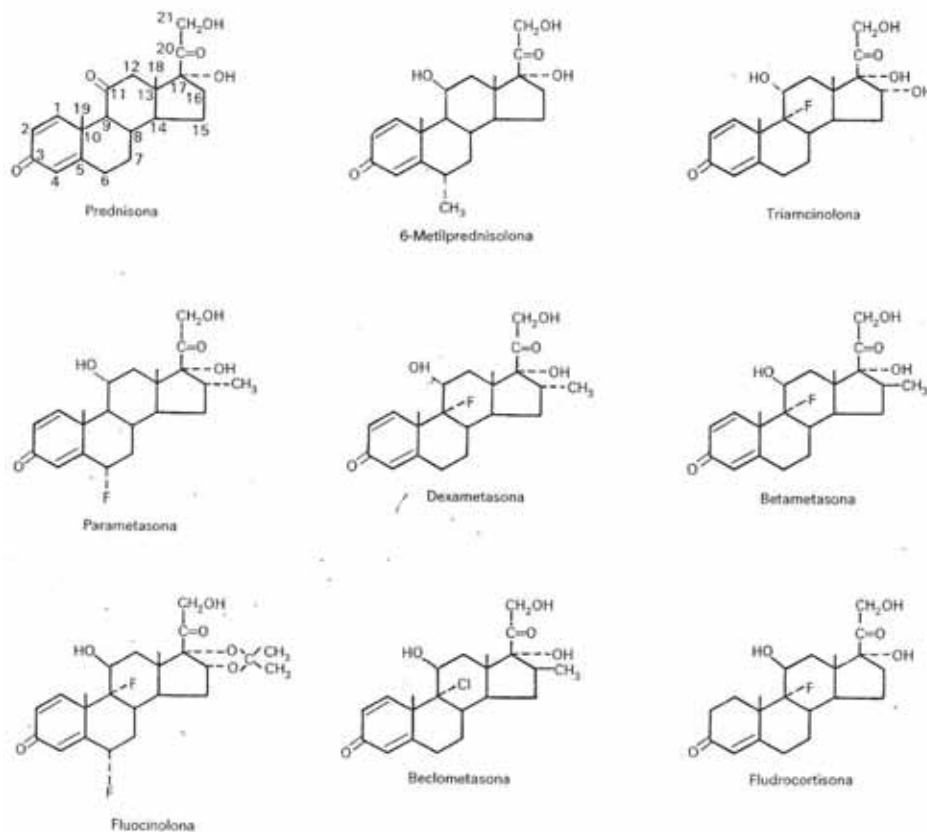


Fig. 40: Fórmula química de los corticoides sintéticos.

Los corticosteroides sintéticos, en la mayor parte de los casos, se absorben de modo rápido y completo cuando se administran por vía oral. Aún cuando se transportan y metabolizan de manera similar a los esteroides endógenos, existen diferencias importantes.

Las alteraciones en la molécula glucocorticoide influyen su afinidad por los receptores para glucocorticoides y mineralocorticoides, así como su afección fijadora de proteínas, estabilidad de la cadena colateral, velocidad de reducción y productos metabólicos. La halogenación en la posición 9, la insaturación del enlace en la posición Δ 1-2 del anillo A y la metilación en la posición 2 o 16, prolongarán la vida media en más de 50%. Los compuestos Δ 1 se excretan en forma libre. En algunos casos, la sustancia administrada es una prodroga; por ejemplo, la prednisona se convierte rápido en el producto activo prednisolona en el cuerpo.

Los corticoides se absorben por el tubo digestivo, fundamentalmente por el intestino delgado. En el caso de la administración por vía intravenosa pasan directamente a la sangre. Circulan por la misma unidos a unas proteínas que los transportan a los diferentes tejidos para realizar su acción y posteriormente ser metabolizados en el hígado y eliminados por el riñón. En las infiltraciones articulares los corticoides también pueden pasar a la sangre, pero en menor cantidad.

Fármaco	Actividad			Dosis oral equivalente (mg)	Formas disponibles
	Antiinflamatoria	Tópica	Retiene sal		
Glucocorticoides de acción breve a media Hidrocortisona (cortisol)	1	1	1	20	Oral, inyectable, tópica.
Cortisona	0.8	0	0.8	25	Oral.
Prednisona	4	0	0.3	5	Oral.
Prednisolona	5	4	0.3	5	Oral, inyectable.
Metilprednisolona	5	5	0	4	Oral, inyectable.
Meprednisona	5		0	4	Oral, inyectable.
Glucocorticoides de acción intermedia Triamcinolona	5	5	0	4	Oral, inyectable, tópica.
Parametasona	10	7	0	2	Oral, inyectable.
Fluprednisolona	15		0	1.5	Oral.
Glucocorticoides de acción prolongada Betametasona	25 a 40	10	0	0.6	Oral, inyectable, tópica.
Dexametasona	30	10	0	0.75	Oral, inyectable, tópica.
Mineralocorticoides Fludrocortisona	10	0	250	2	Oral.
Acetato de desoxicorticosterona	0	0	20		Inyectable, píldoras.

Tabla 5: Corticosteroides naturales y sintéticos.⁴⁷

La acción de los esteroides sintéticos es similar a la del cortisol. Ellos se unen a los receptores específicos intracelulares y producen el mismo efecto, sin embargo con una actividad mineralocorticoide y glucocorticoide variable. Los corticoides sintéticos se clasifican según su vida media:(Fig. 41⁴⁸)

- ✓ Corta (Vida media entre 8 - 12 horas).
- ✓ Intermedia (Vida media entre 12 y 36 horas).
- ✓ Larga (Vida Media entre 36 y 72 horas).

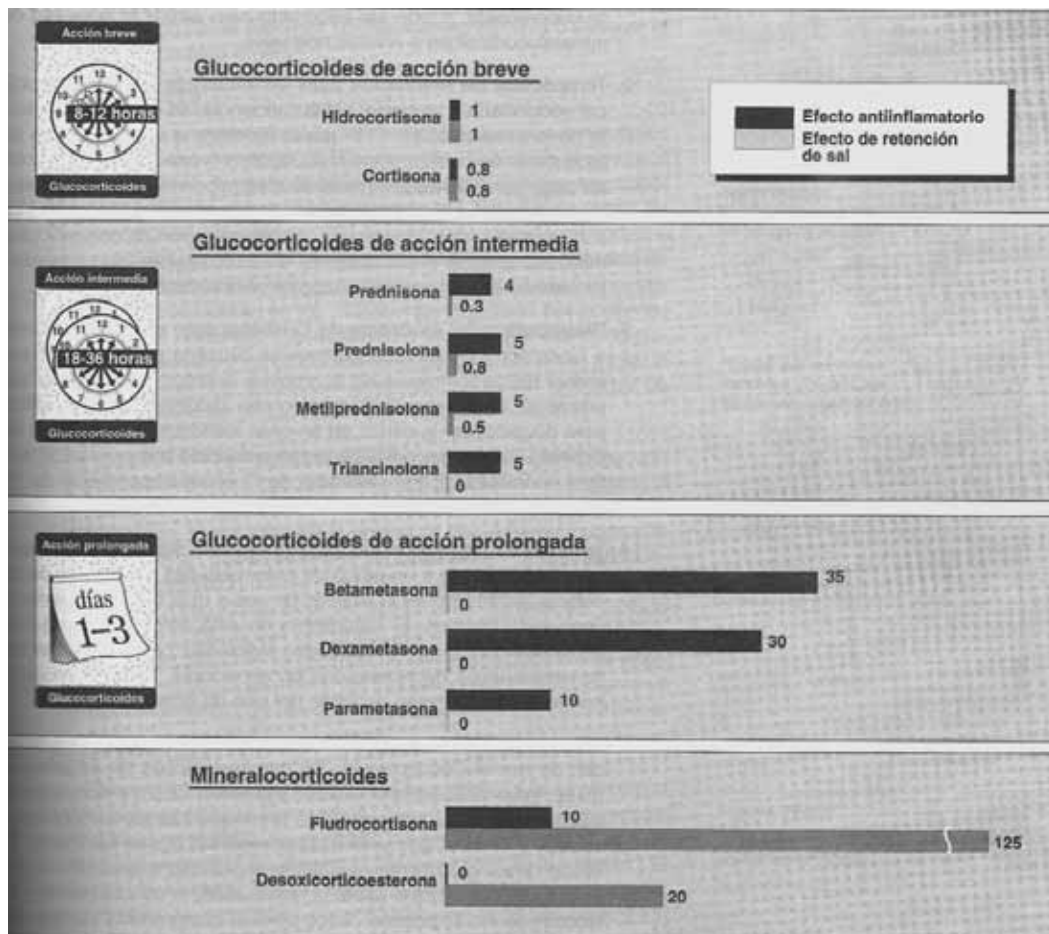


Fig. 41: Propiedades farmacológicas de algunos corticosteroides naturales y sintéticos empleados con frecuencia; todas las actividades se refieren a la hidrocortisona =1. Tiempo se refiere a la duración de la acción.

1.5.1 Vías de administración

La indicación de los corticoides en diferentes enfermedades ha permitido buscar su mejor forma de administración y contar en el mercado con diferentes formas de presentación, las que en forma práctica se podrían dividir en corticoides de acción sistémica y local:

◆ Sistémica.

Oral: tabletas.

Parenteral: endovenosa, intramuscular, inhalatoria.

◆ Local:

Pomadas, cremas, lociones, soluciones oftálmicas, inhalaciones, intraarticular.

A. Administración sistémica.

Es importante conocer las ventajas y limitaciones de cada una de ellas. La mala elección de la vía suele implicar una iatrogenia mayor, mayores costos y menor eficacia terapéutica.⁴⁹

Oral - La mayoría de los corticoides se absorben bien a través del tracto gastrointestinal (duodeno y yeyuno) y generalmente tardan unos 30 minutos en ser detectados en la circulación. La administración oral suele ser la vía de elección para tratamientos crónicos. Los corticoides así administrados pasan por el filtro hepático, de modo que los que lo precisan son reducidos en este órgano para lograr ser biológicamente activos.

Endovenosa - Es la vía de elección en las emergencias (asma, shock séptico).

Intramuscular - La vía intramuscular está limitada por la falta de capacidad del músculo para metabolizar los corticoides. Así se entiende que tras la inyección intramuscular de acetato de cortisona se alcancen valores plasmáticos de cortisol mucho menores que cuando se administra hidrocortisona por la misma vía. También se debe conocer la velocidad de absorción si se busca un efecto sistémico. El acetato de triamcinolona por ejemplo, administrado intramuscularmente, se absorbe muy lentamente y su efecto puede perdurar durante semanas. Por el contrario las preparaciones solubles (fosfato de hidrocortisona o hemisuccinato de hidrocortisona) son de absorción rápida (minutos). Los esteroides menos solubles se absorben en una hora.

B. Administración local

Intraarticular - Su absorción puede ser muy variable. Si se busca una acción local, los esteroides administrados intraarticularmente deben ser relativamente insolubles para disminuir la absorción sistémica y mantener altas concentraciones en el espacio intraarticular.(Fig 42⁵⁰) Los corticoides que se suelen emplear con esta intención son: acetato de hidrocortisona, tebutato de prednisolona y hexacetónido de triamcinolona. Sin embargo, la potente dexametasona persistentemente administrada, puede causar síndrome de Cushing. Igualmente se ha descrito el desarrollo de caracteres cushingoides e inhibición de la función adrenal tras inyección intraarticular de corticoides para el tratamiento de artritis en niños.



Fig.42: Infiltración intraarticular de rodilla.

Tópica - La administración tópica debe asegurar que alcanza la capa de células escamosas de la epidermis. Los preparados lipofílicos administrados tópicamente (como el acetato de triamcinolona vs. triamcinolona) son más eficaces. La hidrocortisona se absorbe pobremente por la piel, mientras que el butirato de hidrocortisona es un agente tópico efectivo. La vía tópica no está exenta de iatrogenias. La aplicación de corticoides cutáneos pueden tanto suprimir el eje como causar un síndrome de Cushing. Además se asocian a otros efectos secundarios locales como atrofia dérmica, equimosis, púrpura, aparición de estrías y dermatosis. La zona anatómica también es importante ya que su absorción varía según el lugar de aplicación (áreas intertriginosas > frente > cuero cabelludo > cara > antebrazo). La absorción también depende del excipiente ya que algunos vehículos facilitan la absorción. Igualmente las curas oclusivas aumentan la absorción unas 10 veces. Las áreas descamadas o inflamadas absorben mejor el fármaco, al igual que la piel y mucosa de los niños.

Inhalada - Varias preparaciones de esteroides exógenos han mostrado su eficacia como broncodilatadores cuando se administran inhalados.(Fig. 43⁵¹) Tales son fármacos como dipropionato de beclometasona, budesonida o propionato de fluticasona. No obstante está bien documentado que esta vía de administración puede tener efectos sistémicos. Es bien conocido que los corticoides inhalados llegan a suprimir el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, especialmente el tratamiento con fluticasona, y pueden llegar a causar un síndrome de Cushing. Estos efectos secundarios en ocasiones pueden revertir si se suspende el tratamiento con fluticasona y se inicia con budesonida. Durante el tratamiento con corticoides inhalados también debe monitorizarse la posibilidad de aparición de osteopenia y osteoporosis.



Fig. 43: Corticoide inhalado.

Antes de administrar corticoides a un paciente se deben evaluar varios aspectos. En primer lugar se deben identificar bien cuáles son los objetivos del tratamiento. Estos pueden ser fundamentalmente dos:

- 1) dar corticoides con intención de sustituir la función suprarrenal fisiológica (reemplazamiento).

2) administrar corticoides con un fin terapéutico. Esta división condiciona el tipo de corticoide (fisiológico vs. sintético), la dosis (fisiológica vs. suprafisiológica) y el tiempo de administración (fisiológico vs. según objetivos).

Los fines terapéuticos pueden ser a su vez tres:

- a) suprimir la secreción de ACTH.
- b) necesitar ejercer una acción antiinflamatoria.
- c) buscar el efecto inmunosupresor.

A continuación se debe investigar si hay evidencia de la eficacia del tratamiento que deseamos administrar y si existen terapias alternativas.

El segundo grupo de preguntas va dirigido a la elección del corticoide concreto que se va a administrar. Hay grandes diferencias entre los diversos preparados de corticoides artificiales. Siempre se debe respetar el principio de emplear la mínima dosis necesaria durante el menor tiempo posible.

Los aspectos a considerar son:

- 1) la potencia relativa del preparado y la duración de su acción (corta, intermedia o larga).
- 2) efectos glucocorticoide y mineralocorticoide.
- 3) la vía de administración.
- 4) el tiempo de tratamiento (agudo o crónico).
- 5) con qué cadencia o pauta.
- 6) la dosis a emplear.
- 7) en qué momento del día.

El tercer campo de preguntas es acerca de los efectos secundarios que se van a provocar durante el tratamiento, que abarcan tres grandes aspectos:

- 1) supresión del eje hipofisoadrenal.
- 2) síndrome de Cushing secundario.
- 3) otros efectos tóxicos.

En cuarto lugar, durante el tratamiento, se debe evaluar frecuentemente la eficacia del tratamiento y si se va logrando el fin previsto, según criterios objetivos. No basta la sensación subjetiva del enfermo de encontrarse mejor. En ocasiones se requiere ajustar las dosis, ya que hay variabilidad individual.

El fármaco debe suspenderse si no se alcanza el objetivo terapéutico, si aparecen complicaciones o si se ha alcanzado el máximo beneficio.

Por último, inmediatamente después de retirar el fármaco, se debe siempre evaluar la indemnidad del eje hipofiso-adrenal. En los casos en que se haya suprimido la función fisiológica, se pautará el necesario tratamiento sustitutivo.

1.5.2 Tipos de corticosteroides exógenos.

Prednisona.

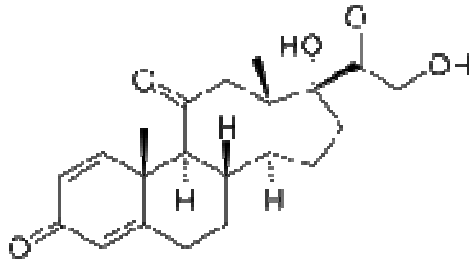


Fig. 44: Fórmula química de la prednisona.

Sinónimo: Beta metilprednisona acetato, metacortandracin, retrocortina. (Fig. 44⁵²)

Fármaco corticosteroide sintético que se toma usualmente en forma oral, pero puede ser administrado por vía intramuscular y es usado para un gran número de afecciones. Tiene principalmente un efecto glucocorticoide. La prednisona es una prodroga que es convertida por el hígado en prednisolona, la cual es la forma esteroide activa.

Es particularmente efectiva como anticonceptivo de emergencia y también como inmunosupresora y actúa virtualmente en todo el sistema inmunitario. Por lo tanto puede ser usado en enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias (como asma, alergias por contacto con hiedra venenosa, lupus eritematoso sistémico o enfermedad de Crohn), problemas del oído medio e interno y varias enfermedades del riñón como el síndrome nefrótico. También es usada para prevenir y tratar rechazo de órganos en trasplantes.

Se difunde a través de las membranas celulares y forma complejos con receptores citoplasmáticos específicos que penetran en el núcleo de la célula, se unen al DNA (cromatina) y estimulan la transcripción del mRNA y la posterior síntesis de varias enzimas, que son las responsables, en última instancia, de los efectos sistémicos. Pueden suprimir la transcripción del mRNA en algunas células (por ejemplo, linfocitos). Disminuye o previene las respuestas del tejido a los procesos inflamatorios, lo que reduce los síntomas de la inflamación sin tratar la causa subyacente. Inhibe la acumulación de células inflamatorias (macrófagos y leucocitos), en las zonas de inflamación.

También inhibe la fagocitosis, la liberación de enzimas lisosómicas, y la síntesis y liberación de diversos mediadores químicos de la inflamación. El mecanismo inmunosupresor no se conoce por completo, pero puede implicar la supresión o prevención de las reacciones inmunes mediadas por células (hipersensibilidad retardada) así como acciones más específicas que afecten la respuesta inmune.

Por vía oral se absorbe en forma rápida y completa, y su biodisponibilidad es elevada (80%). Por vía parenteral (IV-IM) el comienzo de la acción es rápido y el efecto máximo aparece en una hora. Su unión a las proteínas es muy alta (70%-90%). Su vida media biológica es de 18-36 horas. La mayor parte del fármaco se metaboliza principalmente en el hígado a metabolitos inactivos y se elimina por excreción renal.

Posología: Comprimidos o suspensión oral: dosis inicial de 5mg a 60mg/día en una dosis única o fraccionada en varias tomas. Estas dosis se pueden mantener o ajustar en función de la respuesta terapéutica. En esclerosis múltiple: en la exacerbación aguda de la esclerosis múltiple la administración de 200mg diarios de prednisona durante una semana, seguidos por 80mg día por medio durante un mes, ha resultado efectiva. La administración con el esquema ADT

(tratamiento en días alternados) se utiliza para disminuir la aparición de efectos indeseables de los glucocorticoides en los tratamientos prolongados; el esquema ADT incluye la administración día por medio, durante la mañana, del doble de la dosis diaria prescrita.⁵³

Prednisolona.

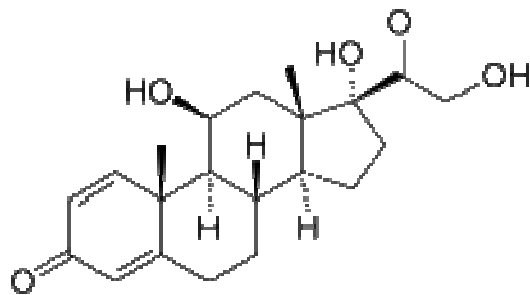


Fig. 45: Estructura química de la prednisolona.

Metabolito activo de la prednisona; tiene un sabor extremadamente amargo, lo que hace dificultoso su administración a niños. (Fig. 45⁵⁴)

Es un fármaco predominantemente glucocorticoide y de baja actividad mineralocorticoide, haciéndolo útil para tratar un amplio rango de inflamaciones y condiciones de enfermedad autoinmune, tales como asma, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn (o enteritis regional), esclerosis múltiple, cefalea en racimos y lupus eritematoso sistémico.

Puede también usarse como un fármaco inmunosupresor para la terapia de trasplante de órganos.

Los corticosteroides inhiben la respuesta inflamatoria de una variedad de agentes incitatorios, y probablemente retardan o disminuyen la cicatrización.

No existe una explicación aceptada del mecanismo de acción de los corticosteroides oculares. Sin embargo, se piensa que actúan induciendo a las proteínas inhibidoras de la fosfolipasa A₂, llamadas colectivamente lipocortinas.

Se ha postulado que estas proteínas controlan la biosíntesis de potentes mediadores de la inflamación como las prostaglandinas y los leucotrienos inhibiendo la liberación del precursor común ácido araquidónico. Este ácido es liberado por los fosfolípidos de la membrana por medio de la fosfolipasa A₂. Los corticosteroides pueden producir un incremento de la presión intraocular.

Betametasona.

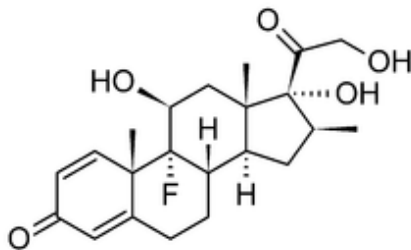


Fig. 46: Estructura química de la betametasona.

Es un esteroide de moderada potencia, del grupo de los glucocorticoides que se utiliza en medicina por sus propiedades inmunosupresoras y anti-inflamatorias.(Fig. 46⁵⁵) A diferencia de otros medicamentos con estos efectos, no causa retención de agua. Se administra en forma de cremas, ungüentos, aerosol, loción o gel para el alivio de la picazón, enrojecimiento, sequedad, la

formación de costras, inflamación y el malestar provocados por diversas afecciones a la piel como en casos de eczema.

El derivado fosfato sódico de betametasona se indica ocasionalmente como inyecciones intramusculares para alergias causadas por contacto como por la hiedra venenosa y otras plantas.

Por si sola no es muy activa en presentaciones tópicas, pero el añadir un carbono en la posición 5 de la molécula se hace 300 veces más potente que la hidrocortisona tópica. Por motivo que la betametasona carece de propiedades mineralocorticoides, se indica para el tratamiento del edema cerebral y la hiperplasia adrenal congénita.

Reduce la inflamación al inhibir la liberación de hidrolasas de los leucocitos, previniendo así la acumulación de macrófagos en el lugar de la inflamación. Su administración interfiere con la adhesión leucocitaria a las paredes de los capilares, reduce la permeabilidad de la membrana de los capilares, lo que ocasiona una reducción del edema.

Además, reduce la liberación de moléculas que promueven la inflamación, como la histamina y quininas, e interfiere con la formación de tejido fibroso. Los efectos anti-inflamatorios de los corticoides en general se deben a sus efectos sobre las lipocortinas, unas proteínas inhibidoras de la fosfolipasa A2. Las lipocortinas controlan la síntesis de potentes mediadores de la inflamación como los leucotrienos y las prostaglandinas, al actuar inhibiendo la síntesis de su precursor, el ácido araquidónico.⁵⁶

Dexametasona.

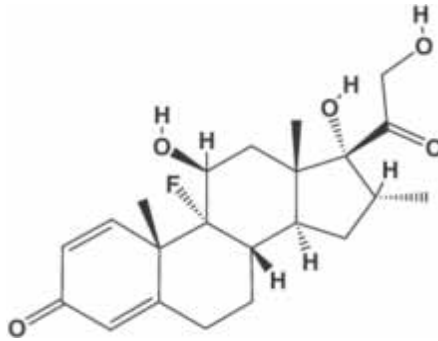


Fig. 47: Estructura química de la dexametasona.

Potente glucocorticoide sintético con acciones que se asemejan a las de las hormonas esteroideas. Actúa como antiinflamatorio e inmunosupresor. Su potencia es de unas 20-30 veces la de la hidrocortisona y 4-5 veces mayor que la prednisona.(Fig. 47⁵⁷)

Se utiliza para tratar muchas inflamaciones y enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide. También se les suministra a los pacientes de cáncer que están sometidos a quimioterapia para contrarrestar ciertos efectos secundarios de su tratamiento antitumoral. Puede aumentar los efectos antieméticos de los antagonistas del receptor de la 5-HT₃ como el ondansetron. Se suministra en pequeñas cantidades (normalmente 5-6 tabletas antes y después de algunas formas de cirugía dental, como la extracción de la muela del juicio, una operación que a menudo deja al paciente con inflamación de las mejillas. En los tumores cerebrales (primarios o metastáticos), se usa para contrarrestar el desarrollo de edema que puede en algún momento comprimir otras estructuras cerebrales. Además se administra en las compresiones de la médula espinal, especialmente como tratamiento de urgencia en pacientes sometidos a cuidados paliativos.⁵⁸

También se usa en ciertas hemopatías malignas, especialmente en el tratamiento del mieloma múltiple en el que la dexametasona se administra solo o acompañada de talidomida (tal-dex) o en combinación con adriamicina y vincristina (VAD). Se inyecta en el talón en el tratamiento de la fascitis plantar, algunas veces conjuntamente con la acetona de triamcinolona.

Útil para contrarrestar el shock alérgico si se administra en altas dosis. Está presente en gotas para los ojos y como spray nasal (nombre comercial Dexacort).

Se puede usar en el contexto de la hiperplasia congénita adrenal para evitar la virilización de un feto femenino. Si uno o ambos progenitores son portadores de mutaciones del gen CYP21A, la madre podría comenzar un tratamiento con dexametasona con 7 semanas de gestación. En la 12^a semana, se toma una muestra de vellosidades coriónicas que determinarán si el feto es varón (en cuyo caso se detiene el tratamiento) o mujer. Los siguientes análisis de ADN pueden revelar si el feto femenino es portador de la mutación, en cuyo caso se debe continuar el tratamiento hasta el momento del nacimiento. Los efectos secundarios para la madre pueden ser graves y el impacto a largo plazo sobre el hijo no está claro. La dexametasona también se administra a mujeres con riesgo de parto prematuro para estimular la maduración pulmonar del feto. Esto ha sido asociado con un bajo peso en el momento del nacimiento, aunque no con una elevación de la tasa de mortalidad neonatal.

Se usa en el tratamiento del edema cerebral de altura, así como de edema pulmonar. Suele llevarse en el botiquín de las expediciones de ascenso a montañas para ayudar a los montañistas a combatir el mal de altura.

También es útil para el diagnóstico, en concreto, por su propiedad para suprimir el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal. Los pacientes que presentan signos clínicos de exceso de glucocorticoides Síndrome de Cushing se diagnostican mediante la recogida durante 24 horas para detectar cortisol o mediante una prueba de la supresión de la dexametasona. En este último se comprueba la respuesta del organismo a altas dosis de glucocorticoides. Se realiza de varias formas; en la más común, un paciente toma una dosis durante la noche de 1 o 4mg de dexametasona, y se miden los niveles séricos de cortisol por la mañana. Si los niveles son relativamente altos (más de 5µg/dl o 150nmol/l), el test es positivo y el paciente tiene una fuente autónoma de cortisol o ACTH, indicando un síndrome de Cushing en el que el tumor que lo causa no está regulado por un mecanismo de retroalimentación. Si los niveles de ACTH bajan al menos un 50%, esto indicaría un Síndrome de Cushing, puesto que el adenoma de hipófisis tiene un mecanismo de feedback que se ha reprogramado a un nivel más alto de cortisol. Las versiones de mayor duración efectúan tomas de orina tras la administración oral de dexametasona después varios días.⁵⁹

Posología:

- Shock: de 4 a 8mg por vía intravenosa al inicio, repitiendo si es necesario hasta una dosis de 24mg.
- Enfermedades autoinmunes e inflamaciones: terapia a largo plazo con 0.5 a 1.5mg por vía oral al día. Evitar dosis mayores de 1.5mg puesto que los efectos secundarios se encuentran con mayor frecuencia a dosis elevadas.
- Adyuvante o parte de la quimioterapia: individualizado.
- Para uso diagnóstico: dosificación especial según caso.

Budesonida.

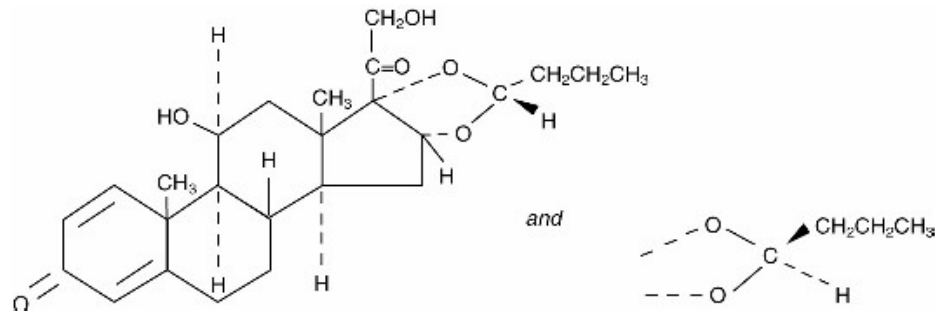


Fig. 48: Estructura química de la Budesonida.

Antiinflamatorio esteroideo que está indicado en el asma bronquial u otras entidades que cursen con inflamación bronquial, cuando el paciente no haya respondido a la terapia con broncodilatadores.

Corticosteroide no halogenado eficaz en el tratamiento del asma debido a su capacidad antiinflamatoria.(Fig. 48⁶⁰)

Administrada por vía inhalada u oral se absorbe rápidamente por la mucosa bronquial y por el parénquima pulmonar. Posterior a su administración por vía inhalada, la budesonida se detecta rápidamente en sangre, lo cual indica que el fármaco se absorbe de manera intacta a través del tracto respiratorio. La elevada concentración plasmática inicial indica mínimo metabolismo del fármaco en el pulmón.

La vida media plasmática de la budesonida intacta es de 2.0 ± 0.2 horas, valor semejante al encontrado posterior a la administración intravenosa del fármaco (2.8 ± 1.1 horas). Sufré un extenso metabolismo hepático de primer paso mediante biotransformación oxidativa y reductora dando lugar a dos metabolitos biológicamente inactivos, responsables de que la acción sistémica de

la budesonida sea muy baja. La ligadura proteica del fármaco es de 88%. Administrada por vía inhalada, se elimina principalmente por orina (32%) y heces (15%).

Fludrocortisona.

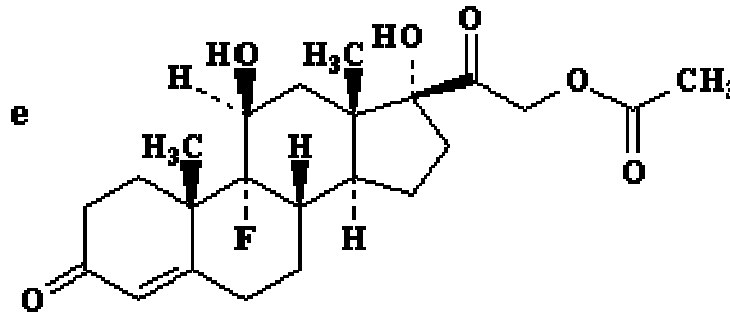


Fig. 49: Estructura química de la fludrocortisona.

Sinónimo: Fluhidro cortisona. Fluhidrosona. 9a-fluorocortisol.(Fig. 49⁶¹)

Es un esteroide adrenal sintético, derivado fluorado de la hidrocortisona, que posee potentes propiedades mineralocorticoides. Luego de su absorción se difunde a través de las membranas celulares y forma complejos con receptores citoplasmáticos específicos. Estos penetran en el núcleo de la célula y se unen al DNA, lo que estimula la transcripción del mRNA y posterior síntesis enzimática que son finalmente los responsables del efecto sistémico. Como los otros corticosteroides, reduce los fenómenos inflamatorios, incluida la migración celular (macrófagos, leucocitos) en el área afectada, y además inhibe la fagocitosis, la síntesis y liberación de mediadores químicos, y enzimas lisosómicas. Luego de su administración oral, se absorbe con facilidad y se difunde a los diferentes líquidos biológicos (sinovial, LCR, pleura) y tejidos. Se une en alto grado con las proteínas plasmáticas (80%), su vida media en el plasma es de 3 a 5 horas y la biológica 18 a 36 horas. Se biotransforma y se

elimina por orina, en forma de metabolitos inactivos. Sus efectos antiinflamatorios y antiexudativos son prolongados (24-48 horas).⁶²

Indicaciones: Enfermedad de Addison. Insuficiencia adrenocortical crónica primaria, como terapia de reposición parcial. Síndrome adrenogenital perdedor de sodio. Como coadyuvante del diagnóstico de la acidosis tubular renal tipo IV asociado con hipoaldosteronismo hiporreninémico. En estados de hipotensión ortostática idiopática asociada con una dieta rica en sodio.

Posología:

En adultos con insuficiencia adrenocortical crónica se aconsejan 0.05 a 0,1mg diarios y aumentar en forma progresiva 0.2mg por día. En síndrome adrenogenital congénito iniciar con 0.2mg diarios, que pueden reducirse en forma progresiva a 0.05 a 0.1mg diarios. En estados hipotensivos idiopáticos 0.05 a 0.2mg/día. La dosis pediátrica oscila entre 0.05 a 0.1mg diarios.

Hidrocortisona.

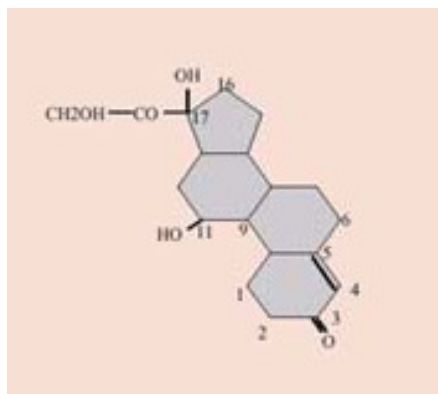


Fig. 50: Estructura química de la hidrocortisona.

Formas farmacéuticas:

- Comprimidos, hidrocortisona 10mg.
- Inyección (Polvo para solución para inyección), hidrocortisona (como succinato sódico) vial de 100mg.(Fig. 50⁶³)

Es el tratamiento de elección para la insuficiencia adrenocortical, reacciones de hipersensibilidad y shock anafiláctico, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades cutáneas y asma.

Precauciones: supresión suprarrenal durante tratamiento prolongado que persiste durante años después de retirar el tratamiento; hay que asegurar que los pacientes entienden la importancia de cumplir con la pauta de dosificación y recomendar precauciones para reducir riesgos, vigilancia del peso, presión arterial, equilibrio hidroelectrolítico y cifras de glucosa en sangre durante todo el tratamiento prolongado; infecciones, edad avanzada, hipertensión, infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia hepática, alteración renal, diabetes mellitus incluido el antecedente familiar, osteoporosis (se puede manifestar con dolor de espalda, las mujeres postmenopáusicas son de riesgo), glaucoma incluido el antecedente familiar, trastorno afectivo grave (sobre todo en caso de antecedente de psicosis inducida por corticoides), epilepsia, psoriasis, úlcera péptica, hipotiroidismo, antecedente de miopatía esteroidea, gestación y lactancia.

Nombre genérico	Nombre comercial	Laboratorio	Presentaciones
Fludrocortisona	Florinef	Bristol Meyers	0.1mg x 100 comp.
Cortisol	Efficort	Galderma	pomo 30g crema
	Hipoge	S.M.B Farma	pomo 10g ungüento

	Solu cortef	Galderma	60ml
Beclometasona	Beclosema	Pfizer	100mg/amp -
	Beclovent	Drag Pharma	1% crema x 10g
	Flumates	Lab.Chile	sol acuosa 200 dosis
Betametasona	Betnovate	Glaxosmithkline	Loc capilar 30ml
	Cidoten inyectable	Schering Pl Whs	1 ampolla x 1ml
	Disopranil	Prater	0,5% crema x 20mg
Dexametasona	Maxidex	Alcon	5ml susp. Oftálmica
	Oradexon	Organon	1 ampolla x 1ml
Metilprednisolona	Depo- medrol	Pfizer	40mg/ml
	Medrol	Pfizer	Tab. 4mg y 16mg
	solu medrol	Pfizer	40mg y 125mg
Prednisolona	Pred forte	Allegran	5ml
	Predsolets	S.M.B Farma	3.5g ungüento
	Predsolets forte	S.M.B Farma	3.5g ungüento
Prednisona	Bersen	Pasteur	1,5,20 y 50mg
	Cortiprex	Lab.Chile	comp 5 y 20mg
	Meticorten	Schering Pl esx	5.20 y 50mg
Triamcinolona	Kenacort -A intraarticular	Bristol Meyers Squibb	5ml de sol en 10mg/ml
	Nasacort AQ	Aventis	16,5g spray nasal
Desonida	Desowen	Galderma	0,05% en 30g o 60ml
	Sterax	Galderma	15 g y 30ml
Fluocinolona	Adermina	Koni cofarm	0,025% crema x 20g
Mometasona	Dermasona	Saval	pomo 15g de crema
	Flogocort	Bagó	crema 0,1% x 10g
	Uniclar	Schering Pl esx	60 y 140 dosis

Tabla 6: Principales corticosteroides y sus análogos de marca comercial.⁶⁴

1.5.3 Usos terapéuticos en Odontología

Los corticoides tienen aplicaciones limitadas en odontología. Como en medicina, son usados para reducir los signos y síntomas de la inflamación.

Estos usos potenciales se engloban en las siguientes categorías: úlceras orales, hipersensibilidad pulpar, dolor en la articulación temporo-mandibular, complicaciones postoperatorias y anafilaxias u otras reacciones alérgicas.⁶⁵

✦ Úlceras orales.

Varias lesiones ulcerativas de la mucosa oral pueden ser tratadas con corticosteroides. El alivio de los síntomas o la disminución de la evolución clínica se obtienen a pesar de la causa de la úlcera. Algunas causas pueden ser el uso de dentaduras, úlceras traumáticas, estomatitis recurrentes o aftas (Fig. 51⁶⁶), liquen plano, eritema multiforme, pénfigo, gingivitis descamativa, lengua geográfica y quelitis angular. Aunque algunos padecimientos, como el pénfigo, son tratados usualmente con corticoides sistémicos, se ha llegado a obtener una mayor mejoría con la aplicación tópica de corticoides.



Fig. 51: Aftas orales.

El uso de corticoides en úlceras herpéticas está contraindicado, debido a que la inmunosupresión del paciente puede causar una diseminación del virus del herpes.

Es muy importante que el odontólogo realice un diagnóstico cuidadoso y acertado antes de iniciar una terapia con corticosteroides.

La aplicación tópica de los corticoides es muy eficiente cuando el periodo de contacto con el tejido es muy elevado. La retención en el sitio de la aplicación se dificulta en la cavidad oral. Una buena solución es la aplicación del fármaco en forma de pasta que se adhiere a la mucosa y es resistente a la disolución y el desplazamiento. Uno de estos vehículos es la carboximetilcelulosa en una base de resina de polietileno y aceite mineral.

✪ Hipersensibilidad pulpar.

La hipersensibilidad pulpar puede ser el resultado de varias condiciones que inducen la respuesta inflamatoria de la pulpa; éstas incluyen el trauma operatorio, invasión de la pulpa por alguna bacteria o exposición pulpar.(Fig. 52⁶⁷)

Por lo general los corticoides se aplican directa o indirectamente a la pulpa para reducir el dolor.

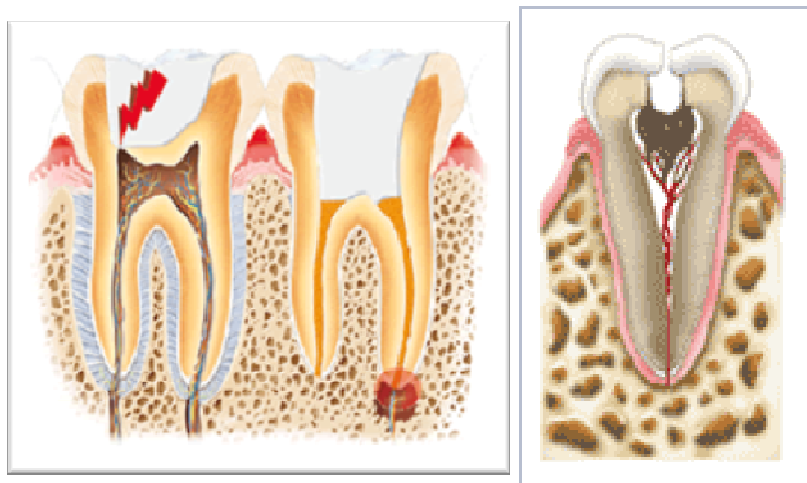


Fig. 52: Trauma operatorio e invasión pulpar bacteriana.

✧ Dolor de la articulación temporo-mandibular.

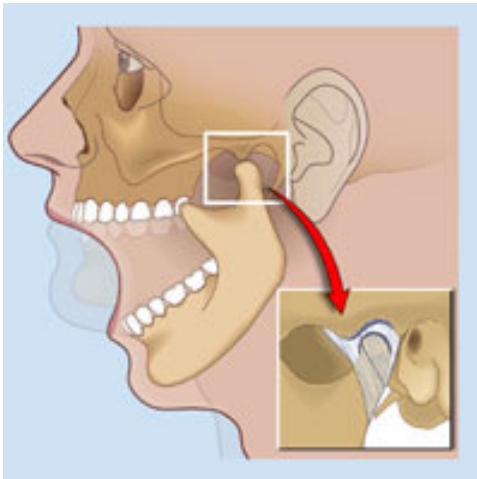


Fig. 53: Alteración de la articulación temporo-mandibular.

El dolor en articulación temporo-mandibular (Fig. 53⁶⁸) puede ser originado por algún trauma, bruxismo, anomalías anatómicas, artritis reumatoide y desórdenes psicológicos. El tratamiento de estas condiciones debe ser conservador y basado en un diagnóstico cuidadoso. Los antiinflamatorios no esteroideos, los relajantes musculares, la carbamazepina y los antidepresivos

tricíclicos han demostrado ser útiles para la farmacoterapia a corto plazo. Algunos enfoques no farmacológicos incluyen descanso, colocación de calor en la zona de dolor, estiramientos suaves, guardas y ajustes oclusales. En algunos pacientes, en los que la terapéutica a corto plazo o los métodos no farmacológicos no disminuyen o eliminan las molestias, se recurre a la aplicación de corticosteroides intraarticulares, como la prednisolona y la dexametasona. Las mejores respuestas a las inyecciones con corticoides se observan en pacientes que no presentan cambios en la articulación a nivel radiográfico.

✧ Complicaciones postoperatorias.

Los corticoides son utilizados después de las cirugías dentales para disminuir las complicaciones postoperatorias, como por ejemplo el edema y trismus.

La dexametasona y la metilprednisolona son los corticoides más utilizados. La combinación de corticoides con antiinflamatorios no esteroideos mejora significativamente las secuelas postoperatorias en la exodoncia quirúrgica de

terceros molares. Teniendo en cuenta las características individuales de cada paciente y de cada germen dental, no parece conveniente establecer unas recomendaciones rígidas, pero es esperable más inflamación, dolor y trismus cuanto más despegamiento, más osteotomía, más manipulación, más intentos de avulsión, y en general más duración de la operación. Por lo tanto, se impone un tratamiento adecuado a cada situación. Además parece que no hay relación entre el volumen de la inflamación y la cantidad de dolor.⁶⁹

✪ Anafilaxias y otras reacciones alérgicas.



Fig. 54: Anafilaxia.

Los efectos inmunosupresores y antiinflamatorios de los corticosteroides pueden ser utilizados para tratar las manifestaciones de algunas reacciones alérgicas, como la urticaria, dermatitis por contacto, rinitis alérgica, picadura de insectos, alergia a fármacos y la enfermedad del suero.

Debido a que la histamina es el mediador químico de la mayoría de estos padecimientos, los antihistamínicos son el tratamiento de elección en las reacciones alérgicas menos severas. Los corticoides se utilizan en reacciones más graves. En la anafilaxia (Fig. 54⁷⁰), a pesar de que la epinefrina es el fármaco más utilizado, las dosis altas de corticoides pueden disminuir el broncoespasmo y el edema laríngeo. En esta situación, los corticoides también aumentan los efectos cardiacos y vasculares de las catecolaminas.

Extracción de 3° molares con osteotomía.	<ul style="list-style-type: none"> ☆ Metilprednisolona (Solu-medro) en inyección intramuscular (80mg) o intravenosa (250mg cada 24 horas). ☆ Dexametasona (Decadron) de 0.75 a 9mg/día por vía oral.
Cirugía ortognática.	<ul style="list-style-type: none"> ☆ Inyección intravenosa de dexametasona (16mg).
Endodoncia	<ul style="list-style-type: none"> ☆ Dexametasona por vía oral de 12mg cada 3 horas en tres dosis de 4mg cada 4 horas. ☆ Intracanal - solución antibiótica y corticoide (Sulfato de Neomicyna 5mg más Hidrocortisona 10mg) o mezclas de antibiótico, corticoide y antimicóticos como (Nistatina, Neomicyna, Garamicina y Triamcinolona).
Dolor de la articulación temporomandibular.	<ul style="list-style-type: none"> ☆ Acetato de dexametasona (Decadron - LA) 4 - 16mg intraarticulares, dependiendo de la intensidad del dolor. ☆ Diacetato de triamcinolona intraarticular (Aristocort) de 4 a 40mg.
Úlceras orales	<ul style="list-style-type: none"> ☆ Acetato de hidrocortisona (Orabase HCA) 2 -3 veces al día. ☆ Acetato de triamcinolona (Kenalog Orabase) 2-3 veces al día. ☆ Betametasona (Valison). ☆ Propionato de clobetasol (Temovate) en gel o pomada.

Tabla 7: Corticoides usados en odontología.⁷¹ (Fig. 55⁷²)



Fig. 55: Corticoides sintéticos.

2. Consideraciones Odontológicas

Pacientes tratados con altas dosis de corticoides por periodos de tiempo prologados presentan varios riesgos al ser tratados por un odontólogo. Dichos pacientes manifiestan una disminución en la resistencia a infecciones y mala cicatrización.

Posibles puntos infecciosos, como la caries o abscesos, deben ser tratados a la brevedad posible.

Si es necesario realizar algún procedimiento quirúrgico, deberá de ser conservador, a traumático, y lo más aséptico posible. También deberá de ser implementado un tratamiento profiláctico con algún antimicrobiano.

Otra consideración en este tipo de pacientes es la supresión del eje hipófisis-hipotálamo-suprarrenal. El grado de supresión depende de la duración del tratamiento, la frecuencia y la vía de administración del corticoide. Una persona con una función adrenal correcta, responderá a una situación de estrés como ansiedad, una infección aguda o un procedimiento quirúrgico con un aumento en la liberación de hormona adrenocorticotrópica y producción de cortisol. Un paciente con la función adrenal alterada, es incapaz de aumentar la producción de cortisol.¹

Guía del manejo dental de pacientes con insuficiencia adrenal.	
✦	Definir el riesgo de presentar insuficiencia suprarrenal mediante la historia clínica y la valoración física. Cuando en la historia clínica hay antecedentes de tuberculosis o de SIDA, estos agentes oportunistas pueden atacar las glándulas suprarrenales y puede existir el riesgo de presentar insuficiencia adrenal.
✦	Insistírle al paciente con insuficiencia adrenal que debe de tomar su medicamento antes

del procedimiento dental.
✦ Proporcionar una reducción adecuada del estrés, ya que la ansiedad puede aumentar la demanda de cortisol.
✦ Un procedimiento menor requerirá de una dosis mínima de corticoides. La dosis habitual del paciente suele ser suficiente.
✦ Procedimientos mayores y aquellos que duren más de una hora o que requieran anestesia general deberán ser realizados en un hospital con suplementos de corticosteroides.
✦ El uso de óxido nitroso y oxígeno o benzodiazepinas orales o intravenosas para la sedación son muy útiles, debido a que los niveles en plasma de cortisol no se reducen con el uso de estos agentes.
✦ Evitar la anestesia general en procedimientos ambulatorios, ya que esto demandaría un aumento de corticosteroides. Evitar el uso de barbitúricos, ya que estos medicamentos aumentan el metabolismo del cortisol y reducen los niveles de éste en sangre.
✦ Retire cualquier tratamiento que disminuya los niveles de cortisol (por ejemplo el ketakonazol) por lo menos 24 horas antes del procedimiento, con el consentimiento del médico del paciente.
✦ Realizar un adecuado control del dolor durante el procedimiento y el postoperatorio, administrando anestésicos locales y analgésicos.
✦ La pérdida de sangre y otros fluidos, así como el uso de anticoagulantes, exacerban la hipotensión y aumentan el riesgo de crisis adrenal, así que se deben usar métodos para reducir la pérdida de sangre.
✦ Monitorear la presión arterial antes y durante el tratamiento. Pacientes con una presión menor a 100/60 milímetros de mercurio deberán recibir reposición de líquidos (5% de dextrosa), vasopresores o si lo necesitan corticoides.
✦ Reconocer los signos de hipotensión, hipoglucemia e hipovolemia, y tomar medidas correctivas lo antes posible.

Tabla 8: Manejo Odontológico del paciente con insuficiencia suprarrenal.²

Se ha demostrado que el principal determinante de la secreción de hormona adrenocorticotrópica, cortisol y adrenalina durante la cirugía es la reversión y la

recuperación de la anestesia general y la extubación, más que el trauma quirúrgico.(Fig. 56³) En algunos estudios se ha analizado la respuesta de estrés por una cirugía menor general y la odontológica, concluyéndose que no se observan aumentos representativos en el cortisol antes de la cirugía ni durante la misma, pero que sí aumenta en el postoperatorio. Sin embargo, estos incrementos postoperatorios de cortisol se evitan administrando analgésicos, lo que indica que se trata de una respuesta al dolor. ⁴

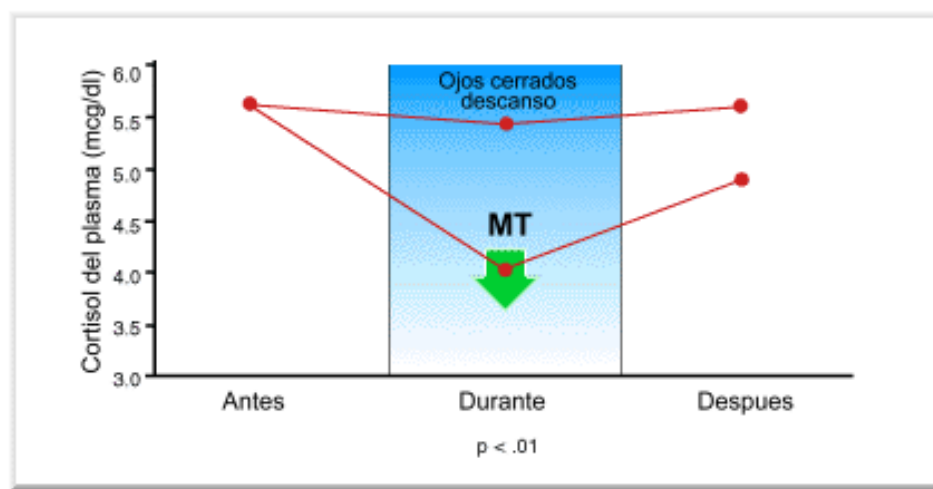


Fig. 56: El cortisol en el plasma disminuye durante la relajación.

En un estudio reciente sobre la respuesta del cortisol al estrés en pacientes que reciben gran variedad de dosis y tipos de corticosteroides durante períodos de tiempo muy diferentes, se concluyó que la función del eje hipófisis-hipotálamo-suprarrenal no se puede estimar de un modo fiable basándose solamente en la dosis o en la duración.

Además, aunque se haya demostrado una supresión adrenal mediante alteraciones en las pruebas de estimulación en un paciente, ello no indica necesariamente cómo reaccionará clínicamente dicho paciente, o si habrá alguna reacción.

En otro estudio, se midió el cortisol en saliva, reflejo directo del cortisol plasmático, en 50 varones sanos a los que los estudiantes de odontología realizaron una serie de procedimientos odontológicos, antes, durante y después de los mismos.

Entre ellos incluían exploraciones rutinarias, profilaxis, endodoncias, tratamientos de restauración y extracciones simples.

Sólo la extracción se asoció con un incremento significativo en la secreción de cortisol.⁵

Los pacientes dentales tratados por periodos prolongados con corticoides y o que presentan síntomas de este padecimiento, necesitarán recibir corticoides durante situaciones de estrés un año después del término de la terapia farmacológica.

Se recomiendan suplementos cuando los pacientes van a ser sometidos a extracciones (Fig. 57⁶) o a cirugías, si los procedimientos van a ser extensos o si el paciente está muy nervioso.



Fig. 57: Extracción dental.

Durante el tratamiento odontológico, es recomendable que la dosis de corticoides se aumente en estos pacientes para compensar la falta de producción de hormonas endógenas.

La dosis por lo general es el doble o triple de la de mantenimiento, esto también depende del grado de supresión de la función adrenal y el grado de estrés del tratamiento. Cuando el periodo de estrés se termina, la dosis debe ser reducida de manera gradual, durante varios días, hasta llegar a la dosis de mantenimiento.⁷

Cuando se trata de algún paciente con riesgo de insuficiencia adrenal, también es aconsejable controlar la tensión arterial durante la visita para detectar la aparición de hipotensión que puede ser un signo inicial de crisis adrenal.

Aunque se adopten precauciones y se trate al paciente de manera adecuada, el odontólogo debe permanecer siempre alerta y anticiparse a la posibilidad de una crisis adrenal aguda.

Entre los signos y síntomas de la insuficiencia adrenal aguda se incluyen hipotensión, debilidad, náuseas, vómitos, cefalalgias y a menudo fiebre.

El tratamiento inmediato de este problema consiste en administrar 4mg de dexametasona intramuscular y el traslado inmediato a una unidad médica.⁸

Pautas para el tratamiento dental del paciente que recibe corticosteroides.

1. Procedimientos odontológicos rutinarios (excluyendo extracciones y cirugías).

Pacientes que toman corticosteroides en el momento actual: no precisan suplemento adicional; asegurarse de obtener una buena anestesia local y un buen control del dolor postoperatorio, y controlar la tensión arterial durante el procedimiento.

Pacientes con antecedentes de uso regular de corticosteroides: si hace menos de dos semanas, administrar una dosis diaria de mantenimiento normal el día del tratamiento; si hace más de dos semanas, no es preciso administrar corticosteroides; controlar la tensión arterial durante el procedimiento.

Pacientes que reciben esteroides tópicos o inhalados: no se necesita suplemento.

2. En extracciones dentales o cirugía, tratamientos muy extensos o en un paciente extremadamente ansioso.

Pacientes que toman corticosteroides en el momento actual: doblar la dosis diaria normal el día del tratamiento; si es de esperar dolor postoperatorio, doblar la dosis diaria el primer día postoperatorio; asegurarse de obtener una buena anestesia local y un buen control del dolor postoperatorio, y controlar la tensión arterial durante el procedimiento.

Pacientes con antecedentes de uso regular de corticosteroides: si hace menos de 2 semanas, administrar una dosis doble que la diaria de mantenimiento el día del tratamiento; si hace más de 2 semanas, no suele ser preciso administrar corticosteroides.

3. Anestesia general:

No debe realizarse de modo ambulatorio.

Suplementos recomendados: 100mg de hidrocortisona la mañana del procedimiento, después 100mg de hidrocortisona 1 hora antes del mismo; si cabe esperar dolor postoperatorio, doblar la dosis de mantenimiento normal al día siguiente.

Tabla 9: Manejo del paciente que recibe corticoides.⁹

3. Efectos adversos de los corticosteroides sintéticos

Desde que se descubrieron las propiedades de la cortisona, sus derivados y sus aplicaciones en diversas patologías en medicina, su uso ha traído secuelas en cualquiera de sus formas a nivel médico.

En la actualidad el empleo de los corticoides se ha extendido a numerosas enfermedades. Esto ha supuesto que a pesar de haber aparecido nuevos fármacos con menos efectos secundarios, éstos han aumentado, apareciendo con frecuencia alteraciones en el metabolismo glucídico, en piel, crecimiento, hipertensión, ojos y osteoporosis. En algunas ocasiones estos efectos secundarios se pueden prevenir de forma eficaz.

Los efectos secundarios de los corticoides dependen de:

- ✍ Dosis – baja (<10mg), media (10-20mg) o alta (>20mg).
- ✍ Tipo de corticoide – larga o corta duración.
- ✍ Tiempo o duración del tratamiento – largos periodos sin pautas de descanso.
- ✍ Otra alteración fisiológica.

Todos los efectos adversos están en relación con la dosis y la duración del tratamiento. A mayor dosis, mayores lo efectos adversos y su tiempo de duración.

3.1 Ojos

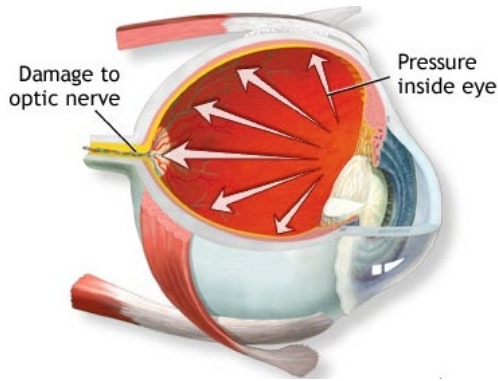


Fig. 58: Presión intraocular.

La presión ocular, tensión ocular o presión intraocular (PIO) es el valor de presión (normalmente medido en milímetros de mercurio o mmHg) que existe en el interior del ojo.(Fig. 58¹) El control de esta presión intraocular depende fundamentalmente del humor acuoso, y éste a su vez transmite la presión al humor vítreo. Las cifras de

tensión son variables entre individuos, en el mismo individuo a lo largo del día (el pico diurno de la presión se produce alrededor de las 7:00 horas y a primeras horas de la noche), y también se modifica con diversas maniobras físicas (aguantar la respiración o realizar esfuerzos físicos bruscos). Los valores estadísticos medios están entre 15 y 16mmHg.²

Después de 2 semanas del tratamiento con corticoides tópicos la presión intraocular se encuentra elevada, aunque es más común que esto suceda al mes de iniciado el tratamiento.

No todos los pacientes bajo tratamiento con corticoides desarrollan aumento de la presión intraocular. Los factores de riesgo son: preexistencia de glaucoma de ángulo abierto, antecedentes familiares de glaucoma, miopía, diabetes y antecedentes de enfermedades del tejido conectivo (artritis reumatoide).³

En relación con el fármaco, la potencia y la frecuencia son factores de riesgo.

El incremento de la presión intraocular puede producir disminución de la agudeza visual y dolor del ojo.

El glaucoma de ángulo abierto es una enfermedad inicialmente asintomática.

El campo visual periférico se ve gradualmente afectado, sin afección aparente del campo de visión central. Por ello, la agudeza visual no se ve perceptiblemente afectada hasta los estadios más avanzados de la enfermedad. El paciente no experimenta dolor ni síntomas de ningún tipo salvo la percepción de una disminución progresiva de la visión, pero en ese momento la lesión estará en un estado avanzado y ya afectará a una proporción elevada de fibras nerviosas del nervio óptico.

Se cree que los corticosteroides reducen el flujo saliente mediante la inhibición de la degradación del material de matriz extracelular en la malla trabecular, lo que conduce a la acumulación de dicho material dentro de los canales de flujo saliente. También se ha demostrado que la dexametasona inhibe la fagocitosis celular, dentro de la malla sirve para limpiar los canales de desechos.⁴

Varios autores han sugerido susceptibilidad genética para el glaucoma inducido por corticoides. El papel que juega la miocilina en la hipertensión ocular inducida por estos fármacos se fundamenta en: la miocina está altamente expresada en las células trabeculares expuestas a los glucocorticoides, la demora en su expresión es similar a la demora en el aumento de la presión en ojos tratados con glucocorticoides y la dosis requerida para provocar la expresión de la proteína es similar a la requerida para aumentar la presión intraocular.(Fig. 59⁵)

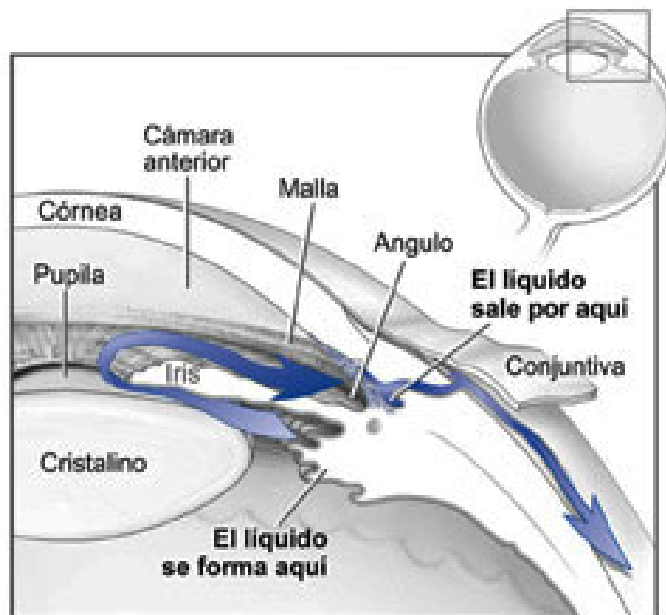


Fig. 59: Mecanismo de acción del glaucoma de ángulo abierto.

Otros datos indican que este defecto puede incrementarse por la acumulación de glicosaminoglicanos.

Algunos estudios afirman que los corticoides inducen cambios en el citoesqueleto que inhiben la pinocitosis del humor acuoso o inhiben el intercambio de glucosaminoglicanos, con los que estos se acumulan en el ojo.⁶

La presión ocular vuelve a la normalidad a los 3 a 7 días de suspendido el tratamiento, aunque existen casos en los que la presión continúa aumentando.

Un tercio de los pacientes con ojos sanos y más del 90% de los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto respondieron con un 4 a 6mmHg de presión intraocular después de 4 semanas de iniciado el uso tópico de dexametasona al 1%.⁷

La hipertensión ocular también se da en niños menores de cinco años.

Pacientes que usan corticoides tópicos (gotas) o inyecciones intravitreas, son más propensos a generar aumento de la presión ocular o glaucoma de ángulo

abierto, aunque los corticoides inhalados, orales, intravenosos, perioculares o intravítreos también pueden producir estos efectos en menor medida.

Los pacientes que usan gotas para los ojos por más de 2 meses deben de ser chequeados por el oftalmólogo para prevenir el glaucoma.

Cuando es necesario continuar con los corticoides a pesar del aumento de la presión ocular, se le debe de tratar como si padeciera glaucoma de ángulo abierto.

El tratamiento tiene más probabilidades de tener éxito si se comienza de inmediato. Cuando la visión ha disminuido considerablemente, el tratamiento puede evitar nuevos deterioros, pero en general la visión no se restablece completamente.

En la mayoría de los casos, la primera medicación en forma de gotas que se receta es un betabloqueador (como timolol, betaxolol, carteolol, levobunolol o metipranolol) que probablemente disminuirá la producción de fluido en el ojo.

La pilocarpina, que constriñe las pupilas y aumenta la salida de fluido de la cámara anterior, también resulta de gran ayuda. Otros medicamentos útiles (como la adrenalina, la dipivefrina y el carbacol) actúan tanto mejorando la salida como disminuyendo la producción de fluido. Un inhibidor de la anhidrasa carbónica, como la acetazolamida, puede tomarse por vía oral, o bien se puede recurrir a la dorzolamida en forma de gotas para los ojos.

Si la medicación no puede controlar la presión ocular o si los efectos secundarios son intolerables, el cirujano oftalmólogo puede aumentar el drenaje desde la cámara anterior utilizando una terapia con láser para crear un orificio en el iris o bien recurriendo a la cirugía para seccionar parte del iris.⁸

3.2 Piel y mucosas

Todo corticoide tópico, al ser aplicado sobre la piel, produce un efecto antiinflamatorio, vasoconstrictor, inmunosupresor y antiproliferativo.

Cuando se usan los corticosteroides por periodos breves, en áreas limitadas y sin oclusión, son bastante efectivos y relativamente libres de complicaciones.

Los niños y los ancianos son más susceptibles a los efectos adversos, por lo que se recomienda el uso de corticoides de baja potencia.

La potencia de los corticoides tópicos está directamente relacionada con sus efectos adversos. Cuanto mayor es la potencia del corticoide, mayor la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

<i>Muy potentes</i>
Propionato de clobetasol 0.05%
Valerato de diflucortolona 0.3%
Acetónido de fluocinolona 0.2%
Halcinónido 0.1%
<i>Potente</i>
Amcinónido 0.1%
Dipropionato de beclometasona 0.025%
Benzoato de betametasona 0.025%
Dipropionato de betametasona 0.05%
Valerato de betametasona 0.1%
Budesonida 0.025%
Desonida 0.05%
Desoximetasona 0.25%
Diacetato de diflorasone 0.05%
Valerato de difluocortolone 0.1%
Acetónido de fluclorolona 0.025%
Acetónido de fluocinolona 0.025%
Fluocinonido 0.05%
Acetato de fluprednidene 0.1%
Butirato de hidrocortisona 0.1%
Furoato de mometasona 0.1%
Acetónido de triamcinolona 0.1%
<i>Potencia moderada</i>
Dipropionato de alclometasonal 0.05%
Valerato de betametasona 0.025%
Butirato de clobetasona 0.05%

Desoximetasona 0.05%
Fluometasona pivalato 0.02%
Acetónido de fluocinolona 0.00625% y 0.01%
Butil fluocortin 0.75%
Preparaciones con fluocortolone
hexanoato con pivalato, 0,1%
hexanoato libre de alcohol o pivalato 0.25%
Flurandrenolona 0.0125%
<i>Moderada</i>
Acetónido de fluocinolona 0.0025%
Hidrocortisona 0.5 y 1%
Acetato de hidrocortisona 1%
Acetato de metilprednisolona 0.25%

Los efectos adversos también están en relación con el área del cuerpo tratada, la duración del tratamiento y la naturaleza de la dermatosis.

Si se usa un corticoide en crema en la cara, se pueden evidenciar efectos adversos locales en pocas semanas, mientras que si se usa una crema de hidrocortisona al 1% en las palmas, pueden transcurrir años sin mostrar efectos adversos.

El riesgo de producir reacciones adversas disminuye con la terapia intermitente (aplicación cada mes).

Los efectos locales más comunes son:

- ⊙ Atrofia cutánea (epidermis y dermis). Se observa envejecimiento acelerado y pseudocicatrices. Las zonas más susceptibles son la piel con foto-daño, los pliegues y la cara. La piel se observa fina, brillante, arrugada, translúcida y con vasculatura prominente.(Fig. 60¹⁰)
- ⊙ Hipertrichosis.
- ⊙ Hipopigmentación. Puede ocurrir con el uso de corticoides tópicos potentes, es más común en personas de piel oscura.
- ⊙ Fragilidad cutánea.

- ⊙ Telangiectasias. Los pequeños vasos sanguíneos distendidos son visibles en la superficie de la piel. Se ve comúnmente en la cara, el cuello, el pecho y algunas veces en el muslo y por debajo de la rodilla. A menudo son reversibles¹¹.
- ⊙ Estrías de distensión en adultos y jóvenes, en especial en áreas de flexión, son irreversibles.



Fig. 60: Efectos de los corticoides.

Entre los efectos menos comunes se encuentran:

- ⊙ Eritema facial.
- ⊙ Acné rosácea.
- ⊙ Dermatitis perioral o periocular.
- ⊙ Acné corticoideo.

La aplicación tópica de los corticoides sobre la piel provoca pérdida del colágeno cutáneo y atrofia subcutánea, así como hipopigmentación local de la piel fuertemente pigmentada, tanto si se utiliza intradérmica como tópicamente.

La atrofia cutánea se debe principalmente a una disminución en la síntesis de colágeno. La atrofia epidérmica se pone de manifiesto por un adelgazamiento del estrato córneo. El tamaño de los queratinocitos disminuye. Las células de

Langerhans se alteran observándose variaciones en sus características inmunohistoquímicas, así como en la muerte celular o en la emigración fuera de la epidermis. Se modifica la relación entre los melanocitos y los queratinocitos observándose una disminución de la melanina liberada a los queratinocitos. La atrofia y la desaparición de los haces de colágeno son el principal resultado de la acción de los corticosteroides en la dermis. ¹²

El examen histológico de la piel revela una hiperplasia epidérmica con notoria hiperqueratosis, casos dérmicos dilatados y fibroblastos prominentes. Ultraestructuralmente los queratinocitos y los fibroblastos aparecen metabólicamente activos.(Fig. 61¹³) Generalmente todos estos fenómenos se revierten en 14 días, cuando la piel se restaura y adquiere una apariencia normal.

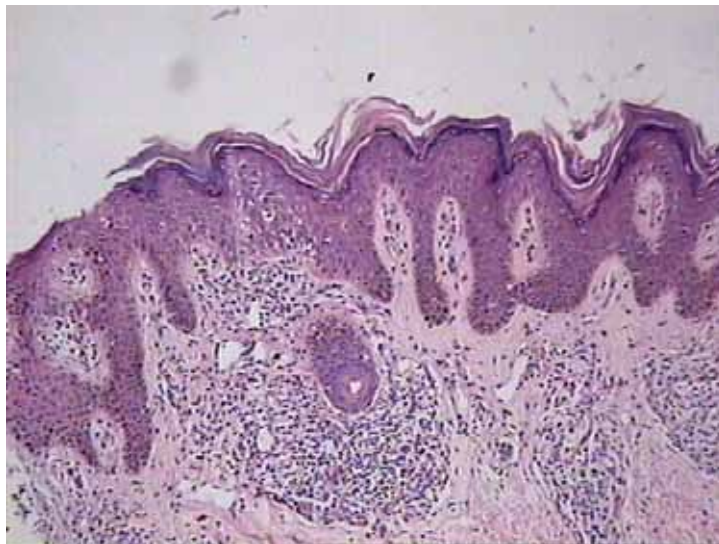


Fig. 61: Esquema histológico de la dermatitis.

Con frecuencia los pacientes refieren sensación de picor, irritación y sequedad en la zona de aplicación, debido al excipiente. ¹⁴ (Fig. 62¹⁵)



Fig. 62: Dermatitis atópica.

También pueden producir dermatitis de contacto por el propio corticoide o por el excipiente (lanolina).

Los corticoides empeoran las infecciones preexistentes o mal diagnosticadas (impétigo, micosis), mientras que las lesiones virales pueden empeorar o adoptar formas clínicas de difícil diagnóstico, como sucede con el herpes simple.

Si el corticoide es usado por periodos prolongados puede generar taquifilaxis, ésta se produce por la saturación de los receptores glucocorticoides.

Deben de ser retirados de forma paulatina o deben sustituirse progresivamente por otro de menor potencia, ya que de lo contrario se puede producir un efecto rebote a los pocos días de suspender el tratamiento. El fenómeno de rebote clínicamente se presenta con eritema, escamas y pústulas.

Los efectos locales de los corticosteroides tópicos nasales son raros, pero algunos pueden producir epistaxis, sequedad nasal, costras y sensación de quemazón.¹⁶

3.3 Psicológicos

Desde 1952-1953, los síntomas psiquiátricos asociados con el uso clínico de los corticosteroides fueron estudiados y documentados.¹⁷

El mecanismo por medio del cual los corticoides afectan el comportamiento es de origen multifactorial. Los receptores de los corticosteroides, localizados en el hipocampo y septum, están íntimamente ligados a las zonas que controlan el comportamiento, humor y memoria. Además alteran la excitabilidad cerebral, afectando los niveles de algunos neuropéptidos y neurotransmisores, como la serotonina y la dopamina.¹⁸

El exceso de corticosteroides produce atrofia de las dendritas, astrogliosis y pérdida de neuronas en el hipocampo. Los corticoides producen una lesión funcional, y en algunos casos estructural, a nivel del hipocampo.¹⁹

Las reacciones adversas severas aparecen en el 6% de los pacientes y el 28% de los pacientes muestran cambios psicológicos mínimos a moderados.²⁰

Las manifestaciones psiquiátricas secundarias al uso de corticoides suelen aparecer entre el 3° y 11° día después del inicio del tratamiento. Pueden presentarse clínicamente de dos formas: una afectiva y otra orgánica.

La forma afectiva es la más frecuente (75% de los pacientes) y puede ser de predominio depresivo, donde es frecuente la apatía y el mutismo, o presentarse con síntomas maniformes, como insomnio, hiperactividad y euforia; esta última suele ser la presentación afectiva más frecuente.(Fig. 63²¹)



Fig. 63: Alteraciones afectivas.

La forma orgánica se presenta en el 25% de los casos, con cuadros de psicosis caracterizados por perplejidad, confusión, agitación, ideación delirante y alucinaciones.

Existe un tercer tipo de presentación que consiste en alteraciones cognitivas, específicamente fallas en la memoria declarativa que se presentan a corto o largo plazo dentro del curso del tratamiento y revierten con la reducción o suspensión de los corticoides.²²

Grado	Manifestaciones
1	Euforia moderada, fatiga, sensación de bienestar y de aumento de la capacidad intelectual.
2	Euforia marcada, efusividad, hipomanía, fuga de ideas, afectación del sueño e insomnio.
3	Diferentes respuestas según las características del paciente: ansiedad, fobias, rumiaciones, preocupaciones obsesivas, hipomanía o depresión.
4	Psicosis franca con alucinaciones, delirios y variaciones extremas en el afecto.

Tabla 11: Clasificación clínica de la respuesta psicológica a los esteroides.²³

La dosis de los corticoides está en relación con los efectos adversos, pero no con el tiempo o la duración de estos efectos:

- 1.3% de los pacientes presentan síntomas con dosis < 40mg.
- 4.6% con dosis de 41 a 80mg.
- 18.4% dosis > 80mg.²⁴

El tratamiento con prednisona cada 48 horas ha mostrado cambios en el comportamiento del paciente. Aunque se ha confirmado que la dexametasona es el corticoide que produce mayor número de efectos adversos psicológicos.²⁵



Fig. 64: Psicosis.

El género es un factor de riesgo para presentar trastornos psicológicos con el uso de corticosteroides, las mujeres tienen mayor incidencia en una relación 2:1.

Otro factor de riesgo son las familias disfuncionales, ya que se ha observado que pacientes en estas condiciones presentan cambios psicológicos negativos.

Además se ha demostrado que los pacientes con Lupus eritematoso sistémico son más propensos a presentar alteraciones psicológicas, al igual que pacientes que han tenido historia previa de cuadros depresivos, como por ejemplo pacientes con antecedentes de trastornos de estrés postraumático.

Una historia previa de psicosis (Fig. 64²⁶) en tratamientos previos con corticoides, no predice recaídas en tratamientos posteriores.²⁷

Los efectos adversos varían de persona en persona, debido a los efectos que los corticoides tienen en el sistema nervioso central, la susceptibilidad del individuo, el tipo de padecimiento por el cual se está medicando el corticoide, el estrés ambiental y las propiedades farmacocinéticas del corticoide.²⁸

Los síntomas pueden aparecer en la 1ª semana de iniciado el tratamiento, pero el 90% de los pacientes refieren un inicio 6 semanas después. Aunque se ha descrito que pueden aparecer en cualquier punto del tratamiento.

Tabla 12: Síntomas neuropsiquiátricos originados por la corticoterapia. ²⁹
* Depresión.
* Ideas de suicidio.
* Irritabilidad.
* Agresividad.
* Crisis de violencia verbal o física.
* Ansiedad.
* Trastornos del sueño.
* Hipomanía o manía.
* Delirios y alucinaciones.

Existe un término médico para los trastornos psiquiátricos producidos por los corticoides: psicosis esteroidea. Ésta se diagnostica cuando aparecen trastornos cognocitivos, cambios de humor y ansiedad. Los diversos síntomas pueden aparecer en conjunto o separados.³⁰

En un estudio realizado en niños, se documentó que el 50% presentaron agitación, ansiedad, irritabilidad, letargía, cambios de humor, inquietud, agresividad, déficit de atención y llanto cuando estaban bajo la corticoterapia.

Los niños que antes del tratamiento con corticoides presentaban problemas de conducta, presentan una intensificación de sus síntomas durante el tratamiento. Por lo que se les debe de informar a los padres que los corticoides favorecen el mal comportamiento del niño.³¹

Cuando el paciente sufre episodios severos de depresión puede llegar a tener tendencias suicidas, esto se ha observado en el 33% de los pacientes.

En un estudio realizado en pacientes bajo tratamiento oftalmológico por 8 días, se observó que 26% de los pacientes presentaron manía y 10% depresión a los 3 días de iniciado el tratamiento.³²

Se ha descrito que puede existir dependencia a los corticosteroides debido a la euforia que éstos pueden crear, sobre todo en pacientes con adicción al alcohol o alguna droga.³³

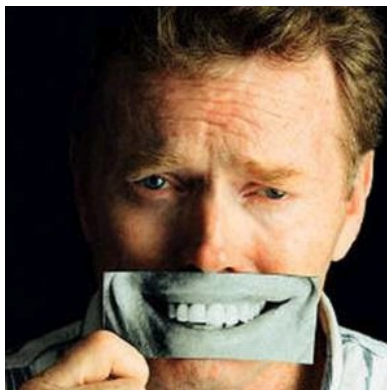


Fig. 65: Depresión.

Algunos estudios han llegado a la conclusión de que los corticosteroides juegan un papel importante en la aparición de desórdenes bipolares.³⁴

Los síntomas desaparecen cuando se disminuye la dosis de corticoides o se discontinúa el tratamiento. Los síntomas depresivos (Fig.65³⁵) desaparecen a las 4 semanas, la manía a las 3, el

delirio en unos cuantos días y aproximadamente de 4 a 15 días la psicosis esteroidea.

En algunos casos el paciente necesita iniciar una terapia con antipsicóticos o antidepresivos. Un estudio propone el carbonato de litio puede utilizarse como profilaxis en aquellos pacientes con antecedentes de manifestaciones psiquiátricas inducidas por esteroides y que requieren un nuevo tratamiento con estos medicamentos. Igualmente se han reportado efectos benéficos con el uso de carbamacepina, ácido valpróico, inhibidores de serotonina, fluoxetina. Se ha demostrado que los antidepresivos tricíclicos exacerbaban los síntomas, al interferir en la producción de hormona corticotrópica por vía noradrenérgica.³⁶

La depresión, irritabilidad y la agresividad producidas por la corticoterapia mejoran con los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina (ISRS) pero no mejoran el compromiso de la memoria.



Fig. 66: Compromiso de la memoria.

Por el contrario, los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina son capaces de mejorar los síntomas depresivos como el compromiso de la memoria (Fig. 66³⁷) en los pacientes con episodios depresivos mayores.³⁸

Al suspender la corticoterapia, se pueden presentar alteraciones del afecto y la cognición: confusión mental, agitación psicomotriz, depresión y delirios. Estos síntomas se revierten al reintroducir el corticoide a dosis bajas.

3.4 Velocidad de crecimiento

Desde su introducción a mediados de este siglo, los corticoides han sido ampliamente usados en múltiples afecciones en la edad pediátrica. Entre sus efectos adversos más temidos se encuentra la supresión del crecimiento lineal, muy relacionado con la dosis y tiempo de administración.

En dosis fisiológicas los corticoides son inductores de crecimiento, actuando sinérgicamente con otros factores. En dosis elevadas y sobre todo cuando se administran en largos períodos se hace evidente un efecto catabólico e inhibidor del crecimiento lineal.

Hay evidencias de que estos efectos pueden producirse de forma directa o indirecta.

Los efectos indirectos son mediados por citoquinas, factores de crecimiento y hormonas calciotrópicas, así como niveles disminuidos de la proteína de unión al factor de crecimiento insulinoide tipo I (IGFBP-1).

Existen receptores para corticoides tanto en fibroblastos como osteoblastos, lo que indica un efecto directo de estos fármacos.

Niños que están bajo tratamiento con corticoides tienen un crecimiento lento durante la infancia, sin embargo tienen una estatura adulta normal.

El uso de beclometasona, budesonida y fluticasona inhaladas reducen el crecimiento durante el 1º mes de tratamiento aproximadamente de 0.5 a 1.5cm por año.³⁹

La terapéutica alternante también se asocia con la reducción del crecimiento, pero en menor medida que el tratamiento diario.

En los pacientes con corticoides se observa una disminución de crecimiento de 10cm durante el tratamiento.(Fig. 67⁴⁰)

Estudios a mediano plazo han mostrado una reducción en el crecimiento de 1.8cm durante un año bajo tratamiento, también se observó que a los 4 a 6 años siguientes con el uso de corticoides esta disminución en la talla no persiste.



Fig. 67: Retraso en el crecimiento.

Varios estudios han llegado a la conclusión de que la dosis necesaria para suprimir el crecimiento es de 400microgramos por día⁴¹, los corticoides más propensos a disminuir la velocidad de crecimiento son la prednisolona, beclametasona, budesonida, mometasona y propionato de fluticasona.⁴²

Las altas concentraciones de esteroides inhiben la producción de colágeno tipo I y III por los fibroblastos, así como de glucosaminoglicanos, afectando por tanto la formación de la matriz y el colágeno extracelular.

La biosíntesis de colágeno tipo I (Fig. 68⁴³) es un proceso que involucra la transcripción de 2 diferentes genes precolágeno (pro-A1 y pro-A2), el procesamiento de pre ARN mensajero al respectivo ARN mensajero, la formación de cadenas precolágeno A y, por último, de una molécula madura de colágeno (2 cadenas A1 y una cadena A2 enrolladas en una triple hélix).

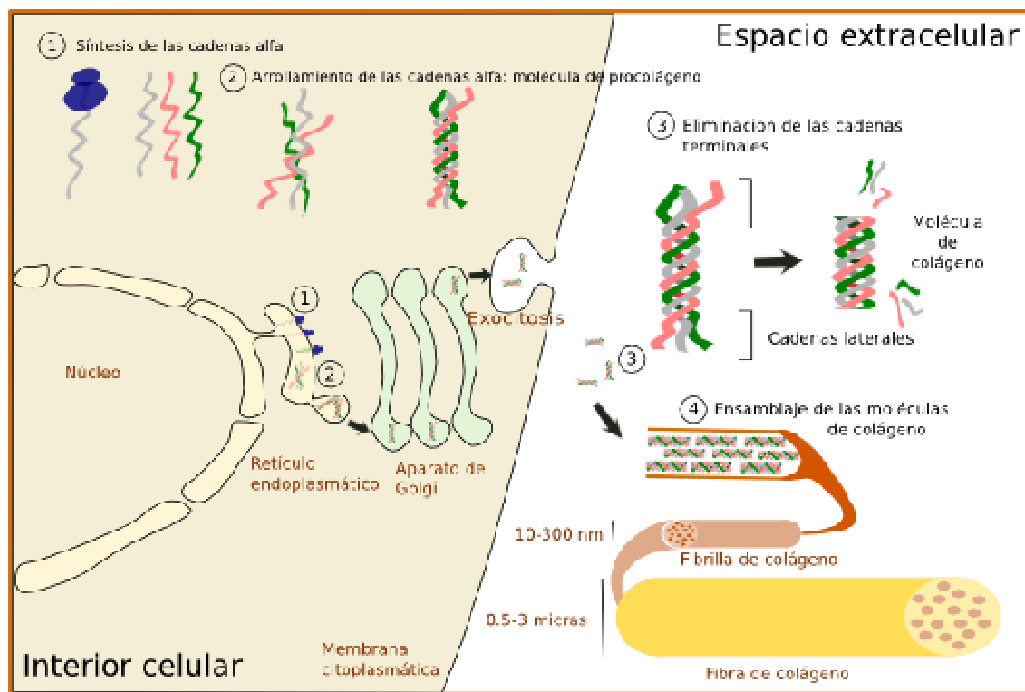


Fig. 68: Síntesis de las fibras de colágeno.

El cortisol reduce la acumulación intracelular de ARN mensajero para ambas cadenas, e incrementa su degradación.

La administración de altas dosis de corticoides en niños, produce caída en los niveles séricos de procolágeno tipo I en 24 horas, lo que conlleva a un bloqueo del crecimiento lineal.⁴⁴

La medida en que el crecimiento se ve afectado está determinada por la edad en el momento en que se inicia el tratamiento, la maduración esquelética y la etapa puberal.⁴⁵

Al suprimirse la terapia con corticoides, se describe un crecimiento de recuperación, que normaliza el ritmo de crecimiento en niños que los reciben en ciclos cortos.

3.5 Osteoporosis

El tratamiento crónico con corticosteroides induce pérdida ósea, osteoporosis y por consecuencia mayor riesgo de fracturas.

Los efectos dependen de la dosis, la duración del tratamiento y el tipo de corticoide.

Las dosis diarias que pueden generar estos efectos adversos son 1 500µg de corticoide inhalado y 2.5mg de fármaco por vía oral. Los efectos de la terapia se observan en el primer mes del tratamiento.

La pérdida ósea después del uso de corticoides se inicia con una reabsorción ósea rápida, seguida por una fase de pérdida gradual.(Fig. 69⁴⁶) En los pacientes se observa un aumento en el número de los osteoclastos y de sitios de resorción lacunar⁴⁷.

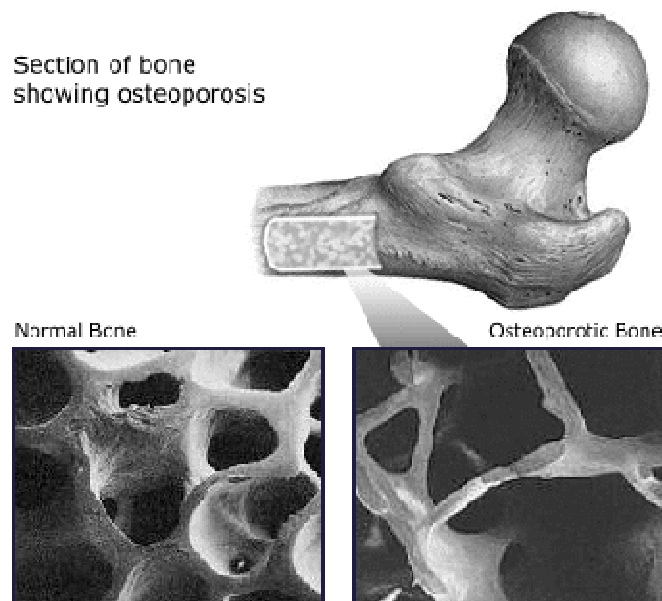


Fig. 69: Osteoporosis.

Los huesos en crecimiento son especialmente vulnerables a los efectos de los corticoides en la formación ósea, lo que puede comprometer la deposición mineral trabecular y cortical.⁴⁸

Los esteroides retardan el cierre epifisiario, contribuyendo a la maduración ósea retrasada que es característica de niños tratados con altas dosis.

Los corticoides inhiben la osteoblastogénesis y promueven la apoptosis de los osteoblastos, lo que genera una reducción en la formación ósea. Además suprimen la síntesis de factor de crecimiento insulinoide I (insulin - like growth factor I, IGF-1) un agente formador de hueso.(Fig. 70⁴⁹)

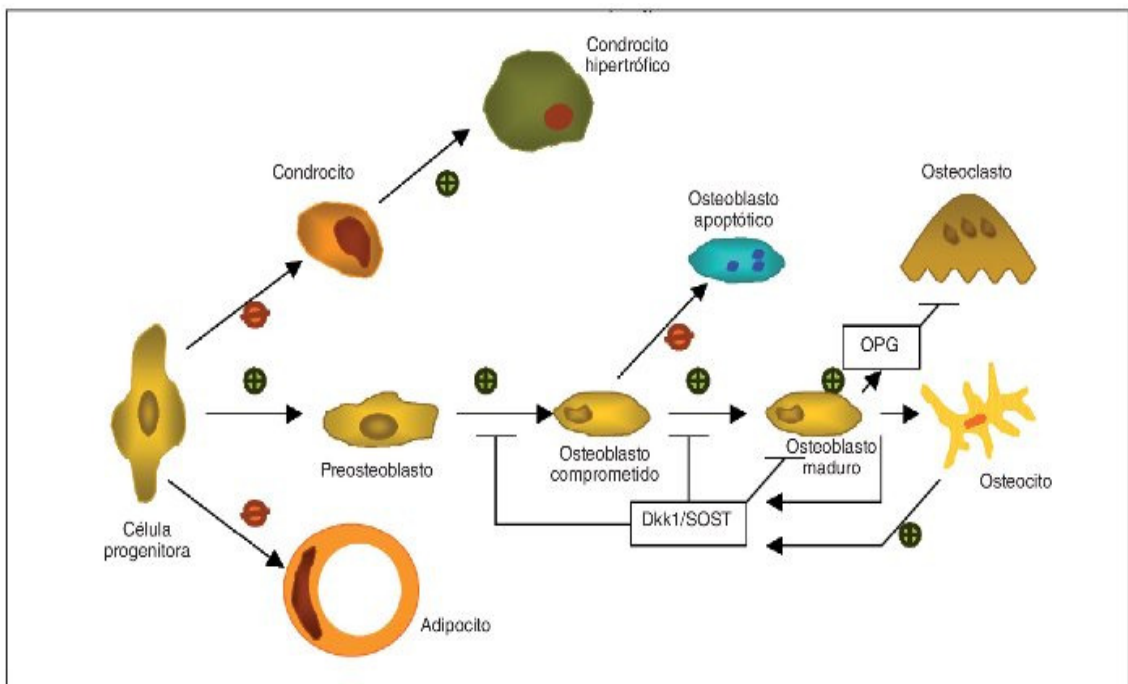


Fig. 70: Diferenciación celular.

También se ha señalado que los esteroides disminuyen la síntesis endógena de prostaglandinas E_2 (PGE_2), lo que interfiere con la proliferación de los osteoblastos.

Otro mecanismo que contribuye a la pérdida ósea es la disminución de la absorción intestinal de calcio y el aumento de la excreción renal del mismo.⁵⁰

Tanto la inhibición directa de la formación de hueso, como el incremento indirecto de su reabsorción contribuyen a la pérdida progresiva de masa ósea.⁵¹

Disminución en la formación de hueso:
<ul style="list-style-type: none"> • Inhiben la diferenciación de los osteoblastos.
<ul style="list-style-type: none"> • Inhiben la producción de la matriz ósea.
<ul style="list-style-type: none"> • Inducen la apoptosis de los osteoblastos.
<ul style="list-style-type: none"> • Disminuyen la síntesis del factor de crecimiento insulinoide I.
Aumento transitorio de la resorción ósea.
<ul style="list-style-type: none"> • Promueven la osteoclastogénesis.

Tabla 13: Efectos de los corticoides en las células óseas. ⁵²(Fig. 71⁵³)



Fig. 71: Resorción ósea.

Un aumento en el riesgo de generar fracturas se observó con la terapia oral y los corticoides inhalados, así como con los tópicos, pero no se observó aumento con los corticoides nasales.

Sin embargo la enfermedad por la que se está medicando el corticoide puede ser un factor predisponente para generar una fractura, a mayor gravedad del padecimiento, mayor incidencia a la fractura.⁵⁴

Las fracturas, que por lo general son asintomáticas, ocurren en un 30 – 35% de los pacientes que reciben terapia crónica con corticoides. Las fracturas vertebrales ocurren poco después del inicio del tratamiento, cuando la densidad mineral ósea disminuye rápidamente.⁵⁵

La terapia con corticoides tiene efectos similares a los de los huesos largos en el hueso cortical mandibular. Estudios clínicos de osteoporosis, han analizado este padecimiento usando radiografías panorámicas, donde se observa que la cortical mandibular presenta erosión.⁵⁶

Las medidas preventivas recomendadas son:

- ☺ Disminuir la dosis del corticoide.
- ☺ Peso óptimo del paciente.
- ☺ Dieta adecuada, con alto consumo de calcio y vitamina D.
- ☺ No fumar ni consumir alcohol.
- ☺ Realizar ejercicio.

El tratamiento para la osteoporosis son los bisfosfonatos.

3.6 Diabetes

Los corticoides tienen múltiples efectos en el metabolismo del cuerpo, particularmente en el de los hidratos de carbono y los lípidos.

La terapia con corticoides puede causar hiperglucemia y por lo tanto empeorar la diabetes mellitus tipo II.(Fig. 72⁵⁷)

Éste tipo de diabetes se caracteriza por un complejo mecanismo fisiopatológico, cuyo rasgo principal es el déficit relativo de producción de insulina y una utilización deficiente de glucosa por los tejidos (resistencia a la insulina), esto quiere decir que los receptores de las células que se encargan de facilitar la entrada de la insulina a la propia célula están dañados por lo que sus niveles en sangre se encuentran aumentados (hiperglucemia).⁵⁸

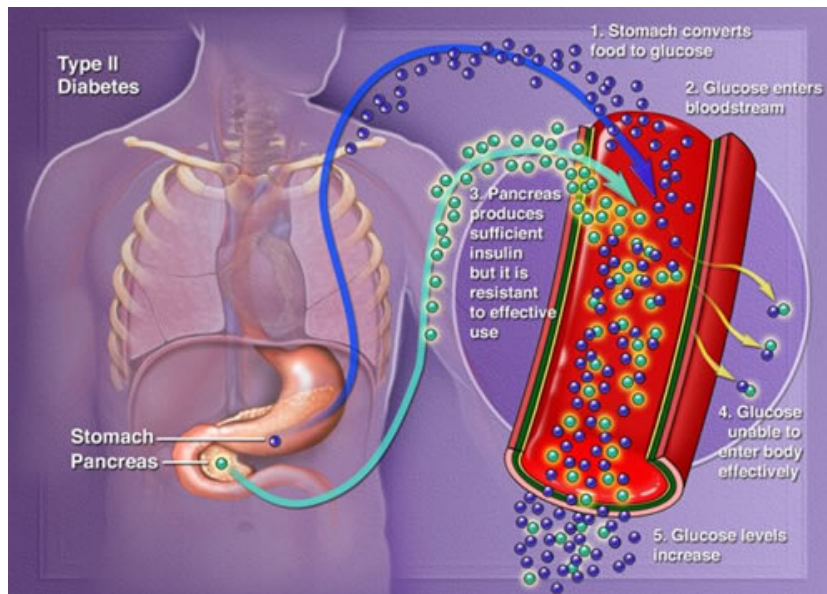


Fig. 72: Hiperglucemia producida en la Diabetes tipo II.

El riesgo de generar diabetes es particularmente mayor en personas de edad avanzada debido a que la tolerancia a la glucosa disminuye con la edad.

Las dosis bajas de corticosteroides por vía oral pueden producir intolerancia a la glucosa, por lo que los pacientes mayores con antecedentes de enfermedad deben ser monitoreados constantemente.⁵⁹

Las dosis y la duración del tratamiento con corticoides son factores de riesgo para generar diabetes. Otros factores de riesgo son el índice de masa corporal, antecedentes familiares de diabetes, diabetes gestacional.(Fig. 73⁶⁰)

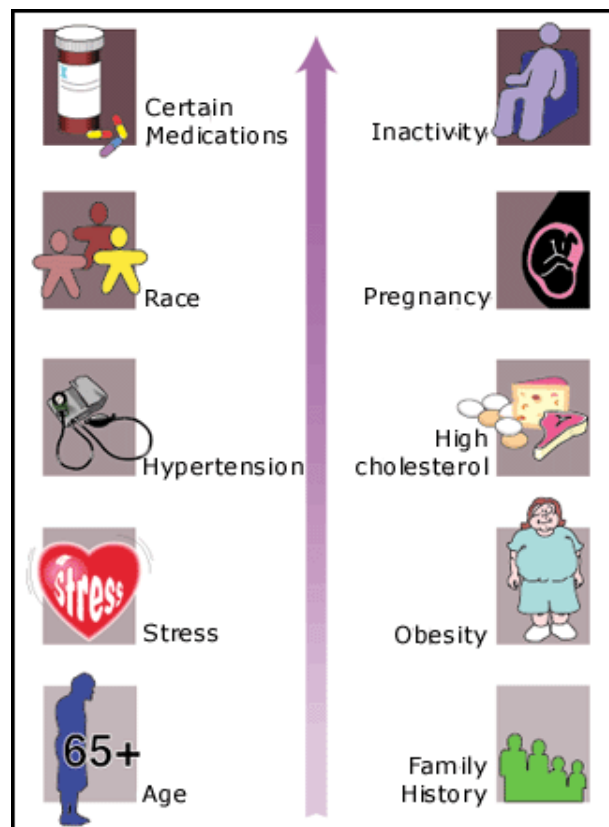


Fig. 73: Factores de riesgo para generar diabetes.

En el tratamiento con corticoides de corta duración (2 semanas o una sola dosis) las concentraciones de glucosa en sangre varían de 120 a 200mg/dL, lo que se considera aceptable, por lo que el tratamiento contra la hiperglucemia no es necesario. En cambio, cuando el tratamiento dura más de 4 semanas, los intervalos de referencia para el control de la glucemia son los mismos que los de la población general de diabéticos (80 – 120mg/dL antes de las comidas, 100 – 140mg/dL a la hora de dormir).⁶¹

El mecanismo responsable de la intolerancia a la glucosa después de la administración de corticoides es la disminución de la sensibilidad a la glucosa.

La habilidad de compensar esta disminución, con el aumento de la producción de insulina determina el grado de aumento del nivel de glucosa en plasma en respuesta a los corticoides.⁶²

Los síntomas de la hiperglucemia son:(Fig. 74⁶³)

- ⇨ Polifagia.
- ⇨ Polidipsia.
- ⇨ Poliuria.
- ⇨ Visión borrosa.
- ⇨ Fatiga.
- ⇨ Pérdida de peso.
- ⇨ Boca seca.
- ⇨ Infecciones recurrentes.
- ⇨ Mala cicatrización.
- ⇨ Sequedad o picor de la piel.



Fig. 74: Síntomas de la hiperglucemia.

La metformina es el tratamiento de elección para la hiperglucemia debido a su efecto beneficioso sobre la sensibilidad a la insulina.

Las sulfonilureas son medicamentos antidiabéticos orales que actúan aumentando la liberación de insulina de las células beta del páncreas.

Las tiazolidinadionas es una nueva familia de hipoglucemiantes orales, conocida como sensibilizadores de insulina, ya que su acción farmacológica está dirigida a mejorar la acción de la insulina mediante mecanismos extrapancreáticos. Con estos compuestos se logra disminuir la hiperglucemia y la insulino-resistencia en los pacientes diabéticos no insulino-dependientes.⁶⁴

En contraste, la insulina puede ser usada de manera segura y eficaz en pacientes con hiperglucemia producida por corticoides.

Esta estrategia se basa en la observación de las concentraciones de glucosa en ayunas, las cuales son normales. Si se administra una vez al día el corticoide los niveles de glucosa aumentan después del desayuno y en particular después de la comida, con una disminución gradual durante el día.⁶⁵

3.7 Cushing iatrogénico

El síndrome de Cushing iatrogénico resulta del exceso crónico de glucocorticoides. Es más frecuente en pacientes que reciben dosis suprafisiológicas de estos fármacos.

Ocurre a dosis mayores a los 100mg/día de cortisol o equivalente y en tratamientos superiores a 2 semanas.

La duración de los síntomas del síndrome de Cushing exógeno (por toma de corticoides) será de 2 a 18 meses, según la cantidad de corticoides que hayan sido ingeridos.

Aunque la terapia oral con glucocorticoides es la causa exógena más frecuente de Síndrome de Cushing, estudios recientes han demostrado que los tratamientos con corticoides intraarticulares, epidurales y tópicos (inhalados, nasales, dermatológicos) pueden provocarlo también.

En ocasiones las manifestaciones clínicas aparecen un mes después de iniciado el tratamiento. No obstante, la rapidez en la instauración del cuadro, así como su severidad, depende en gran medida de la potencia relativa y tiempo de uso del corticoide empleado.

Clínicamente es indistinguible del síndrome de Cushing endógeno, por la medición del cortisol basal en sangre y en orina, donde se obtienen valores bajos por la inhibición del eje hipófisis-suprarrenal.

La obesidad constituye la manifestación más frecuente. Habitualmente abarca el tronco, el abdomen, la cara y el cuello. La facies de estos pacientes aparece redondeada (facies de luna llena) con las mejillas pronunciadas y rubicundas. El cuello aparece más ancho y corto debido a su engrosamiento por acumulación de

grasa y a los depósitos de grasa en las regiones supraclaviculares y dorsocervical (cuello de búfalo).(Fig. 75⁶⁶)

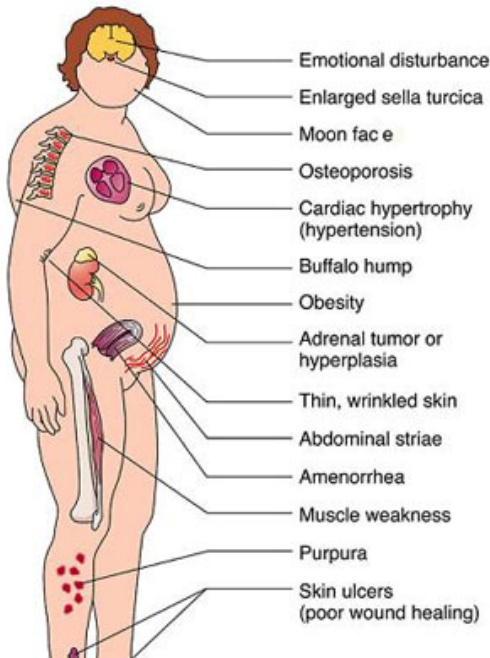


Fig. 75.: Manifestaciones clínicas del Cushing iatrogénico.

En general coexiste aumento de peso y de apetito; lo que podría estar relacionado con el aumento de insulina que estimula la lipogénesis.

Es muy común que los pacientes refieran debilidad muscular, atribuible generalmente a una miopatía esteroide proximal de extremidades superior.

La piel aparece muy adelgazada por pérdida de tejido graso subcutáneo. Se observan estrías cutáneas de color rojo violáceo localizadas sobre todo en la parte inferior del abdomen, en caderas, en

mamas y en la cara interna superior de los brazos, en las axilas y en los muslos. Son frecuentes las equimosis y los hematomas, que aparecen con traumatismos mínimos. Las heridas suelen ser difíciles de cerrar y es característica su evolución tórpida, con lenta cicatrización.

En los casos de síndrome de Cushing que cursan con secreción aumentada de ACTH y de otros péptidos más pequeños con actividad melanotrópica se produce un aumento de pigmentación cutánea, especialmente en las zonas expuestas a la luz.

En las mujeres y en presencia de un exceso de andrógenos, la enfermedad de Cushing puede cursar con seborrea, acné e hirsutismo y además oligomenorrea y

amenorrea que se relacionan probablemente con una inhibición de gonadotropinas por parte de los andrógenos.(Fig. 76⁶⁷)



Fig. 76: Facies de luna llena e hirsutismo.

Muchos pacientes presentan trastornos psíquicos: depresión, labilidad emocional, irritabilidad a veces acompañada de ansiedad, accesos de pánico e incluso cuadros paranoicos. No es raro el insomnio, relacionado con la elevación nocturna del cortisol.

Hay intolerancia a la glucosa, a veces con hiperglucemia en ayunas e hiperinsulinismo, y aparición de clínica de polidipsia y poliuria.

La osteoporosis es común. Además de una absorción intestinal del calcio disminuida, se comprueba hipercalciuria que, por otra parte, facilita la formación de cálculos urinarios.⁶⁸

Son rasgos característicos del exógeno, si bien no muy frecuentes, los siguientes: cataratas subcapsulares posteriores, pancreatitis, paniculitis, necrosis ósea avascular (típica de cabeza de fémur o húmero) e hipertensión endocraneal.⁶⁹

3.8 Miopatía esteroidea

Habitualmente, la miopatía esteroidea es un proceso insidioso que causa típicamente debilidad de la musculatura proximal de miembros superiores e inferiores. El aporte exógeno excesivo de corticoides puede conducir a la miopatía esteroidea. Dicho exceso puede ser el resultado del tratamiento de enfermedades inflamatorias.

La miopatía puede ocurrir con el uso de cualquier corticoide. Sin embargo, aparece más frecuentemente con el uso de los potentes preparados fluorados, como la dexametasona y la triamcinolona, y no es tan frecuente con los esteroides no fluorados, como la prednisona o la hidrocortisona.⁷⁰

El mecanismo exacto de la producción de la miopatía esteroidea es desconocido, aunque se ha relacionado con una disminución de la síntesis proteica, el aumento de la degradación proteica, las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono o mitocondriales y electrolíticas o la disminución de la excitabilidad del sarcolema.(Fig. 77⁷¹)

Los corticoides tienen un efecto catabólico directo sobre el tejido muscular y dan lugar a

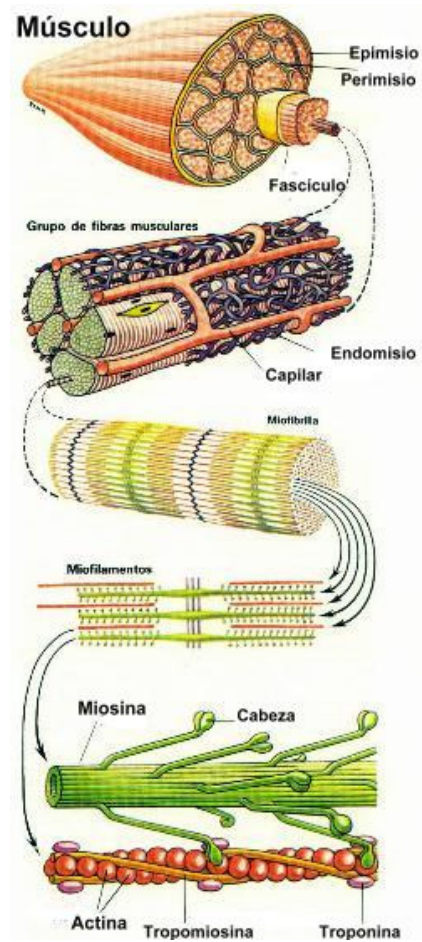


Fig. 77: Estructura del músculo estriado.

la aparición de aminoácidos que servirán de sustratos para la gluconeogénesis. Los corticoides inhiben la síntesis proteica mayoritariamente a nivel de las fibras musculares tipo H.

Además existe una atrofia de los fibroblastos y por lo tanto, disminución en la producción de fibras de colágeno.⁷²

Se ha sugerido además que los esteroides inhiben el efecto antiapoptótico del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I), al reducir su expresión, y contribuyen de esta forma a la apoptosis de los miocitos. Asimismo, los corticoides aumentan la actividad de la proteasa citoplasmática, lo que potencia la destrucción de las miofibrillas.(Fig. 78⁷³)

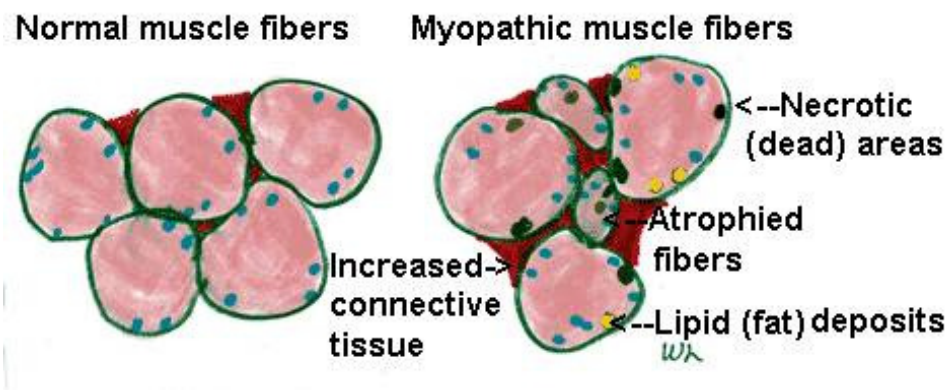


Fig. 78: Miopatía esteroidea.

La molécula de señal intracelular con actividad cinasa conocida como Akt1 podría desempeñar también un papel importante en el desarrollo de la respuesta atrófica e hipertrófica del músculo a los corticoides y al IGF-I, respectivamente. Los corticoides inducirán la supresión de Akt1 produciendo secundariamente el aumento de la ubiquitina-ligasa, que estimula la degradación de proteínas musculares.⁷⁴

La concentración elevada de glucógeno en el músculo contribuiría a la atrofia muscular y a la debilidad.

Histológicamente se observa fragmentación de las miofibrillas, desorganización del sarcoplasma y mitocrondias alargadas.⁷⁵

En los ancianos y en las personas con un estilo de vida sedentario se incrementa el riesgo de toxicidad muscular por corticoides. Asimismo, las mujeres presentan un mayor riesgo de desarrollar debilidad muscular por el tratamiento con corticoides.

La miopatía puede ocurrir cuando se emplean corticoides sistémicos por primera vez o en un individuo con terapia crónica en el que se aumenta su dosis habitual por reagudización de la enfermedad base. Existe una gran variabilidad individual, y el inicio de los síntomas puede ocurrir a las pocas semanas o después de muchos meses de haber iniciado la terapia corticoidea. Lo mismo sucede con la dosis. Algunos pacientes desarrollan debilidad muscular con dosis bajas de esteroides en un corto período de tiempo, mientras que otros nunca desarrollan miopatía a pesar del uso de dosis altas durante meses o años.

La miopatía interfiere en las actividades de la vida diaria del paciente, el cual refiere dificultad para levantarse de la silla o para subir escaleras. Puede aparecer leve rigidez y limitaciones de la movilidad de las manos, así como mialgias. Habitualmente no se afectan la musculatura facial ni los esfínteres.

Algunos autores sugieren que el ejercicio aeróbico y el entrenamiento físico pueden prevenir o reducir las consecuencias de la debilidad muscular. Los ejercicios pasivos, activos-asistidos e incluso activos, según el grado de debilidad de cada paciente, ayudarán a prevenir las contracturas musculares y la atrofia muscular. Los aminoácidos tienen un efecto preventivo o terapéutico de la debilidad muscular, ya que son inmunomoduladores, agentes antioxidantes y promotores anabólicos en el tejido muscular.⁷⁶

3.9 Sistema cardiovascular

Los corticoides son considerados los fármacos antiinflamatorios de elección. Sin embargo el uso de corticoides está asociado con efectos adversos en el sistema cardiovascular:

🚫 Dislipemia.

🚫 Hipertensión.

🚫 Intolerancia a la glucosa.

Estos efectos pueden predisponer al paciente a una enfermedad coronaria.⁷⁷

También se presenta una elevación del colesterol total en plasma, triglicéridos, lipoproteínas de alta y baja densidad.

La elevación de varias sub fracciones de los lípidos está mediada por el incremento de los niveles de insulina en plasma, el catabolismo de lípidos y la alteración de la producción de lípidos en el hígado.

El uso prolongado de corticoides y las altas dosis aceleran la aparición de arterosclerosis.

Tabla 14: Posibles mecanismos por medio de los cuales los corticoides inducen daño vascular. ⁷⁸	
♥	Hipertensión.
♥	Hipercolesterolemia.
♥	Hipertriglicedemia.
♥	Resistencia a la insulina.
♥	Obesidad.
♥	Desequilibrios electrolíticos.
♥	Necrosis avascular.

♥ Hipercoagulación.
♥ Daño endotelial.
♥ Función de los monocitos- macrófagos.
♥ Citotoxicidad de los corticoides.
♥ Vasculitis corticosteroidea.

Hipertensión.

Varios estudios han sugerido que el uso, por lo menos de un año, de prednisona y prednisolona puede causar

hipertensión.⁷⁹(Fig.79⁸⁰)

Para producir un aumento en la presión arterial, algunos estudios refieren que se necesita una dosis

equivalente a 20mg/día de prednisona.

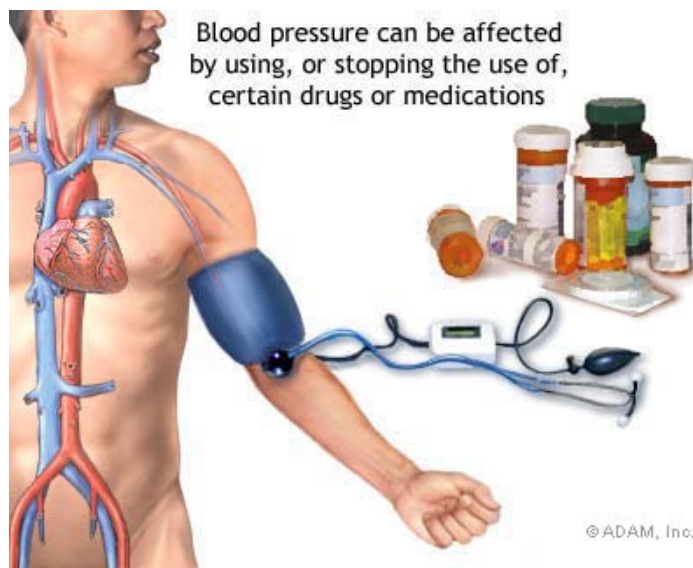


Fig. 79: Hipertensión.

La administración de corticoides con actividad mineralocorticoide, como la hidrocortisona, genera efectos en el plasma y el volumen extracelular, además de retención de sodio.

Se ha demostrado que los corticoides aumentan el volumen plasmático promoviendo el cambio de fluidos del compartimiento intracelular al extracelular. Lo que genera un aumento en el gasto cardíaco y una elevación de la presión arterial.⁸¹

Resistencia a la insulina.

El exceso de corticoides puede generar resistencia a la insulina, mediante la reducción de la afinidad de los receptores para insulina, lo que puede producir hiperinsulinemia. Por lo tanto, la diabetes tipo II es un factor de riesgo para generar una enfermedad coronaria.

Efectos en el metabolismo de los lípidos (dislipemia).

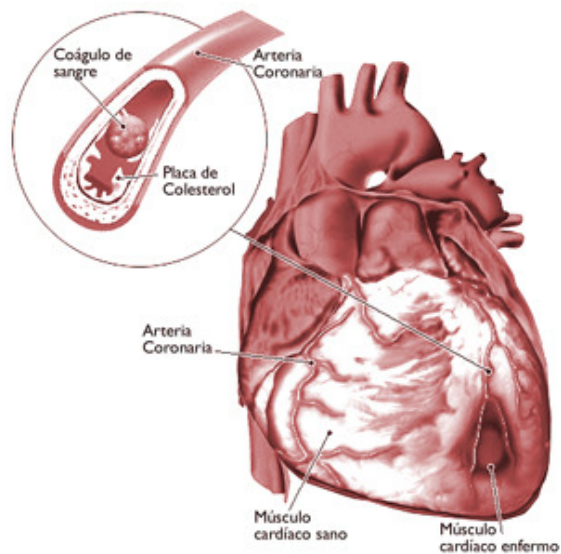


Fig. 80: Dislipemia.

El descubrimiento más común en los pacientes bajo tratamiento con corticoides, es el aumento en las lipoproteínas de alta densidad.

Los corticoides también estimulan a la enzima sensible a la lipasa, posiblemente para potenciar los efectos de las catecolaminas y conducir a un aumento global de la disponibilidad de los ácidos grasos circulantes, que son perjudiciales para el corazón.

Los corticoides producen un aumento en las lipoproteínas de baja densidad y del colesterol sérico, lo que puede generar arterosclerosis.(Fig. 80⁸²)

Obesidad.

La distribución alterada del tejido adiposo ha sido un signo muy claro en los pacientes tratados con corticoides, lo que es un factor de riesgo para generar alteraciones cardiovasculares.

Coagulación.

Los corticoides pueden generar un estado de hipercoagulación, manifestado como una disminución en el tiempo parcial de tromboplastina. Además pueden generar trombosis, sobre todo en mujeres.⁸³ (Fig.81⁸⁴)

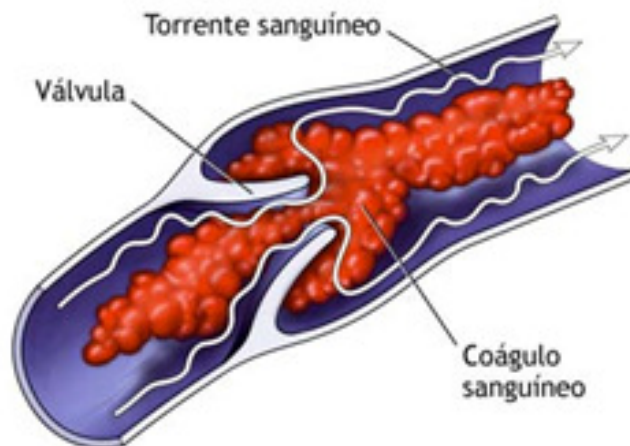


Fig. 81: Trombosis.

3.10 Alergia

El efecto antialérgico de los corticoides parece contradecir su capacidad para inducir reacciones alérgicas; sin embargo, complicaciones severas pueden ocurrir cuando se trata a pacientes asmáticos o en el tratamiento con altas dosis en las reacciones anafilácticas.⁸⁵

Para la clasificación de las reacciones alérgicas atribuidas a los corticoides, se deben de distinguir las reacciones adversas después de la aplicación tópica o sistémica de las reacciones alérgicas inmediatas.

Una gran variedad de signos y síntomas de la alergia a corticoides han sido reportados.(Fig. 82⁸⁶)

- ★ Urticaria.
- ★ Prurito.
- ★ Estornudos.
- ★ Náusea o vómito.
- ★ Disnea.
- ★ Bronco espasmos.
- ★ Angioedema.
- ★ Hipotensión.
- ★ Pérdida de la conciencia.
- ★ Paro respiratorio.
- ★ Anafilaxia.
- ★ Muerte.



Fig. 82: Anafilaxia.

Actualmente hay aproximadamente 100 casos reportados de reacciones inmediatas de hipersensibilidad ocurridas después de la administración oral o parenteral de corticoides.⁸⁷

La mayoría de los casos se relacionan con la metilprednisolona y la hidrocortisona.

El análisis de los casos revela la presencia de un terreno atópico, sobre todo de asma bronquial, así como de intolerancia a la aspirina.⁸⁸ Otro factor de riesgo es la administración repetida de corticoides, además se ha observado una mayor incidencia en mujeres.⁸⁹

Cuando un paciente presenta hipersensibilidad retardada a un corticoide, existe una reacción cruzada con otros que pertenezcan al mismo grupo estructural o a la molécula de origen.

Los mecanismos por medio de los cuales los corticoides generar reacciones alérgicas son:

- Reacción de hipersensibilidad Tipo 1 o inmediata – en éste participa la IgE. La reacción ocurre a los pocos minutos de administrado el corticoide. Se puede manifestar como urticaria en la zona de aplicación.(Fig. 83⁹⁰) Suele ocurrir a los 20 minutos de utilizado el fármaco tópico. Con los corticoides orales o parenterales también se presenta urticaria o un shock anafiláctico.



Fig. 83: Dermatitis alérgica.

- Reacción de hipersensibilidad tipo 4 o tardía – involucra a los linfocitos y otras células inmunes. Estas reacciones se manifiestan por eczema o dermatitis después de horas o días de la aplicación del corticoide. Esta reacción es muy parecida a la dermatitis atópica, por lo que su diagnóstico solo se da con la prueba del parche de alergias.⁹¹ (Fig. 84⁹²)



Fig. 84: Prueba del parche.

En conclusión, la reacción alérgica se produce por la propia molécula esteroidea, sus esteres o el excipiente de la preparación.

3.11 Cavidad bucal

En la revisión de la literatura, a nivel médico se han reportado efectos secundarios adversos durante el uso de corticoides inhalados, tópicos u orales. Los corticosteroides tópicos son las drogas más usadas en odontología, sobre todo en el tratamiento de vesículas erosivas orales.

El aumento de corticoides exógenos en sangre, inhibe la producción de hormona tiroidea y hormona de crecimiento, lo que se relaciona con la absorción intestinal de calcio.

La saliva tiene funciones de protección, lubricación, mantiene la integridad de las mucosas, así como su reparación; crea un balance ecológico que inhibe la adherencia y desarrollo bacteriano por medio de la inmunoglobulina A, así como también nivela el pH y ayuda a mantener la integridad de los tejidos dentales.⁹³

Una mezcla de saliva normalmente tiene un pH que varía entre 5,6 y 7, con una media de 6.7. El pH y la capacidad amortiguadora de la saliva se incrementan si aumenta el flujo mediante el proceso de masticación o por el aspecto y olor de algunos alimentos. El pH de la saliva varía durante el día y en la noche baja al mínimo. Esto se relaciona con la disminución del flujo casi a cero.

El pH óptimo para el desarrollo de la mayoría de las bacterias se encuentra entre 6.5 y 7.5. En general, puede establecerse que el pH mínimo para que se desarrollen los microorganismos es de 4.5 a 5 y el máximo entre 8 y 8.5. En la cavidad bucal un pH bajo (4 – 5.5) favorece el crecimiento de algunas bacterias acidógenas y acidúricas, como lactobacilos, levaduras y algunos estreptococos.⁹⁴

El volumen de saliva producido en un día es variable y va de 1.0 a 1.5 litros, dependiendo de factores gástricos (hambre) y orales (estado de nutrición), entre otros.

La inmunoglobulina A interviene en mecanismos de protección bucodental, inhibiendo la adherencia microbiana en las mucosas y las superficies dentales; también neutraliza enzimas bacterianas como la glucosiltransferasa y fosfotransferasa para la glucosa; opsoniza microorganismos para su destrucción por células fagocíticas y bloquea la penetración de los productos de la placa dentobacteriana al epitelio.⁹⁵

La saliva de los pacientes bajo tratamiento con corticosteroides presenta una disminución de inmunoglobulina A, lisozima, amilasa salival y la actividad de la peroxidasa, lo que altera la acción antibacteriana de la saliva.⁹⁶

El flujo salival disminuye de un 26-36% en pacientes tratados con corticosteroides, por lo que éste tipo de pacientes presentan un incremento en el número de dientes con caries.

Un estudio realizado en niños bajo tratamiento con corticoides, mostró que pese a que estos pacientes tienen el mismo nivel de conocimiento de salud bucal que niños sanos, presentan un CPO elevado (3.28 en contra del 0.84 del grupo control), tanto en la dentición permanente como en la temporal.⁹⁷

Otro estudio encontró que las mujeres tienen mayor incidencia de presentar caries que los hombres y al analizar la saliva se encontró un número elevado de *Streptococcus mutans* y *Lactobacilos*.⁹⁸

La cantidad necesaria de fármaco para producir efectos adversos va de los 400 a los 800microgramos por día, esto varía dependiendo de la potencia del corticoide.⁹⁹

La frecuencia del uso del corticoide, el pH del fármaco (5.5), la cantidad de azúcar que contiene (generalmente de 12 a 25mg de lactosa), la disminución del flujo salival y del pH salival son los factores predisponentes para la aparición de caries.¹⁰⁰

Los esteroides inhalados incrementan el riesgo de candidiasis oral (Fig. 85¹⁰¹), debido a la reducción de la inmunidad del paciente y al aumento de los niveles de glucosa en saliva, lo que ayuda al crecimiento de la *Candida albicans*. Estudios recientes han demostrado que el 25 - 55% de los pacientes tratados con propionato de clobetasol desarrollan candidiasis, por lo que algunos autores recomiendan el uso de un antimicótico combinado con el tratamiento de corticoides tópicos.¹⁰²



Fig. 85: Candidiasis oral.

Los factores predisponentes para la aparición de candidiasis son: la potencia y concentración del corticosteroide, el tipo de vehículo y el estado de salud del paciente, una piel sana actúa como barrera para la absorción sistémica del corticoide, mientras que una piel lesionada lo absorbe con mayor rapidez.

Los enjuagues bucales con corticosteroides en comparación con los geles o pomadas, generan mayor cantidad de efectos adversos, debido a que se quedan en las mucosas por mayor tiempo.

Otros efectos adversos asociados con el uso de corticosteroides tópicos son la estomatopirosis, la hipogeusia y la leucoplasia vellosa. Algunos pacientes refieren hipersensibilidad en la mucosa oral.¹⁰³

El propionato de fluticasona tiene mayor riesgo de producir candidiasis, la budesonida de generar disfonía y faringitis.¹⁰⁴

Otros efectos adversos de los corticoides son la halitosis y xerostomía (Fig. 86¹⁰⁵), ambos relacionados con la disminución del efecto buffer de la saliva.¹⁰⁶



Fig. 86: Xerostomía.

La saliva cumple funciones buffer principalmente gracias a la presencia de bicarbonato, si la saliva mantiene un pH alto y constante se favorece el proceso de remineralización de los dientes, en presencia de calcio libre en la saliva. La concentración de bicarbonato aumenta al aumentar el flujo salival, así como también su capacidad de neutralizar ácidos, por lo tanto la presencia de bicarbonato logra disminuir el nivel ácido de los gérmenes cariogénicos, también la capacidad de desmineralización de la placa bacteriana será menor y sus efectos dañinos se minimizan.

Fig. 87: Gingivitis y cálculo.



Los corticoides incrementan el riesgo de formar cálculo y gingivitis.(Fig. 87¹⁰⁷) Esto se debe a la alteración de la respuesta inmune del paciente debido a los fármacos. El cálculo se presenta debido al aumento en los niveles de calcio y fósforo en las glándulas submandibular y parótida. Además se ha encontrado una elevada concentración de inmunoglobulina E en los tejidos gingivales, lo que causa destrucción periodontal, ya que esta inmunoglobulina activa a los basófilos y las células cebadas para producir inflamación.¹⁰⁸

La erosión dental y la pérdida de tejidos asociada a ella, se relacionan con la disminución en el flujo salival. Los sitios predominantes de erosión dental son los bordes incisales y oclusales, cara vestibular y palatina de dientes anteriores y primeros molares permanentes, esto debido a que estas zonas no están protegidas por la lengua. Estudios recientes han detectado que los dientes

maxilares se encuentran más afectados y que los hombres presentan mayor incidencia.¹⁰⁹

Al utilizar corticoides inhalados, el 80% del fármaco se queda en la boca, si el paciente usa un espaciador, se ha demostrado que solo un 60% se retiene en la cavidad oral.¹¹⁰

Los espaciadores (también denominados cámaras de retención) funcionan con el inhalador de dosis medidas para administrar el medicamento inhalado de manera más fácil y efectiva y así reducir los efectos adversos.(Fig. 88¹¹¹) Los espaciadores retienen la "descarga" de medicina entre la persona y el inhalador de dosis medidas, de manera que ésta pueda inhalarla lentamente y de manera más completa.



Fig. 88: Uso de espaciador.

Como resultado, mayor cantidad de medicina llega a las vías aéreas.

A los pacientes que están bajo tratamiento con corticosteroides, ya sean inhalados u orales, se les debe de disminuir la ingesta de alimentos y bebidas erosivos (refrescos, caramelos) y con altas cantidades de glucosa.¹¹²

También se recomienda no administrar los corticosteroides antes de ir a la cama, se debe de realizar un enjuague vigoroso después de su aplicación y cepillarse los dientes con una técnica de cepillado adecuada.

CONCLUSIONES

- ☑ Los corticoides son fármacos antiinflamatorios y antialérgicos que pueden causar reacciones adversas en el organismo, al administrarse por tiempos prolongados y en dosis altas.
- ☑ Los efectos adversos generados por los corticoides son: alteraciones bucales, osteoporosis, diabetes, alteraciones cardiovasculares, miopatía, alteraciones oculares, alteraciones psicológicas, alteraciones en piel y mucosas, alergia.
- ☑ La mayoría de los efectos adversos que producen los corticoides, desaparecen al discontinuarse el tratamiento. Además, muchas de las reacciones se pueden prevenir con algunos medicamentos.
- ☑ Pacientes tratados con altas dosis de corticoides por periodos de tiempo prolongados presentan varios riesgos al ser tratados por un odontólogo. Dichos pacientes manifiestan una disminución en la resistencia a infecciones y mala cicatrización.
- ☑ Aunque se adopten precauciones y se trate al paciente de manera adecuada, el odontólogo debe permanecer siempre alerta y anticiparse a la posibilidad de una crisis adrenal aguda.
- ☑ Los pacientes que utilizan corticoides inhalados tienen mayor incidencia de generar caries, candidiasis y gingivitis que los pacientes sin tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Fig. 1: <http://webpages.ull.es/users/isccb12/ChromaffinCell/Primer.html>
<http://www.encolombia.com/medicina/materialdeconsulta/Suplemento26/Suplemento26Delosanatmistas.htm> [consulta: domingo 20 de septiembre del 2009]
<http://www.encolombia.com/medicina/materialdeconsulta/Tensiometro26-suprarrenales.htm>
- Fig. 2: <http://www.usrf.org/news/TRT/history.html>
- Fig. 3: http://www.hopkins-arthritis.org/physician-To-BAL-or-not-to-BAL_Rounds12.html
<http://www.endocrinesurgeon.co.uk/adrenals/The-History-of-the-Adrenal-Glands.html>
- Fig. 4: <http://grasasciencia.blogspot.com/2007/02/xxx-curso-de-especializacin-en-grasas.html>
- Fig. 5: <http://www.medicalarchives.jhmi.edu/papers/cushing.html>
- Fig. 6: <http://www.nndb.com/people/555/000129168/>
- Fig. 7: http://www.galeon.com/histoquim/HQSXX7_MONO.htm
<http://www.mayoclinic.org/rheumatology-rst>
<http://www.encolombia.com/academedicina/medicina23201comentariomineralo.htm>
- Fig. 8: <http://www.sdrf.org/sulzberger1.html>
Dermatol. peru. v.13 n.3 Lima sep./dic. 2003
- Fig. 9: http://www.invent.org/hall_of_fame/355.html
- Fig. 11: De Lara, G. **Corpus Anatomía Humana General**. Ed. Trillas, México 1997.
- Fig. 12: Moore, K. **Anatomía con orientación clínica**, 5° ed. Ed. Médica Panamericana, México 2007.
Ganong F. **Fisiología Médica**, 20° ed., Ed. Manual Moderno, México 2006.
- Fig. 13: Moore, P. **Embriología Clínica EL DESARROLLO DEL SER HUMANO**. Ed. ELSEVIER, 7° ed, spaña 2004.
- Fig. 14: Moore, P. **Embriología Clínica EL DESARROLLO DEL SER HUMANO**. Ed. ELSEVIER, 7° ed, España 2004.
- Druker R. **Fisiología Médica**, Ed. Manual Moderno, 2005 p 559.
- Fig. 15: Gartner L. **Texto y Atlas de Histología**, 2° ed, Ed. Mac Graw-Hill, México 2004.
- Fig. 16: <http://www.bioscripts.net/almacen/index.php?%2FEsquemas&image=Suprarrenal.jp>
Gartner L. , Hiatt J., **Texto Atlas de Histología**, Ed. McGraw-Hill Interamericana, 2° ed., México 2002.
- Fig. 17: Rang H., Dale M. **Farmacología**, 6° ed., Ed. El sevier, España 2008.
- ¹ Brunton L., Lazo J., Parker K. **Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica**. 11°ed., Ed. Mc Graw Hill. México 2007.
- Fig. 18: Katzung B. **Farmacología básica y clínica**. 10° ed., Ed. El Manual Moderno, México 2007.
- Fig. 19: Flórez, J. **Farmacología humana**. 2° ed.,Ed. Ediciones científicas y técnicas, México 1992.
Flórez J. **Farmacología Humana**. 2° ed., Ed. Ediciones científicas y técnicas. México 1992.
- Fig. 20: <http://www.medwave.cl/casos/pediatriaSanBorja/agosto2006/index.act>

Fig. 21: <http://www.medwave.cl/casos/pediatriaSanBorja/agosto2006/index.act>

Fig. 22: Rang H., Dale M. *Farmacología*, 6° ed., Ed. El sevier, España 2008.

Fig. 23: <http://med.unne.edu.ar/catedras/bioquimica/receptor/receptor6.htm>

Brunton L., Lazo J., Parker K. *Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica*. 11°ed., Ed. Mc Graw Hill. México 2007.

Fig. 24: <http://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Cortisol.png>

Fig. 25: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-7175200300030

Fig. 26: <http://www.robertexto.com/archivo13/estres.htm>

Fig. 27: <http://www.medwave.cl/casos/pediatriaSanBorja/agosto2006/index.act>

Floréz J. *Farmacología Humana*. 2° ed., Ed. Ediciones científicas y técnicas. México 1992.

Tabla 1: Guyton A. *Tratado de fisiología médica*. 9° ed., Ed. McGraw-Hill Interamericana, México 2000.

Fig. 28: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-507X2006000100014&script=sci_arttext

Fig. 29: <http://www.ohiohealth.com/body mayo.cfm>

Fig. 30: <http://med.unne.edu.ar/catedras/bioquimica/calcio/calciomet.htm>

Fig. 31: http://www.medscape.com/viewarticle/437182_5

Brunton L., Lazo J., Parker K. *Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica*. 11°ed., Ed. Mc Graw Hill. México 2007.

Fig. 32: Katzung B. *Farmacología básica y clínica*. 10° ed., Ed. El Manual Moderno, México 2007.

Waldemar G. *Tratado de Medicina Interna de Cecil*. 20 ed., Ed. Ciencias Médicas, México 1998

Fig. 33: <http://e-ciencia.com/recursos/glandulas-endocrinas-secretoras-de-esteroides.html>

Fig. 34: Rang H., Dale M. *Farmacología*, 6° ed., Ed. El sevier, España 2008.

Fig. 35: Katzung B. *Farmacología básica y clínica*. 10° ed., Ed. El Manual Moderno, México 2007.

Tabla 2: Katzung B. *Farmacología básica y clínica*. 10° ed., Ed. El Manual Moderno, México 2007.

Floréz J. *Farmacología Humana*. 2° ed., Ed. Ediciones científicas y técnicas. México 1992.

Fig. 36: <http://www.yavoymama.com/las-enfermedades-autoinmunes-parte-1-de-3/>

Fig. 37: http://www.zambon.es/areasterapeuticas/02dolor/WMU_site/WMU05_4.HTM

Fig. 38: <http://healthlibrary.epnet.com/GetContent.aspx>

Tabla 3: Flórez, J. *Farmacología humana*. 2° ed., Ed. Ediciones científicas y técnicas, México 1992.

Tabla 4: Goodman y Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 8° ed., Ed. Médica Panamaricana, México 1994.

Fig. 39: Flórez, J. *Farmacología humana*. 2° ed., Ed. Ediciones científicas y técnicas, México 1992.

Floréz J. *Farmacología Humana*. 2° ed., Ed. Ediciones científicas y técnicas. México 1992.

Corticoides: 60 años después, una asignatura pendiente. REv. Cienc. Salud. Bogotá (Colombia) 5(3): 68-69, septiembre- diciembre de 2007.

Fig. 40: Flórez, J. *Farmacología humana*. 2° ed., Ed. Ediciones científicas y técnicas, México 1992.

Tabla 5: Katzung B. *Farmacología básica y clínica*. 10° ed., Ed. El Manual Moderno, México 2007.

Fig. 41: Katzung B. *Farmacología básica y clínica*. 10° ed., Ed. El Manual Moderno, México 2007.

<http://www.elmedicointeractivo.com/farmacia/temas/tema11-12/farmaco7.htm>

Fig. 42: <http://www.mednet.cl/link.cgi/Medwave/Cursos/1789>

Fig. 43: <http://www.alergonorte.org/enfermedad10.php>

Fig. 44: <http://es.wikipedia.org/wiki/Prednisona>

<http://html.rincondelvago.com/corticoides.html> [consulta: viernes 17 de septiembre del 2009]

Fig. 45: <http://es.wikipedia.org/wiki/Prednisolona>

Fig. 46: <http://es.wikipedia.org/wiki/Betametasona>

Katzung B, **Basic & Clinical Pharmacology**, 9° ed., Ed. McGraw-Hill.

Fig. 47: <http://es.wikipedia.org/wiki/Dexametasona>

Hardy JR et al. (2001). «**A prospective survey of the use of dexamethasone on a palliative care unit**».

Journal of Palliative Medicine 15 (1): 3-8.

Bloom SL, Sheffield JS, McIntire DD, Leveno KJ (2001). «**Antenatal dexamethasone and decreased birth weight**». Obstet Gynecol 97 (4): 485-90.

Fig. 48: <http://es.wikipedia.org/wiki/Budesonida>

Fig. 49: <http://www.answers.com/topic/fludrocortisone#>

<http://html.rincondelvago.com/corticoides.html>[consulta: viernes 17 de septiembre del 2009]

Fig. 50: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-71752003000300

Tabla 6: <http://html.rincondelvago.com/corticoides.html>

Yagiela J., Neide E. **Pharmacology and therapeutics for dentistry**. 4° ed., Ed. Mosby. USA 1998.

Fig. 51: http://www.aidsmeds.com/articles/991_6673.shtml

Fig. 52: http://www.e-analgesia.com/pages/sus_pacientes-dolor-dental.php

Fig. 53: <http://www.colgate.com/app/Colgate/CommonProblems/TMJTemporomandibular>

Prieto I, Prieto-Fenech A, Bascones Martínez A. **Corticoesteroides y cirugía del tercer molar inferior**.

Revisión de la literatura. Av. Odontoestomatol 2005; 21-5: 251-258.

Fig. 54: <http://www.diariocorreo.com.ec/archivo/2007/05/07/%C2%BFque-es-el-asma>

Tabla 7: [//">https://dspace.gla.ac.uk/bitstream/1905/298/3/04Auld3_elective.pdf //](https://dspace.gla.ac.uk/bitstream/1905/298/3/04Auld3_elective.pdf)

Fig. 55: <http://www.americarx.com/products/14001.html>

Little J., Falace D. **Tratamiento odontológico del paciente bajo tratamiento médico**. 5° ed., Ed. Mosby, España 1998.

Tabla 8: Miller C, Little J, Falace D, **Supplemental corticosteroids for dental patients with adrenal insufficiency**. JADA 2005; 132: 1570 - 1578.

Fig. 56: <http://www.mtperu.com/>

Banks P: **The adreno-cortical response to oral surgery**. Br J Oral Surg 8:32-44, 1970

Miller CS, Dembo JB, Falace DA, et al: **Salivary cortisol response to dental treatment of varying stress**, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod 79: 436-441, 1995.

Fig. 57: http://dodontogral.com/odontologia_general/servicios_clinicos_dentales.htm

Yagiela J., Neide E. **Pharmacology and therapeutics for dentistry**. 4° ed., Ed. Mosby. USA 1998.

Little J, Falace D, *Tratamiento odontológico del paciente bajo tratamiento médico*, Ed. Mosby, 5° ed, España, 1998.

Tabla 9: Miller C, Little J, Falace D, *Supplemental corticosteroids for dental patients with adrenal insufficiency*. JADA 2005; 132: 1570 – 1578.

Fig. 58: <http://ocularis.es/blog/?p=189>

http://ocularis.es/wiki/index.php?title=Presi%C3%B3n_intraocular[consulta: viernes 17 de septiembre del 2009]

Rhee D. *Glaucoma, Drug-Induced*. eMedicine Ophthalmology, Mayo 18, 2009.

Kersey JP. *Glaucoma inducido por el uso de corticoesteroides*. Eye 2006 Apr;20(4):7407-16.

Fig. 59: <http://www.elglaucoma.com/tipos-de-angulos-en-glaucoma>

Vargas M. *Glaucoma secundario al uso de esteroides en niños*. Franja ocular 2001; 3(12): 14-20.

Rhee D. *Glaucoma, Drug-Induced*. eMedicine Ophthalmology, Mayo 18, 2009.

http://www.msd.es/publicaciones/mmerck_hogar/seccion_20/seccion_20_226.html[consulta: martes 25 de agosto del 2009]

Tabla 10: Giménez M. *Corticosteroides tópicos (II): tipos, indicaciones, efectos adversos*. Act. Dermatológ. 1997; 819: 573-582.

<http://www.uv.es/derma/semin/exampractic/examprac13/examprac13.htm>

<http://dermatalk.com/blogs/skin-disorders/the-risk-of-side-effects-from-topical-corticosteroids>

Giménez M. *Corticosteroides tópicos (II): tipos, indicaciones, efectos adversos*. Act. Dermatológ. 1997; 819: 573-582

Fig. 61: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Piel.png>

Azparren A. *Corticoesteroides tópicos*. BIT 9(2) Julio 2001.

Fig. 62: http://www.conganat.org/7congreso/trabajo.asp?id_trabajo=146&tipo=2

Cimarra M. *Esteroides tópicos y obstrucción nasal*. Reuniones anuales: Ponencias de la edición de 2001: cuarta ponencia.

Clark LD, Bauer W, Cobbs S. *Preliminary observations on mental disturbances occurring in patients under therapy with cortisone, and ACTH*. N Engl J Med 1952;246:205-16.

Soliday E, Grey S, Lande M. *Behavioral Effects of Corticosteroids in Steroid-sensitive Nephrotic Syndrome*. Pediatrics 1999, 104 (4): 1-4.

Téllez-Vargas J. *Trastornos neuropsiquiátricos inducidos por la terapia con corticoides*. Psiquiatría Biológica 3(8).

Warrington T, Bostwick M. *Psychiatric Adverse Effects of Corticosteroids*. Mayo Clin Proc October 2006; 81 (10):1361-1367.

Fig. 63: <http://www.taringa.net/salud-bienestar/2615445/Trastorno-Maniaco---Depresivo.html>

Gil L, Sarmiento M. *Psicosis inducida por esteroides*. Rev. Colomb Psiquiat. 2007 36(3):542-550.

Tabla 11: Gil M. *Psicosis inducida por esteroides*. Rev. Colomb. Psiquiat. 2007; 36(3): 542-549.

Cerulio M. *Corticosteroid-induced mania: Prepare for the unpredictable*. JFP June 2006; 5(6): 1-4.

Stuart F, Segal T, Keady S. **Adverse psychological effects of corticosteroids in children and adolescents.** Arch Dis Child 2005; 90: 500-506.

Fig. 64: <http://uioaldia.com/magazine/?p=416>

Téllez-Vargas J. **Trastornos neuropsiquiátricos inducidos por la terapia con corticoides.** Psiquiatría Biológica 3(8).

Stuart F, Segal T, Keady S. **Adverse psychological effects of corticosteroids in children and adolescents.** Arch Dis Child 2005; 90: 500-506.

Tabla 12: Téllez-Vargas J. **Trastornos neuropsiquiátricos inducidos por la terapia con corticoides.** Psiquiatría Biológica 3(8).

Stuart F, Segal T, Keady S. **Adverse psychological effects of corticosteroids in children and adolescents.** Arch Dis Child 2005; 90: 500-506.

Soliday E, Grey S, Lande M. **Behavioral Effects of Corticosteroids in Steroid-sensitive Nephrotic Syndrome.** Pediatrics 1999, 104 (4): 1-4.

Warrington T, Bostwick M. **Psychiatric Adverse Effects of Corticosteroids.** Mayo Clin Proc October 2006; 81 (10):1361-1367.

Warrington T, Bostwick M. **Psychiatric Adverse Effects of Corticosteroids.** Mayo Clin Proc October 2006; 81 (10):1361-1367.

Cerulio M. **Corticosteroid-induced mania: Prepare for the unpredictable.** JFP June 2006; 5(6): 1-4.

Fig. 65: http://www.usergioarboleda.edu.co/altus/pais_delirio.htm

Gil L, Sarmiento M. **Psicosis inducida por esteroides.** Rev. Colomb Psiquiat. 2007 36(3):542-550.

Fig. 66: http://4.bp.blogspot.com/_kYgcFmnTXmg/SZtdmBN/ansiedad.jpg

Téllez-Vargas J. **Trastornos neuropsiquiátricos inducidos por la terapia con corticoides.** Psiquiatría Biológica 3(8).

Brand P. **Inhaled corticosteroids reduce growth. Or do they?** Eur Respir J 2001; 17:287-294.

Fig. 67: <http://healthlibrary.epnet.com/GetContent.aspx?token>

Wohl M., Majzoub J. **Asthma, Steroids, and Growth.** NEJM October 2000 343(15): 1113-1114.

Allen B. **Effects of inhaled steroids on growth, bone metabolism, and adrenal function.** Adv Pediatr 2006; 53:101-10.

Fig. 68: http://webs.uvigo.es/mmegias/5-celulas/2-componentes_proteinas.php

Abreu G., González J. **Esteroides y crecimiento.** Rev Cub Aliment Nutr 1998; 12(1):40-5.

Patel L. **Crecimiento y enfermedades crónicas.** Ann Nestle [Esp] 2001; 65:131-138.

Fig. 69: <http://www.elsecretodelasalud.com/Enfermedad/Osteoporosis.html>

Hirayama T, Sabokbar A. **Effect of corticosteroids on human osteoclast formation and activity.** Journal of Endocrinology 2002; 175: 155-163.

Leonard M. **Glucocorticoid - Induced Osteoporosis in Children: Impact of the Underlying Disease.** Pediatrics 2007; 119(S2): s166-s174.

Fig. 70: http://www.doyma.es/revistas/ctl_servlet?_f=7014&articuloid=13140535

Compston J, Barlow D. **Glucocorticoid-induced osteoporosis guidelines for prevention and treatment**. Royal Collafe of physicians of London. December 2002.

Abreu G., González J. **Esteroides y crecimiento**. REv Cub Aliment Nutr 1998; 12(1):40-5.

Tabla 13: Leonard M. **Glucocorticoid – Induced Osteoporosis in Children: Impact of the Underlying Disease**. Pediatrics 2007; 119(S2): s166-s174.

Fig. 71: http://www.medilegis.com/BancoConocimiento/Tribuna1osteo_p18-25/osteo2.htm

Vestergaard P., Rejnmark I. **Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids**. Journal of Internal Medicine 2005; 257: 374-384.

Mazziotti G., Giustina A. **Glucocorticoid-induced osteoporosis: Clinical and Therapeutic Aspects**. Arq Bras Endocrinol Metab 2007; 51(8): 1404-1411.

kozai Y., Kawamata R. **Influence of prednisolone – induced osteoporosis on bone mass and bone quality of the mandibule in rats**. Dentomaxillofacial Radiology 2009; 38: 34-41.

Fig. 72: http://2.bp.blogspot.com/_nbApD65WD4/Si_r02_69gIp5lg/s320/diabetes_type2.jpg

http://es.wikipedia.org/wiki/Diabetes_mellitus

Dendukuri N., Blais L., LeLorier J. **Inhaled corticosteroids and the risk of diabetes among the elderly**. Clin Pharmacol; 54:59-64.

Fig. 73: <http://www.irishhealth.com/content/image/238/Image1.gif>

www.sertox.com.ar/es/info/fay/2007/hyperglycemia.

Clore J., Thurby-Hay L. **Glucocorticoid-induced hyperglycemia**. Endocrine Practice 2009; 15(5): 469-474.

Fig. 74: <http://www.diabetescaregroup.info/high-blood-sugar-hyperglycemia/>

http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol31_2_97/far12297.htm

Clore J., Thurby-Hay L. **Glucocorticoid-induced hyperglycemia**. Endocrine Practice 2009; 15(5): 469-474.

Fig. 75: http://www.daviddarling.info/encyclopedia/C/Cushings_syndrome.html

Fig. 76: http://www.utdol.com/online/content/image.do?imageKey=endo_pix/moon_fac.htm

<http://www.med.unne.edu.ar/catedras/bioquimica/pdf/guia-09.pdf>

Galofré J. **Manejo de los corticoides en la práctica clínica**. REV MED UNIV NAVARRA 2009; 53(1): 9-18

Fernández M., Godo J., Silva L. **Miopatía esteroidea**. Semin Fund Esp Reumatol 2008;9:201-206.

Fig.77: <http://www.anatomiahumana.ucv.cl/efi/modulo11.html>

Okita M., Yoshimura T., Nakano J. **Effects of corticosteroid on muscle fibers and intramuscular connective tissues in mice**. J Phys Ther Sci 1997; 9: 99-102.

Fig. 78: http://www.ehow.com/about_5408035_steroid-myopathy.html

Fernández M., Godo J., Silva L. **Miopatía esteroidea**. Semin Fund Esp Reumatol 2008;9:201-206.

Coomes E. **Corticosteroid myopathy**. Ann rheum Dis 1965; 24:465-471.

Fernández M., Godo J., Silva L. **Miopatía esteroidea**. Semin Fund Esp Reumatol 2008;9:201-206.

Varas C., García L., Maguire A. *Use of corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction*. Atherosclerosis 2007; 192: 376-383.

Tabla 14: Simon R., Moots R., Kendall M. *Corticosteroids: do they damage the cardiovascular system?*. Postgrad Med J 1994; 70:863-870.

Simon R., Moots R., Kendall M. *Corticosteroids: do they damage the cardiovascular system?*. Postgrad Med J 1994; 70:863-870.

Fig. 79: <http://www.anatomiahumana.ucv.cl/efi/modulo11.html>

Sholter D., Armstrong P. *Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system*. Can J Cardiol 2000; 16(4): 505-510.

Fig. 80: <http://diabetesaldia.info/articulo.php?id=377>

Sholter D., Armstrong P. *Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system*. Can J Cardiol 2000; 16(4): 505-510.

Fig. 81: <http://www.svnpar.com/articulos.php?ref=29>

Erdmann S., Abuzabra F. Merk H. *Anaphylaxis induced by glucocorticoids*. JABFP 2005; 18(2): 143-145.

Fig. 82: <http://www.juntadeandalucia.es/averroes/~29701428/salud/alergia.htm>

Venturini M., Lobera T., Pozo M. *Immediate hypersensitivity to corticosteroids*. J Investing Allergol Clin Immunol 2006; 16(1): 51-56.

Sirvent A., Fernández J., Enríquez J. *Reacción de hipersensibilidad por corticoides sistémicos en una paciente con hemodiálisis*. Nefrología 2006; 26(1): 128-131.

Aubym V. *Corticosteroids allergy*. Auckland Allergy Clinic

Fig. 83: http://www.teknon.es/consultorio/lopezgil/dermatitis_atopica.htm

Abdurhman S. *Allergy to prednisone*. Annals of Saudi Medicine 1996; 16(1):79-80.

Fig. 84: <http://www.herbalgranny.com/tag/herbal-cure/page/2/>

Gazca A, Ortega M, Del río B, Sienna JJJL. *Fisiopatología del asma*. Rev Alergia 1998; 4:92-7.

Note W. *Microbiología odontológica con nociones básicas de microbiología e inmunología*. Ed. Interamericana, 3ªed., México 1985.

Hernández. C., Del Río BE., Fragoso R. *Efecto de la terapia con salmeterol y salmeterol con beclometasona inhalados sobre el volumen del flujo salival y la cantidad de IgA secretora en pacientes con asma crónica moderada persistente*. DIVISIÓN DE ESTUDIOS DH POSGRADO 2002; 6(23-24):32-39.

Mehta A., Simon P. *Bronchial Asthma and Dental Caries Risk: Results form a Case Control Study*. The Journal of Contemporary Dental Practice 2009; 10(4): 1-8.

Sexto N. *Salud bucal en pacientes asmáticos*. MediSur 2003; 1 -1:23- 27.

Khalilzadeh S, Salamzadeh J. *Dental Caries-Associated Microorganisms in Asthmatic Children*. Tanaffos 2007; 6 (4), 42-46.

Steinbacher DM., Glick M. ***The Dental Patient with Asthma. An update and oral health considerations.*** J Am Dent Assoc. 2001;132(9):1229-39

Mehta A., Simon P. ***Bronchial Asthma and Dental Caries Risk: Results form a Case Control Study.*** The Journal of Contemporary Dental Practice 2009; 10(4): 1-8.

Fig. 85: <http://www.stdsandyou.com/yeastinfection/Yeast-infection-candida-thrush-symptoms.html>

González M., Scully C. ***Vesiculo-erosive Oral Mucosal Disease – Management with Topical Corticosteroids: (2) Protocols, Monitoring of Effects and Adverse Reactions, and the Future.*** J Dent Rest 2005;84(4):302-308.

González M., Scully C. ***Vesiculo-erosive Oral Mucosal Disease – Management with Topical Corticosteroids: (2) Protocols, Monitoring of Effects and Adverse Reactions, and the Future.*** J Dent Rest 2005;84(4):302-308.

Rachelefsky G., Liao Y. ***Impact of inhaled corticosteroid-induced oropharyngeal adverse events: results form a meta-analysis.*** ANNALS OF ALLERGY, ASTHMA AND IMMUNOLOGY 2007; 98: 225-238.

Fig. 86: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=56448>

Villora C. ***Efectos a nivel dentario en niños asmáticos con uso continuo de corticosteroides inhalados o tomados – revisión de la literatura.*** Acta odontológica venezolana 2007; 45 – 1: 22-24.

Fig. 87: <http://www.aquafreshscienceacademy.com/oral-health/gingival-health/gingivitis-overview.html>

Shashikiran N., Reddy V. ***Effect of antiasthmatic medication on dental disease: Dental caries and periodontal disease.*** J Indian Soc Pedod Prev Dent 2007: 65- 68.

Sivasithamparam K., Young WG., Jirattanasopa V. ***Dental erosion in asthma: A case –control study from south east Queensland.*** Australian Dental Journal 2002; 47(4): 298-303.

Shashikiran N., Reddy V. ***Effect of antiasthmatic medication on dental disease: Dental caries and periodontal disease.*** J Indian Soc Pedod Prev Dent 2007: 65- 68.

Fig. 88: <http://lomalindahealth.org/health-library/cirugias-y-procesos/34/100203.htm>

Sivasithamparam K., Young WG., Jirattanasopa V. ***Dental erosion in asthma: A case –control study from south east Queensland.*** Australian Dental Journal 2002; 47(4): 298-303.