



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**CONTROVERSIA DEL MANEJO DE
CORTICOESTEROIDES EN CIRUGÍA DE TERCER
MOLAR.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

VLADIMIR JAFET FLORES MEDINA

TUTOR: C.D. JORGE GUILLERMO ZARZA CADENA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

A mi madre por el esfuerzo, desvelo y empeño que mostro toda la vida a mi lado, porque por ningún motivo me dio la espalda te amo y que dios te bendiga. Gracias mamá, Gracias Rosa Martha

A mi padre por su apoyo incondicional, sus ganas de luchar y por animarme a seguir adelante a pesar de los tropiezos, te amo y que dios te bendiga. Gracias papá, Gracias Ignacio

A mi hermana por sus consejos, sus palabras sabias que siempre me acompañaron y me seguirán acompañando toda la vida te amo y que dios te bendiga. Gracias hermanita, Gracias Ana Sofía

A mi novia, mi compañera, mi pareja que siempre me acompañó en este triunfo q como mío es de todos nosotros y que seguirá a mi lado porque formamos una nueva familia te amo y que dios nos bendiga. Gracias Tisbe

A mi abuelita que aunque presente físicamente no estuvo, si moral y si en mi corazón y porque no esto también va por ti Machofis te amamos donde quiera que estés y adivina si soy dentista.

Al doctor Guillermo Zarza que me apoyo en todo y que gracias a él este trabajo se pudo realizar, Gracias Doctor

A la doctora Rocío Fernández que me enseñó a operar, me inculco el gusto de la cirugía y a ser cuidadoso en la clínica Gracias Doctora

A los pacientes que sin ellos simplemente no estaría aquí y que gracias a su cooperación esto pudo completarse, a todos aquellos que me dejaron practicar lo aprendido en ellos y muchas gracias por su confianza que depositaron en mi, espero no haberlos defraudado. Gracias pacientes

Por último pero más importante gracias Dios mío que me ayudaste en este camino empedrado, que tomaste mi mano y me guiaste, que me diste luz cuando más la necesitaba y que si no fuera por ti esto simplemente no sería posible, Gracias Dios, Gracias Dios Mío.

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN.....	5
1.1.- RIÑÓN (GENERALIDADES).....	8
1.2.- GLÁNDULAS SUPRARRENALES.....	9
2.- CORTICOSTEROIDES NATURALES.....	9
2.1. TIPOS Y LUGAR DE PRODUCCIÓN.....	10
2.1.1. MINERALCORTICOIDES: ALDOSTERONA Y CORTICOSTERON.....	10
2.1.2. GLUCOCORTICOIDES: CORTISOL (HIDROCORTISONA), CORTISONA.....	10
2.2. BIOSÍNTESIS DE LOS CORTICOSEROIDES NATURALES Y MECANISMOS QUE REGULAN LA BIOSÍNTESIS Y LIBERACIÓN DE LOS ESTEROIDES.....	10
3.- CORTICOSTEROIDES SEMISINTÉTICOS.....	13
4.- MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS CORTICOSTEROIDES.....	13
5.-FARMACOCINÉTICA.....	15
6.- EFECTOS FARMACOLÓGICOS.....	16
6.1.-EFECTOS METABÓLICOS.....	18
6.2.-EFECTO ANTIINFLAMATORIO Y RESPUESTA INMUNOLÓGICA.....	20
6.2.1.- INFLAMACIÓN.....	21
6.3.- EFECTO ANTIALÉRGICO.....	26
6.4.- APARATO CARDIOVASCULAR.....	26

6.5.- ACCIONES SOBRE LA FUNCIÓN MUSCULAR, EL SISTEMA ÓSEO, PIEL Y TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS.....	27
6.6.- ACCIONES SOBRE LA HEMATOPOYESIS Y LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS.....	28
6.7.- ELEMENTOS FORMES DE LA SANGRE.....	29
7.- TOXICIDAD Y EFECTOS COLATERALES INDESEABLES DE LOS GLUCOCORTICOIDES.....	31
8.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.....	34
9.- PRECAUCIONES, CONTRAINDICACIONES Y RECOMENDACIONES PARA EL PACIENTE.....	43
10.- USOS CLÍNICOS DE LOS ESTEROIDES.....	46
10.1 ENFERMEDADES HORMONALES COMO TERAPÉUTICA SUSTITUTIVA.....	46
10.2. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO EN ENFERMEDADES NO HORMONALES.....	46
10.3 PRINCIPIOS DE UTILIZACIÓN DE GLUCOCORTICOIDES.....	49
10.4 CIRUGÍA DE TERCER MOLAR.....	50
11.- ESTUDIO EN PACIENTE.....	52
12.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	52
13.-RESULTADOS.....	52
14.- CONCLUSIONES.....	54
15.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55

INTRODUCCIÓN

Los corticoesteroides se encuentran en la actualidad dentro de los medicamentos de mayor uso para muchas enfermedades. Debido a su capacidad para ejercer efectos sobre casi todos los sistemas y a la diversidad de sus acciones.

Los efectos adversos graves que pueden observarse durante una terapia prolongada con corticoesteroides o por la supresión de la misma, los convierte en medicamentos de sumo cuidado y de consideración cuidadosa en cuanto a los riesgos y beneficios relativos en cada paciente. Sin embargo, sus efectos secundarios también han llegado a crear cierto temor en cuanto a su uso en pacientes, aún cuando en muchos casos la terapia no presenta efectos colaterales.

Los glucocorticoides son potentes supresores de la inflamación, ya que pueden evitar o suprimir la inflamación en respuesta a múltiples fenómenos, entre ellos, estímulos radiantes, mecánicos, químicos. Infecciosos e inmunitarios. Aunque el uso de glucocorticoides como antiinflamatorios no ataca la causa fundamental de la enfermedad, la supresión de la inflamación posee enorme utilidad clínica. Así mismo los glucocorticoides son inmensamente útiles para tratar enfermedades que se originan de reacciones inmunitarias indeseables, incluyendo padecimientos que sobrevienen de modo predominante por inmunidad humoral.

Los corticoides, desde hace décadas, son masivamente empleados por los más diversos especialistas ya que son altamente eficaces y producen beneficios bien conocidos en numerosas situaciones clínicas. Sin embargo muchos de los usos de los corticoides son empíricos, sin que se haya estudiado su mecanismo de acción, la dosis eficaz, o su eficacia clínica. En ocasiones se ha comprobado, mediante ensayos clínicos, que el fármaco

carecía de la eficacia que originalmente se le atribuía en el tratamiento de enfermedades en las que se han empleado de forma habitual. Este hecho tiene notable importancia dados los abundantes y graves efectos secundarios que produce la corticoterapia y que, por otro lado, muchas veces no se tiene en cuenta.

JUSTIFICACIÓN

El trabajo aquí presentado se realizó debido al temor que existe con el manejo de los corticoesteroides como desinflamantes postquirúrgicos en la cirugía de tercer molar, a través de estos años se han realizado trabajos al respecto pero todos llegan al mismo punto, se pueden utilizar bajo reservas, trataremos de observar en que pacientes funcionará la terapia y en que pacientes simplemente no tendrá efecto. Se realizará bajo la conciencia de que los corticoesteroides no deben utilizarse de forma desmedida ni mucho menos de forma indiscriminada.

Los corticoesteroides son un auxiliar en la terapia de la inflamación posquirúrgica y podríamos utilizarla conscientemente en pacientes que no estuvieran comprometidos sistémicamente.

RIÑÓN

Anatomía y fisiopatología del riñón

El riñón humano es un órgano complejo cuya función consiste en filtrar los productos residuales de la sangre y producir orina. Los dos riñones desempeñan además otras funciones vitales, como el mantenimiento de la homeostasia y la regulación de la presión arterial, la presión osmótica y el equilibrio acido-básico. Los riñones reciben el 25 % del gasto cardíaco total, lo que supone una exposición potencial a las toxinas endógenas y exógenas. Los riñones se sitúan a ambos lados de la columna vertebral en la parte inferior de la espalda. Cada uno de ellos pesa unos 150 g y tiene aproximadamente el tamaño de una naranja. El riñón consta de tres capas: la corteza (capa exterior), la médula y la pelvis renal. La sangre fluye a la corteza y la médula a través de la arteria renal, que se ramifica en arterias cada vez más pequeñas. Cada una de las arterias termina en una unidad de filtración sanguínea denominada nefrona. Un riñón sano contiene aproximadamente 1.200.000 nefronas, estratégicamente situadas dentro de la corteza y la médula. (1)

Una nefrona está formada por el glomérulo (un grupo de vasos sanguíneos muy finos), rodeado por la cápsula de Bowman (una membrana de dos capas), que desemboca en un túbulo contorneado.

Alrededor del 99 % del agua y los nutrientes esenciales filtrados son reabsorbidos por las células tubulares y pasan a los capilares que rodean el túbulo contorneado. La sangre sin filtrar que permanece en el glomérulo, fluye también a los capilares y vuelve al corazón a través de la vena renal.

Las funciones básicas del riñón son:

Excretar los desechos mediante la orina.

Regular la homeostasis del cuerpo.

Secretar hormonas: la eritropoyetina, la renina y la vitamina D

Regular el volumen de los fluidos extracelulares.

Regular la producción de la orina.

Participa en la reabsorción de los electrolitos. (1)

GLÁNDULAS SUPRARRENALES

Cada glándula suprarrenal se localiza inmediatamente por encima del riñón ipsilateral y su peso conjunto es de 6 a 10 g. cada glándula está formada por dos entidades funcionales distintas. La zona externa o corteza, representa el 80 al 90% del peso. Deriva de tejido mesentérico y es la fuente de las hormonas corticoesteroides. La zona interna o medula representa del 10 al 20% restante.

Se ha observado que las glándulas son imprescindibles para la vida. Sus secreciones desempeñan una amplia variedad de funciones fisiológicas, como regulación de la glucosa sanguínea, recambio proteico, metabolismo de la grasa, equilibrio de sodio, potasio y calcio, modulación de la respuesta tisular ante lesiones infecciosas y sobre todo supervivencia ante el estrés. (2)

CORTICOSTEROIDES NATURALES

Los esteroides de origen suprarrenal son sintetizados a partir del colesterol. Existen tres vías independientes que generan mineralcorticoides (aldosterona), glucocorticoides (cortisol) y hormonas sexuales (testosterona). (3)

TIPOS Y LUGAR DE PRODUCCIÓN

La corteza suprarrenal está formada histológicamente por tres partes, de afuera hacia adentro:

- a) La zona glomerular: constituida por cordones celulares plegados y replegados sobre sí mismos, aparentando glomérulos. Estos a su vez generan mineralocorticoides
- b) La zona fasciculada: en la que los cordones celulares continúan en forma rectilínea separados unos de otros por los vasos sanguíneos, dispuestos en forma radiada. Estos dan lugar a los glucocorticoides.
- c) La zona reticular: donde los cordones celulares forman un retículo sobre cuyas mallas se disponen los capilares sanguíneos. Los cuales dan pie a las hormonas sexuales. (4)

MINERALOCORTICOIDES: ALDOSTERONA Y CORTICOSTERONA

El mineralocorticoide, aldosterona, es vital para mantener el volumen del líquido extracelular y los niveles normales de potasio (4)

GLUCOCORTICOIDES: CORTISOL

El glucocorticoide, cortisol, que posee acciones fundamentales sobre el metabolismo hidrocarbonado y protéico y en la adaptación al estrés. (4)

BIOSÍNTESIS DE LOS CORTICOSTEROIDES NATURALES

La liberación del cortisol se rige por un patrón llamado eje hipotálamo-hipófisis anterior-corteza suprarrenal. El estimulador inmediato más importante de la secreción de cortisol es la adrenocorticotropina (ACTH) de la hipófisis anterior. El estimulador inmediato más importante de la secreción de ACTH es el neuropéptido hipotalámico hormona liberadora de

corticotropina (CRH). Por lo tanto, existe un eje hipotalámico-hipofisiario-suprarrenal (HPA).

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

Hay tres niveles característicos de regulación del eje referido: ritmo diurno de la esteroidogénesis basal, retroacción negativa por glucocorticoides suprarrenales e incrementos notorios de la esteroidogénesis en respuesta al estrés.

Los estímulos como la inflamación, dolor, infección, y hasta estrés mental conducen a activación del eje HPA. Estos estímulos causan excitación del hipotálamo que responde liberando CRH. La CRH actúa luego en la pituitaria anterior para inducir la síntesis y liberación de la enzima adrenocorticotrópica. La ACTH estimula la liberación de los glucocorticoides por la corteza adrenal.

El neuropéptido arginina vasopresina (AVP) estimula también la secreción de ACTH y por tanto, de cortisol en ciertas situaciones, y el cortisol reduce por retroalimentación negativa la liberación de AVP.

La CRH es un péptido de 41 aminoácidos sintetizado a partir de una prepro-CRH. Además de esta función endocrina, y quizá relacionada funcionalmente con ella, la CRH ejerce otras acciones sobre el sistema nervioso central, como estimulación de la actividad del sistema nervioso simpático, aceleración de los reflejos motores, mejora en la atención y la función cognoscitiva, disminución de la fiebre y del apetito, supresión de la función

reproductora y de la actividad sexual, supresión de la liberación de la hormona del crecimiento y alteraciones del comportamiento.

La ACTH es un péptido de 39 aminoácidos que estimulan la síntesis y la liberación inmediata de cortisol. La ACTH modifica también la morfología de la célula corticosuprarrenal al actuar sobre su citoesqueleto y poner las vacuolas del colesterol en contacto con las mitocondrias. La estimulación continua por ACTH provoca hiperplasia de la corteza suprarrenal. (4)

Patrones de secreción de cortisol

El cortisol se segrega en pulsos, siguiendo un patrón diurno. Los picos de secreción de cortisol son inducidos por pulsos de ACTH, causados a su vez por la liberación pulsátil de CRH. Estos pulsos originan un patrón circadiano de cortisol. Los niveles plasmáticos máximos de ACTH y cortisol se alcanzan unas 2 horas antes de despertar, entre las 4 y las 6 a.m.; el nivel mínimo de ACTH y cortisol se alcanza justo antes de dormir. El pico matutino de cortisol representa el 50% de la secreción total diaria. La duración de este pico suele variar si se modifica sistemáticamente el sueño-vigilia. El ritmo circadiano es intrínseco y se genera en el hipotálamo, probablemente en el núcleo supraquiasmático. La pérdida de conciencia y la exposición constante a la luz o a la oscuridad también amortiguan el ritmo circadiano.

El cortisol es necesario para la supervivencia del organismo sometido a un estrés. En presencia de infección severa, trauma, quemadura, enfermedad o cirugía, hay un aumento en la producción de cortisol de hasta seis veces el nivel normal. El dolor intenso y el ejercicio prolongado también inducen liberación de cortisol, mientras que la situación de analgesia inducida por las endorfinas bloquea la respuesta del cortisol y los efectos supresores de la retroalimentación negativa. (5)

CORTICOSTEROIDES SEMISINTÉTICOS

Los corticoides sintéticos, es decir los medicamentos, tienen las mismas acciones que los glucocorticoides naturales, y son fármacos importantes para el tratamiento de afecciones inflamatorias y alérgicas, incluyendo a muchas enfermedades reumáticas. No obstante su gran utilidad, tienen ciertos efectos secundarios, especialmente si se utilizan a dosis altas y durante períodos de tiempo prolongados. Las modificaciones de su estructura química han dado origen a una gran variedad de corticoides sintéticos con características farmacológicas diferentes que pueden ser administrados por diferentes vías.

Se dispone de una gran variedad de preparados esteroideos. Como queda dicho, la sustitución fisiológica se realiza con hidrocortisona o cortisol. El preparado comercial es Hidroaltesona® o Actocortina®. Tanto la metilprednisolona (Urbason®, SoluModerin®), que tiene actividad biológica, como la prednisona (Dacortin®). La dexametasona (Fortecortin®, Alin Depot®) es metabolizada por 11 β HSD2, pero también puede ser reducida por 11 β HSD1. Dado que la actividad de 11 β HSD es variable, es preferible emplear hidrocortisona en lugar de acetato de cortisona. (3)

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS CORTICOSTEROIDES

El receptor de glucocorticoide es una proteína citoplasmática de 777 aminoácidos con tres dominios funcionales y varios subdominios. (1)

En casi todos los efectos del cortisol intervienen mecanismos de transcripción. El cortisol entra en las células diana por difusión facilitada y se liga a un receptor tipo 1 o tipo 2 en el citoplasma y/o en el núcleo. El complejo cortisol-receptor debe sufrir un proceso de activación antes de poder ligarse a una molécula de ADN determinada. La acción hormonal es

directamente proporcional al grado de unión al ADN, y la respuesta final es el aumento o la disminución de la transcripción de ácidos ribonucleicos mensajeros (ARNm) específicos. Aunque otros esteroides pueden unirse a un receptor de cortisol y los relectores de otros esteroides pueden unirse a una zona similar de la misma molécula de ADN, para inducir la acción del cortisol es necesaria la combinación específica de cortisol, uno de sus receptores y una molécula de ADN con capacidad de respuesta.

Los mecanismos a través de los cuales el cortisol suprime las respuestas se ponen de manifiesto en los siguientes ejemplos:

1. El cortisol induce una fosfoproteína denominada lipocortina que inhibe la enzima fosfolipasa A^2 . Esta enzima genera ácido araquidónico. Dado que este último sirve como precursor para la síntesis de prostaglandinas y compuestos relacionados, disminuye la producción de estos mediadores de la inflamación.
2. El cortisol disminuye la producción de interleucina-1 al reprimir la expresión del gen de esta linfocina. De este modo, el cortisol puede bloquear toda la cascada de la inmunidad mediada por células, así como la generación de fiebre.
3. El cortisol estabiliza los lisosomas y, por tanto, reduce la liberación de enzimas capaces de degradar cuerpos extraños.
4. El cortisol bloquea el reclutamiento de neutrófilos al inhibir su capacidad para ligar péptidos quimiotácticos. La hormona altera además la capacidad fagocítica y antibacteriana de los neutrófilos.
5. El cortisol disminuye la proliferación de los fibroblastos y su capacidad para sintetizar y depositar fibrillas titulares, evitando así la encapsulación de los invasores. (5)

En este punto es evidente una paradoja. Por una parte, es fundamental el aumento de secreción de cortisol para la supervivencia de individuos

gravemente lesionados, traumatizados o infectados, debido a sus acciones metabólicas. Por otra parte, muchos de los mecanismos de defensa tisular inducidos en esas situaciones son inhibidos por los niveles elevados de cortisol.

FARMACOCINÉTICA

La hidrocortisona y muchos congéneres, incluso los análogos sintéticos, son eficaces cuando se administran por vía oral. La mayoría de los corticosteroides usados sistémicamente son los compuestos hidroxilados (alcoholes). Son relativamente insolubles en agua y la sal sódica del éster fosfato o succinato se usa generalmente para proveer formas hidrosolubles para inyecciones o soluciones. Estos ésteres se hidrolizan fácilmente en el organismo. (6)

Algunos ésteres hidrosolubles de la hidrocortisona y sus congéneres sintéticos se administran por vía intravenosa para alcanzar con rapidez cifras altas del medicamento en los líquidos corporales. Se obtienen efectos más prolongados mediante inyección por vía intramuscular de suspensiones de hidrocortisona, así como de sus congéneres y sus ésteres. Cambios menores de la estructura química pueden alterar mucho la velocidad de absorción, el tiempo de inicio de la acción y la duración del efecto. (2,6)

Los glucocorticoides también se absorben a la circulación sistémica desde sitios de administración local, como espacios sinoviales, saco conjuntival, piel y vías respiratorias. Cuando la administración es prolongada, o bien el sitio de aplicación se cubre con un vendaje oclusivo, o cuando hay áreas grandes de la piel afectadas, la absorción puede bastar para originar efectos sistémicos, incluso supresión del eje hipotálamico-hipofisiario-suprarrenal. (4)

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 corticosteroide 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 proteína de unión a corticosteroide (CGB, también denominada transcortina) y la albúmina. La CGB es una globulina alfa secretada por el hígado, que tiene afinidad alta por los esteroides, pero capacidad total relativamente baja de unión, en tanto que la albúmina, también producida en el hígado, posee afinidad reducida pero capacidad de unión relativamente grande. A concentraciones normales o bajas de corticosteroides, la mayor parte de la hormona está unida a proteína. 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 CGB. Esta última tiene afinidad relativamente alta por el cortisol y casi todos sus congéneres sintéticos, y afinidad baja por la aldosterona y los metabolitos esteroides conjugados con glucorónido; de ese modo se encuentran porcentajes más grandes de estos últimos esteroides en la forma libre. (4) Todos los esteroides suprarrenocorticales y sus congéneres sintéticos con actividad biológica sufren inactivación principalmente en el hígado. Los ésteres y glucorónidos sulfato resultantes forman derivados hidrosolubles, y son las formas predominantes que se excretan en la orina. En seres humanos, ni la excreción biliar ni la fecal poseen importancia cuantitativa. (4)

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS

Sus efectos diversos incluyen: alteraciones del metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos; conservación del equilibrio de líquidos y electrolitos, y preservación de la función normal de los sistemas cardiovascular e inmunitario, riñones, músculo estriado, así como los

sistemas endócrino y nervioso. Además, por mecanismos que no se entienden por completo, los corticosteroides permiten al organismo resistir circunstancias que generan estrés, como estímulos nocivos y cambios ambientales. Los corticoides también tienen efecto a nivel de la absorción y excreción de calcio, produciendo una disminución de las reservas de calcio en el organismo.

Los corticosteroides se agrupan según sus potencias relativas de retener Na^+ , acciones sobre el metabolismo de hidratos de carbono (es decir, deposición de glucógeno en hígado y glucogénesis) y efectos antiinflamatorios. En el siguiente cuadro se listan los estimados de las potencias de esteroides representativos en esas acciones.

Potencias relativas y dosis equivalentes de corticosteroides representativos

Compuesto	Potencia antiinflamatoria	Potencia para retener Na^+	Duración de acción*	Dosis equivalente fmg
Cortisol	1	1	B	20
Cortisona	0.8	0.8	B	25
Fludrocortisona	10	125	I	
Prednisona	4	0.8	I	5
Prednisolona	4	0.8	I	5
6a-metilprednisolona	5	0.5	I	4
Triamcinolona	5	0	I	4
Betametasona	25	0	P	0.75
Dexametasona	25	0	P	0.75

* **B, breve** (es decir, vida media biológica de 8 a 12 h); **I, intermedia** (esto es, vida media biológica de 12 a 36 h); **P, prolongada** (o sea, vida media biológica de 36 a 72 h).

Las bases farmacológicas de la terapéutica, 2003

EFFECTOS METABÓLICOS

El efecto más importante del cortisol es estimular la conversión de proteínas en glucosa y el almacenamiento de la glucosa en forma de glucógeno; de ahí la denominación glucocorticoide. El receptor tipo 2 o glucocorticoide (RG) interviene en estas acciones. Estimula todas las fases del proceso: movilización de proteínas a partir del músculo, entrada de los aminoácidos liberados en la vía gluconeogénica hepática, conversión de piruvato en glucógeno y eliminación del amonio liberado por el metabolismo de los aminoácido precursores. El cortisol aumenta la actividad de las enzimas implicadas en cada uno de estos pasos. En algunos casos, la hormona "permite" la inducción de la enzima por el sustrato; en otros, el cortisol aumenta directamente la transcripción del gen de la enzima diana. Estos efectos de los glucocorticoides sobre el metabolismo intermediario pueden considerarse como protectores de los tejidos dependientes de glucosa (cerebro y corazón) contra la inanición. (2,5)

La presencia de cortisol es indispensable para mantener los niveles plasmáticos de glucosa y para la supervivencia durante el ayuno prolongado. Sin la hormona puede producirse la muerte por hipoglucemia, una vez consumidos los depósitos de glucógeno. Sin embargo, durante el ayuno se produce sólo un leve aumento de la secreción de cortisol; por tanto, niveles habituales de la hormona pueden movilizar eficazmente los aminoácidos y promover la gluconeogénesis. Por otro lado, los niveles plasmáticos de cortisol aumentan con rapidez en respuesta a la hipoglucemia aguda. En

este caso, el cortisol amplifica las acciones glucogenolíticas del glucagón y la adrenalina y actúa de forma sinérgica con estas hormonas para recuperar los depósitos hepáticos de glucógeno. (6) En consonancia con su función preventiva de la hipoglucemia, el cortisol es un potente antagonista de la insulina. El cortisol inhibe la captación estimulada por la insulina de glucosa en el músculo y el tejido adiposo y bloquea el efecto supresor de la insulina sobre la producción hepática de aquélla. La interacción entre el cortisol y la insulina es compleja. Ambas hormonas favorecen el almacenamiento hepático de glucógeno al aumentar la actividad glucógeno sintetasa. Sin embargo, sus efectos sobre la expresión de los genes de la enzima gluconeogénica, fosfoenolpiruvato carboxinasa, y de la enzima liberadora de glucosa, glucosa 6-fosfatasa, son opuestos. Por tanto, el cortisol favorece la liberación hepática de glucosa, mientras que la insulina la inhibe. El resultado neto del exceso de cortisol es una elevación de la concentración plasmática de glucosa y un aumento compensador de los niveles plasmáticos de insulina. Si el aumento de insulina es insuficiente, puede desarrollarse diabetes mellitus o agravarse si ya existía. (2,5) El cortisol representa también un complejo papel en el metabolismo de las grasas. La presencia de cortisol "permite" la movilización máxima de las grasas por la hormona de crecimiento, la adrenalina y otros factores lipolíticos durante el ayuno. Sin embargo, el cortisol aumenta también mucho el apetito y estimula la lipogénesis en ciertos depósitos del tejido adiposo. Por tanto, en el síndrome de Cushing el exceso de cortisol provoca acumulo de grasa, hay aumento de ésta última en la parte posterior del cuello ("giba de búfalo"), la cara ("facies de luna"), y el área supraventricular, junto con pérdida de grasa en las extremidades. (2,5)

Así pues, el cortisol es una hormona catabólica, antianabólica y diabetógena. En situaciones de estrés, el cortisol acentúa la hiperglucemia producida por

otras hormonas y acelera fuertemente la pérdida de proteínas corporales. Estas acciones se amplifican si existe una deficiencia simultánea de secreción de insulina.

EFEECTO ANTINFLAMATORIO Y RESPUESTA INMUNOLOGICA

Las propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras de los glucocorticoides los convierten en agentes terapéuticos invaluable en numerosas enfermedades, aunque éstos no ataquen la causa fundamental de la enfermedad.

El cortisol influye mucho sobre la compleja serie de reacciones inducidas por traumatismos titulares, irritantes químicos, proteínas extrañas e infecciones. El efecto más importante es la inhibición de pasos cruciales de la respuesta tisular ante una lesión. (7,8)

Los glucocorticoides tienen influencia sobre el tráfico de leucocitos circulantes y las células inmunes accesorias. Los glucocorticoides suprimen la activación inmunológica de estas células, inhiben la producción de citoquinas y otros mediadores de la inflamación, y producen resistencia a las citoquinas. Los glucocorticoides afectan preferiblemente ciertos grupos de linfocitos T; suprimen la función de linfocitos Th del tipo 1 y estimulan la apoptosis de eosinófilos y ciertos grupos de células T. Éstos también inhiben la expresión de moléculas de adhesión y de sus correspondientes receptores y potencian la reacción de fase aguda. Todos estos efectos dependen de alteraciones a nivel de transcripción en los genes susceptibles a glucocorticoides o cambios en la estabilidad del RNA mensajero de numerosas proteínas inflamatorias. Por ejemplo, los glucocorticoides suprimen la producción de interleucina-6 y de interleucina-1p mediante la disminución de la velocidad de transcripción de los genes de estas interleucinas y la estabilidad del RNA mensajero. La supresión de los genes de la fosfolipasa

Aa, la ciclooxigenasa 2, y la óxido nítrico sintasa 2, por los glucocorticoides, disminuyen la producción de prostanoídes, factor activador de plaquetas, y óxido nítrico- tres moléculas claves en la respuesta inflamatoria. (7,8)

Las consecuencias clínicas de la administración de cortisol son dificultar la capacidad inmediata de los tejidos para eliminar sustancias e invasores nocivos o de aislarlos del resto del organismo. Por tanto, el tratamiento a largo plazo con dosis farmacológicas de cualquier glucocorticoide aumenta la susceptibilidad a infecciones oportunistas, permite su diseminación y las enmascara. También puede alterarse la cicatrización de las heridas.

Los glucocorticoides disminuyen o previenen la respuesta de los tejidos a los procesos inflamatorios, por lo que reducen el desarrollo de los síntomas de inflamación sin afectar la causa subyacente. Estos fármacos inhiben la acumulación de células inflamatorias, incluyendo macrófagos y leucocitos. También inhiben la fagocitosis, la liberación de enzima lisosomal, y la síntesis y/o liberación de los mediadores químicos de la inflamación.

Los glucocorticoides son inmensamente útiles para tratar enfermedades que se originan de reacciones inmunitarias indeseables. Estas enfermedades varían desde padecimientos que sobrevienen de modo predominante por inmunidad humoral, como urticaria, hasta los mediados por mecanismos inmunitarios celulares, como rechazo de trasplante.

INFLAMACIÓN

Cuando se produce una rotura de la piel o de las mucosas, los microorganismos pueden pasar del medio externo al interno. Como reacción y en un intento de localizar al agente invasor, se produce una reacción en el tejido conectivo vascularizado que se denomina *inflamación*. Este complejo proceso produce el acúmulo de fluidos y leucocitos en el espacio

extravasular. La inflamación puede ser originada por factores endógenos (necrosis tisular o rotura ósea) o factores exógenos como lesiones por agentes mecánicos (corte), físicos (quemaduras), químicos (corrosivos), biológicos (microorganismos) e inmunológicos (reacciones de hipersensibilidad). Aunque en algunos casos, como la hipersensibilidad, la inflamación puede tener consecuencias nocivas, por lo general es una respuesta protectora que trata de restaurar los tejidos lesionados. Tras un proceso inflamatorio puede ocurrir lo siguiente. (9)

1. Resolución con retorno a una estructura y función normales.
2. Supuración con formación de absceso.
3. Hinchazón con regeneración de tejido especializado o fibroso formando una cicatriz.
4. Persistencia del agente causante, haciéndose el proceso crónico.

La respuesta inflamatoria está formada por plasma, células circulantes, vasos sanguíneos, constituyentes celulares y extracelulares del tejido conectivo. Entre las células circulantes se incluyen los neutrófilos, monocitos, eosinófilos, linfocitos, basófilos y plaquetas. Las células del tejido conectivo son los mastocitos, que rodean los vasos sanguíneos y los fibroblastos. La matriz extracelular consiste en proteínas fibrosas estructurales (colágeno, elastina), glicoproteínas adherentes (fibronectina, laminina, entactina, tenascina) y proteoglicanos. La membrana basal es un componente especializado de la matriz extracelular que consiste en glicoproteínas adhesivas y proteoglicanos. (9)

Los cuatro signos cardinales de la inflamación fueron descritos por Paracelso (30 a.C. al 38 d.C.) y son:

1. *rubor* (coloración roja)

2. *tumor* (hinchazón)

3. *calor*

4. *dolor*.

Posteriormente, Galeno (130-200) añadió un quinto signo: *pérdida de función*. La coloración y el calor se deben a un aumento del flujo sanguíneo en el área traumática y a la constricción de las vénulas. Los cambios de la microcirculación son inducidos por mediadores químicos. Estos mediadores, además, aumentan la permeabilidad capilar con lo que los líquidos y las células sanguíneas pasan al espacio extravascular provocando la hinchazón y un aumento de la presión local que es el que origina el dolor. (9)

TIPOS DE INFLAMACIÓN

La inflamación según su duración se divide en aguda y crónica. La aguda es de duración relativamente corta (minutos, horas o unos pocos días), se inicia muy rápidamente y se caracteriza por el exudado de fluidos plasmáticos y la migración de leucocitos predominantemente neutrófilos. La inflamación crónica dura semanas, meses o incluso años y se caracteriza histológicamente por el infiltrado de linfocitos y macrófagos con la proliferación de vasos sanguíneos y tejido conectivo. (9)

Inflamación aguda

Los cambios que se producen tras la lesión tisular se deben a tres procesos:

1. Cambios en el flujo y calibre vascular, que hacen que aumente el flujo sanguíneo.
2. Cambios estructurales en los vasos sanguíneos que aumentan la permeabilidad vascular e inducen la formación de exudado inflamatorio.

3. Paso de los leucocitos del espacio vascular al extravascular alcanzando así el foco de las lesiones.

El resultado de todo ello es el acumulo de un fluido rico en proteínas, fibrina y leucocitos. En los primeros 10-15 minutos se produce una hiperemia por dilatación de arteriolas y vénulas y apertura de los vasos de pequeño calibre. Tras esta fase aumenta la viscosidad de la sangre, lo que reduce la velocidad del flujo sanguíneo. Al disminuir la presión hidrostática en los capilares, la presión osmótica del plasma aumenta, y en consecuencia un líquido rico en proteínas sale de los vasos sanguíneos originando el exudado inflamatorio.

Inflamación crónica

Si la inflamación dura semanas o meses se considera crónica, y tiene dos características importantes:

1. El infiltrado celular está compuesto sobre todo por macrófagos, linfocitos y células plasmáticas
2. La reacción inflamatoria es más productiva que exudativa, es decir, que la formación de tejido fibroso prevalece sobre el exudado de líquidos.

La inflamación crónica puede producirse por diversas causas: a) progresión de una inflamación aguda; b) episodios recurrentes de inflamación aguda y c) inflamación crónica desde el comienzo asociada frecuentemente a infecciones intracelulares (tuberculosis, lepra).

Microscópicamente la inflamación crónica se caracteriza por la presencia de macrófagos y sus derivados (células epitelioides y gigantes), linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos, eosinófilos y fibroblastos.

Inflamación crónica granulomatosa

Algunas formas de inflamación crónica tienen una histología peculiar que consiste en el acumulo de macrófagos modificados llamados epitelioides formando unos agregados nodulares llamados granulomas. Las células epitelioides reciben ese nombre porque se asemejan a células epiteliales.

Tienen un núcleo vesicular y abundante citoplasma eosinófilo y segregan el enzima convertidor de angiotensina (Kininasa II), la fosfatasa ácida y mucopolisacáridos. Además, los macrófagos pueden fusionarse por efecto del IFN-g y formar células gigantes que contienen hasta 100 núcleos.

REPARACIÓN DE LA INFLAMACIÓN

En la inflamación se produce una destrucción de las células del parénquima y de las del estroma. El tejido lesionado se repara mediante tejido conectivo que va a producir la fibrosis y la escaificación.

En este proceso intervienen los componentes siguientes:

1. Formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis).
2. Migración y proliferación de fibroblastos.
3. Depósito de matriz extracelular.
4. Maduración y organización del tejido fibroso (remodelación).

El proceso de reparación empieza a las 24 horas tras la lesión. Los fibroblastos y las células del endotelio vascular comienzan a proliferar formando el tejido de granulación en el cual se forman nuevos vasos (angiogénesis). (9)

EFECTO ANTIALÉRGICO

El inicio de acción de los glucocorticoides en enfermedades alérgicas es tardío. Las manifestaciones de enfermedades alérgicas de duración limitada, como fiebre del heno, enfermedad del suero, urticaria, dermatitis por contacto, reacciones farmacológicas, picaduras de abeja, y edema angioneurótico, pueden suprimirse por medio de dosis adecuadas de glucocorticoides administradas como complementos del tratamiento primario. Ante enfermedad grave, son apropiados los glucocorticoides por vía I.V. (*metilprednisolona*, 125 mg cada 6 h, o su equivalente). En enfermedad menos grave, los antihistamínicos son los fármacos más adecuados. En la rinitis alérgica, los esteroides por vía intranasal también pueden proporcionar alivio de los síntomas. (10)

APARATO CARDIOVASCULAR

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

En la patogenia de la hipertensión arterial, la función de la corteza suprarrenal, ha sido frecuentemente involucrada. Actualmente se acepta que la corteza suprarrenal jugaría un rol permisivo en la hipertensión arterial, ya que la retención de sal principalmente, o los mismos efectos mineralocorticoides, sensibilizarían a los vasos sanguíneos a la acción de

agentes vasoactivos presores como las catecolaminas o la angiotensina II. Además en la enfermedad de Cushing, la concentración de renina plasmática, es frecuentemente alta.

Por ello en pacientes hipertensos, o en insuficientes cardíacos o con angina de pecho, la administración de GCC, debe realizarse prudentemente, ya que la retención de sal y líquidos, puede contribuir a agravar el cuadro preexistente. (4)

ACCIONES SOBRE LA FUNCIÓN MUSCULAR, EL SISTEMA ÓSEO, PIEL Y TRANSTORNOS PSIQUIATRICOS

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

La administración indiscriminada de GCC, puede ocasionar un balance negativo de nitrógeno, movilización de aminoácidos para contribuir a la gluconeogénesis, hipopotasemia, y retención de sal y líquidos. Estas acciones mantenidas crónicamente, son las responsables de la **miopatía metacorticoidea**, caracterizada por debilidad muscular proximal en brazos, piernas, hombros, y pelvis; fatiga y pérdida de masa muscular. La aparición de una miopatía es una clara indicación para el retiro del tratamiento. Una administración excesiva, puede también inducir alteraciones del metabolismo del calcio y consecuentemente osteoporosis y fracturas de vértebras (sobre todo lumbares), por compresión. Ello puede ocurrir por la movilización de aminoácidos de la matriz protéica del hueso, y por inhibición de los osteoblastos. Además los GCC, inhiben la absorción intestinal de calcio y

aumentan su excreción renal, lo que determina un aumento de la secreción de paratohormona que a su vez activa la función de los osteoclastos.

Los huesos con estructura trabecular, son los más afectados. La osteoporosis es también una indicación de supresión del tratamiento.

En la piel, y como consecuencia de tratamientos prolongados, puede observarse atrofia y aparición de estrías rojizas, en abdomen y parte superior de los muslos. La acción antianabólica, la acción sobre fibras colágenas y fibroblastos de la dermis, así como el aumento de la fragilidad capilar producen estos efectos sobre la piel. (4)

Los pacientes bajo tratamiento con corticoides suelen experimentar una sensación de bienestar y no es raro que entren en un estado eufórico. Se han descrito psicosis, si bien esto ocurre casi exclusivamente con dosis de prednisona mayores de 20 mg/d (o dosis equivalente), administrada durante un periodo prolongado. No obstante, de modo ocasional, este cuadro puede sobrevenir en días.

Se atribuye a los corticoides la capacidad para disminuir la memoria. También se asocian a otros síntomas como acatisia, insomnio y depresión. Raramente se ha asociado a *pseudotumor cerebri*. El litio se ha empleado con éxito para tratar estas alteraciones

ACCIONES SOBRE LA HEMATOPOYESIS Y LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS:

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

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

ELEMENTOS FORMES DE LA SANGRE

Glóbulos rojos: El efecto eritropoyético es indirecto, previa estimulación de la producción renal de la Eritropoyetina por los GCC. (4)

Linfocitos: En el hombre la administración de GCC, produce una linfocitopenia transitoria (máxima a las 4-6 hs, retornando a lo normal a las 24 hs.). Este efecto ocurre principalmente por una redistribución de los linfocitos, que pasan a otros compartimientos extravasculares, por la acción GCC, la linfocitopenia ocurre a expensas de los Linfocitos T de larga vida, que son los que sufren una redistribución y disminución.

Por este mecanismo los GCC, desarrollan parcialmente sus acciones inmunosupresoras y previenen el rechazo de injertos, ya que la redistribución afecta a los linfocitos T sensibilizados con alloantígenos. (4)

Monocitos macrófagos: Los GCC. Producen una disminución de monocitosmacrófagos. La monocitopenia es transitoria y ocurre por redistribución principalmente. Los GCC, producen también una disminución de la capacidad de adherencia de los monocitos-macrófagos, de su circulación y de su capacidad fagocitaria y de citotoxicidad. Los monocitos participan activamente en la formación del granuloma inflamatorio.

Eosinófilos: La eosinopenia que provocan se debe también a una redistribución, pasando estas células a espacios extravasculares, como el pulmón o el bazo. En los estados alérgicos se produce una eosinofilia por un incremento de la entrada de eosinófilos desde los espacios extravasculares

hacia los vasos sanguíneos y también por un aumento de salida de eosinófilos de la médula ósea. Esto ocurre por la acción de quimiotácticos que atraen eosinófilos, como el factor quimiotáctico de eosinófilos en la anafilaxia, algunas linfoquinas, factores derivados del complemento, leucotrienos y la histamina, que también posee actividad quimiotáctica para eosinófilos.

Los GCC, además de provocar una redistribución, también inhiben la acumulación local de eosinófilos y la quimiotaxis en general. También inhiben su capacidad de adherencia, la entrada desde los tejidos y la salida desde médula ósea. (4)

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

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

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

La inhibición de la acumulación de los neutrófilos en el área inflamada es posiblemente uno de los mecanismos más importantes de la acción antiinflamatoria de los GCC. (4)

TOXICIDAD Y EFECTOS COLATERALES INDESEABLES DE LOS GLUCOCORTICOIDES:

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

1.- Síndrome de supresión de los GCC: Puede desencadenarse una insuficiencia suprarrenal aguda, si se realiza una brusca supresión de la terapéutica corticoidea. Ocurre solamente en pacientes tratados en períodos prolongados y con dosis altas. Existe un síndrome de supresión, caracterizado por: fiebre, mialgias, artralgia, reacciones parenquimatosas, malestar general, etc., muy similar a una reacción de rebote del padecimiento básico, muchas veces muy difícil de distinguir de una verdadera reactivación de una artritis reumatoidea o reumatismo poliarticular agudo. Lo indicado en estos casos es restituir el tratamiento y suspender la terapéutica posteriormente con una reducción gradual de la dosis. (5)

2.- Complicaciones debido al uso continuado de los GCC: Estos efectos son el resultado de sobredosificación y se deben a una extensión de las acciones de los GCC. (5,10)

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

b. Alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono; La aparición de diabetes franca, en pacientes con terapéutica corticoidea, es una

complicación factible de observar, dependiendo de la reserva de insulina del páncreas y de los antecedentes diabético- hereditarios del paciente.

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

c. Alteraciones del metabolismo protéico: Como consecuencia del efecto antianabólico y del balance de N negativo, pueden presentarse las siguientes complicaciones:

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

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

d. Susceptibilidad a las infecciones: La administración de GCC, incrementa la susceptibilidad, y disminuye la resistencia a las infecciones por bacterias, virus, hongos, y protozoarios. Esto ocurre como resultado de la supresión o disminución de la respuesta tisular a las infecciones, tales como las reacciones vasculares, la exudación de leucocitos, y la fagocitosis. Por ello ciertos procesos latentes, pueden activarse o infecciones localizadas pueden generalizarse, como la TBC, por ejemplo. En estos casos debe administrarse junto con los GCC, la terapéutica antifecciosa específica, controlando las dosis, y el desarrollo de la infección.

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

f. Alteraciones mentales: Son frecuentes las alteraciones psiquiátricas leves como nerviosismo, insomnio, alteraciones del estado de ánimo. También pueden ocurrir trastornos más graves como psicosis del tipo maníaco- depresivo, o esquizofrenia, o depresiones graves con tendencia suicida.

Estos padecimientos se observan con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes psiquiátricos previos y pueden representar una intensificación de las alteraciones de la personalidad preexistentes. Pueden sin embargo, aparecer en pacientes sin antecedentes psiquiátricos previos. En todos los casos el tratamiento debe disminuirse o suspenderse. La recuperación de la psicosis desarrollada, es espontánea, pero puede demorar varios meses hasta llegar a la normalidad.

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

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

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

j. Síndrome iatrogénico de Cushing: El desarrollo de signos y síntomas de hiperfunción suprarrenal es frecuente en pacientes que reciben GCC, en dosis altas y en tratamientos prolongados. Puede observarse plétora y redondeamiento de la cara, cambios en la distribución de los lípidos, aumento del crecimiento del vello fino del organismo, adelgazamiento de la piel, pérdida de su elasticidad y aparición de estrías, etc. Estas alteraciones indican importantes efectos metabólicos como consecuencia del uso de estos agentes. (5,10)

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Algunos fármacos que pueden ser afectados por los glucocorticoides son: anticolinesterasas, anticoagulantes, ciclosporina, glucósidos digitálicos, isoniazida, bloqueadores neuromusculares no despolarizantes, agentes excretorios de potasio (ejemplo los diuréticos), salicilatos, somatrem y teofílina.

Fármacos que pueden afectar los glucocorticoides son: aminoglucetimidina, barbituratos, colestiramina, anticonceptivos orales, efedrina, estrógenos, hidantoinas, ketoconazol, antibióticos macrólidos y rifampicina. (11)

Las siguientes interacciones medicamentosas y/o problemas relacionados se han seleccionado en base a su potencial significativo clínico, las que están en negrilla tienen mayor importancia. (7,8)

•**Acetaminofén:** la inducción de enzimas hepáticas por parte de los corticoesteroides puede incrementar la formación de los metabolitos hepatotóxicos del acetaminofén, por lo que se aumenta el riesgo de hepatotoxicidad, cuando se utilizan terapias concomitantes con dosis crónicas o altas de acetaminofén. (5,7, 8)

•**Alcohol o AINE's:** el riesgo de ulceración o hemorragia puede incrementarse cuando estas sustancias se utilizan al mismo tiempo que los glucocorticoides. Sin embargo el uso de AINE's en el tratamiento de la artritis puede proveer de un efecto aditivo terapéutico que permite la reducción de la dosis de glucocorticoides.

•**Aminoglutetimida:** este medicamento suprime la función adrenal, por lo que la suplementación de glucocorticoides es requerida. La aminoglutetimida acelera el metabolismo de la dexametasona lo que sugiere que la vida media de ésta se reduce a la mitad. En lugar de la dexametasona se recomienda la hidrocortisona, ya que su metabolismo no se conoce que se altere por la aminoglutetimida y porque su actividad mineralocorticoide puede que se requiera. (6,3)

•**Anfotericina B, o inhibidores de la anhidrasa carbónica parenteral:** el uso concomitante de corticoesteroides puede resultar en severa hipokalemia y debe ser administrado bajo precaución; además de monitorearse la función cardíaca y las concentraciones séricas de potasio. (5,7, 8)

El uso de hidrocortisona para controlar las reacciones adversas de la anfotericina B ha resultado en casos de insuficiencia cardíaca congestiva.

Se debe considerar la posibilidad de que el uso concomitante crónico de los corticoesteroides con los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueda

incrementar el riesgo de hipocalcemia y osteoporosis debido a que éstos también incrementan la excreción de calcio.

•**Esteroides anabólicos o andrógenos:** el uso concomitante de los glucocorticoides puede incrementar el riesgo de edema; y puede promover también la aparición de acné severo.

•**Antiácidos:** el uso crónico concomitante de prednisolona o dexametasona puede disminuir la absorción de estos dos últimos. La eficacia puede ser disminuida lo suficiente como para que se requiera ajuste de dosis en pacientes que reciben dosis pequeñas; sin embargo en pacientes que reciben dosis grandes no es probable que ocurra. (5,7, 8)

•**Las resinas de intercambio iónico** (colestiramina, colestipol) pueden disminuir la absorción oral del corticoide con inhibición de su efecto. Si se adiciona el colestipol al tratamiento de un paciente con hipopituitarismo en tratamiento de mantenimiento con hidrocortisona, resulta en cefaleas, ataxia y letargía. (5,7, 8)

•**Anticolinérgicos**, especialmente atropina y compuestos relacionados: el uso prolongado concomitante puede incrementar la presión ocular.

•**Anticoagulantes**, coumarina o derivados de indanediona, heparina, streptokinasa o urokinasa: los efectos de las coumarinas o de los derivados de indanediona usualmente se disminuyen (aunque en algunos pacientes más bien se aumenta) cuando se utilizan concomitantemente con glucocorticoides; ajustes de dosis basados en la determinación de los tiempos de protrombina pueden ser necesarios durante y después de la terapia con glucocorticoides. (5,7, 8)

Potencialmente puede ocurrir hemorragia o ulceración gastrointestinal durante la terapia con glucocorticoides, y los efectos de los glucocorticoides

en la integridad vascular, puede causar un aumento del riesgo en pacientes que se encuentran recibiendo terapia anticoagulante o trombolítica.

•**Antidepresivos tricíclicos:** estos medicamentos no alivian los disturbios mentales causados por los glucocorticoides, más bien los exacerban. No se deben utilizar para el tratamiento de este efecto adverso.

•**Agentes antidiabéticos orales o insulina:** los glucocorticoides pueden incrementar la concentración de glucosa en sangre; por ello el ajuste de dosis de uno de los agentes o ambos es necesaria durante el uso concomitante. También se debe realizar un ajuste de dosis del o los agentes antidiabéticos cuando se discontinúe la terapia con glucocorticoides. (5,7, 8)

Las dosis de antihipertensivos también puede ser necesario aumentarla cuando se usan concomitantemente con corticoesteroides. (7)

•**Agentes antitiroideos u hormonas tiroideas:** cambios en el estatus tiroideo del paciente que ocurren como resultado de la administración, cambios en la dosis o discontinuación del tratamiento con la hormona tiroidea o con agentes antitiroideos, pueden necesitar ajuste de los glucocorticoides; esto debido a que la aclaración metabólica de los glucocorticoides se ve disminuida en pacientes hipotiroideos e incrementa en pacientes hipertiroideos. El ajuste de dosis debe de basarse en los resultados de las pruebas de la función tiroidea. (8)

•**Asparaginasa:** los glucocorticoides, especialmente la prednisolona, pueden incrementar el efecto hiperglicémico de la asparaginasa y el riesgo de neuropatía y disturbios en la eritropoyesis. La toxicidad aparentemente es menos pronunciada cuando la asparaginasa es administrada después de estos medicamentos, y no antes o con los corticoesteroides. (8)

•**Anticonceptivos orales o estrógenos:** los estrógenos pueden alterar el metabolismo y la unión a proteínas de los glucocorticoides, llevando a una disminución en el aclaramiento, aumento de la vida media de eliminación y un incremento en los efectos terapéuticos y tóxicos de los glucocorticoides. El ajuste de dosis se requiere durante y después del uso concomitante. (5,7, 8)

•**Ciclosporina:** se han observado convulsiones en pacientes que reciben ciclosporina y altas dosis de metilprednisolona.

La prednisolona y la prednisona pueden provocar una posible potenciación del efecto y/o toxicidad de la ciclosporina por inhibición de su metabolismo hepático. (7,5) Sin embargo, estudios realizados no muestran ninguna alteración en las concentraciones plasmáticas ni de los corticoesteroides ni de la ciclosporina. Estos resultados controversiales pueden deberse a los distintos métodos utilizados para la cuantificación. (7)

•**Glucósidos digitálicos:** el uso concomitante con glucocorticoides puede incrementar la posibilidad de arritmias o toxicidad digitálica asociada a hipokalemia.

•**Diuréticos:** Los efectos natriuréticos y diuréticos de estos medicamentos pueden ser disminuidos por las acciones de retención de fluido y sodio de los corticoesteroides, y viceversa.

•**Ácido fólico:** los requerimientos pueden incrementar en pacientes que reciben terapia con corticoesteroides por períodos largos. (5)

•**Agentes inmunosupresores:** el uso concomitante de los inmunosupresores con glucocorticoides puede incrementar el riesgo de infección y la posibilidad de la aparición de linfomas u otros desórdenes linfoproliferativos (estos neoplasmas se asocian con infecciones causadas

por el virus de Epstein-Barr.) Estudios con pacientes trasplantados que reciben terapia de inmunosupresión, indican que el progreso del neoplasma es reversible cuando se elimina la terapia o se disminuye la dosis del inmunosupresor. (5,7, 8)

•**Agentes hepáticos inductores:** el uso concomitante de inductores hepáticos como barbitúricos, carbamazepina, pirimidona, fenobarbital, fenitoina y/o rifampicina, pueden incrementar el metabolismo de los corticoesteroides, y eventualmente disminuir el efecto de los mismos. Se requiere ajuste de dosis de los glucocorticoides durante y después de su uso. (7,5)

•**Isoniazida:** los glucocorticoides, especialmente la prednisolona, puede aumentar el metabolismo hepático y/o excreción de la isoniazida, lo que lleva a una disminución de la concentración en plasma con posterior disminución de la efectividad. Se requiere un ajuste de dosis cuando se utilizan concomitantemente ambos fármacos. (7,5)

•**Mexiletin:** el uso junto con glucocorticoides disminuye las concentraciones plasmáticas del mexiletin, debido a un aumento en el metabolismo hepático de éste último. (5)

•**Mitotano:** este fármaco suprime la función adrenocortical y usualmente se requiere la suplementación de glucocorticoides a dosis mayores, debido a que el mitotano también aumenta el metabolismo hepático de los glucocorticoides. (5)

•**Agentes bloqueadores neuromusculares** (no-despolarizantes): la hipokalemia inducida por los glucocorticoides puede incrementar el bloqueo que producen los agentes bloqueadores neuromusculares, lo que posiblemente puede llevar a un aumento o prolongación de la depresión

respiratoria o parálisis (apnea). Los niveles séricos de potasio deben ser determinados con anterioridad a la administración conjunta de ambos fármacos. (5)

Se ha reportado antagonismo de los efectos de los bloqueadores neuromusculares pancuronium y vecuronium en pacientes en tratamiento con corticoesteroides. Esta interacción puede ocurrir con tratamientos a largo plazo, y es de esperarse que ocurra con todos los bloqueadores neuromusculares. (5)

•**Suplementos de potasio:** el efecto de estos medicamentos se ve disminuido cuando se utilizan concomitante con los corticoesteroides. Se recomienda monitorear los niveles de potasio séricos. (5)

•**Ritodrina:** el uso concomitante causa edema pulmonar en mujeres embarazadas. Se ha reportado muerte materna. Ambos medicamentos deben ser discontinuados al primer signo de edema pulmonar. (5)

•**Salicilatos:** el uso concomitante de los salicilatos con los glucocorticoides en el tratamiento de la artritis provee de un beneficio terapéutico aditivo que permite la reducción de la dosis de glucocorticoides. Los glucocorticoides pueden incrementar la excreción de los salicilatos y reducir las concentraciones plasmáticas, por lo que se requiere un aumento en la dosis de los salicilatos. Debe tenerse cuidado cuando se suspenden los glucocorticoides o se disminuye la dosis porque puede ocurrir salicilismo (especialmente los pacientes que reciben dosis altas). (5)

El riesgo de sufrir ulceraciones y hemorragias gastrointestinales aumenta con el uso concomitante de ambos medicamentos. (5)

La prednisolona puede provocar una disminución de las concentraciones de salicilato, con pérdida de actividad, por posible aumento de su eliminación. (5)

•**Medicamentos o comidas con alto contenido de sodio:** el uso concomitante con dosis farmacológicas de glucocorticoides puede resultar en edema y en aumento de la presión arterial. (5)

•**Somatrem o Somatropina:** no se recomienda el uso de dosis grandes de corticoesteroides con somatrem o somatropin, debido a una inhibición en la respuesta de crecimiento. (5)

•**Estreptozocin:** el uso concomitante con glucocorticoides puede incrementar el riesgo de hiperglicemia. (5)

•**Vacunas de virus vivo o inmunizaciones:** la administración de vacunas de virus vivo atenuado a pacientes que están recibiendo dosis farmacológicamente inmunosupresoras de glucocorticoides no se recomienda, debido a que puede potenciar la replicación del virus; incrementándose el riesgo de que el paciente adquiera la enfermedad viral y/o disminuyendo la respuesta del paciente a los anticuerpos. El estado inmunológico del paciente debe ser evaluado antes de administrar una vacuna de virus vivo atenuado. (5)

•La prednisona puede producir una alteración de los niveles de ciclofosfamida con posible inhibición o potenciación de su actividad, por alteración de su metabolismo. (5) Se ha encontrado que dosis únicas de prednisolona inhiben la activación de la ciclofosfamida, sin embargo después de un tratamiento largo, la tasa de activación se ve aumentada. Un estudio realizado en niños encontró que el pretratamiento con dexametasona se asocia con un aumento en la eliminación de ciclofosfamida. (5)

- Los antibióticos macrólidos retrasan la eliminación de los glucocorticoides, potenciando los efectos adversos de éstos últimos. El uso concomitante de la claritromicina resulta en una concentración plasmática significativamente mayor y una reducción del 65% de la eliminación de la metilprednisolona.

- En cuanto a la administración concomitante de corticosteroides y p-agonistas se han demostrado *in vitro* tanto interacciones positivas como negativas. Sin embargo, en estudios clínicos las interacciones entre ambos tipos de drogas parecen ser predominantemente positivas: la administración del corticosteroide aumenta la respuesta broncodilatadora al p-agonista. (5,12,13,14,15)

- La dexametasona produce una disminución de los niveles plasmáticos de albendazol, con posible inhibición de su efecto, por inducción de su metabolismo hepático. (5,16)

- El ritonavir puede incrementar las concentraciones de corticoesteroides en sangre. (5)

Los corticoesteroides, en especial la dexametasona, puede inducir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del HIV resultado en concentraciones plasmáticas menores. (5,16)

- Los corticoesteroides pueden disminuir las concentraciones de los salicilatos y disminuyen los efectos de los antimuscarínicos en la miastenia gravis. (5,11)

Los corticoesteroides pueden alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas: (3,5,11)

- Sangre: aumento de colesterol y glucosa. Disminución de calcio, potasio y hormonas tiroideas.

- Orina: aumento de la glucosa.

-Pruebas cutáneas: tuberculina, pruebas con parche para alergia, etc., puede inhibirse la reacción especialmente en tratamientos con dosis elevadas de corticoides. (5)

PRECAUCIONES, CONTRAINDICACIONES Y RECOMENDACIONES PARA EL PACIENTE

Los corticosteroides deben administrarse con precaución en presencia de insuficiencia cardiaca congestiva, infarto reciente del miocardio o hipertensión, pacientes con diabetes mellitus, epilepsia, glaucoma, hipotiroidismo, insuficiencia hepática, osteoporosis, úlcera péptica, psicosis o severos desórdenes afectivos, e insuficiencia renal.

En los niños, los corticosteroides pueden causar retraso en el crecimiento, por lo que la administración prolongada es raramente justificada. En los ancianos también pueden incrementarse la aparición de efectos adversos.

Los pacientes geriátricos pueden estar más propensos a desarrollar hipertensión durante la terapia con corticosteroides. Las mujeres posmenopáusicas están más propensas a padecer osteoporosis inducida por glucocorticoides.

Los corticosteroides usualmente están contraindicados en presencia de infecciones agudas difíciles de controlar.

A pacientes con tuberculosis activa o dudosa no se les debe administrar corticosteroides excepto, muy rara vez, en conjunto con un tratamiento con fármacos antituberculosos.

El riesgo de la varicela y de herpes zoster se incrementa en pacientes no inmunizados que reciben dosis terapéuticas de corticosteroides sistémicos,

por lo que los pacientes deben evitar el contacto cercano con cualquier infección.

Las vacunas vivas no se deben aplicar a pacientes que están recibiendo terapias con altas dosis de corticosteroides sistémicos, por lo menos hasta 3 meses después.

Las vacunas muertas o toxoides pueden aplicarse, sin embargo, la respuesta a la vacuna puede ser atenuada.

Los dolores de espalda pueden indicar osteoporosis.

Se deben tomar medidas para compensar la inhabilidad adrenal de responder ante el estrés, como aumentar la dosis en enfermedad o en traumas (cirugía).

Los corticosteroides atraviesan la placenta. Aunque no se han realizado estudios en humanos, existe evidencia de que dosis farmacológicas de corticosteroides pueden aumentar el riesgo de insuficiencia placentaria, disminución del peso del recién nacido, o muerte fetal. Sin embargo, los efectos teratogénicos en humanos no han sido confirmados.

Estudios en animales han mostrado que los corticosteroides incrementan la incidencia de paladar hendido, insuficiencia placentaria, abortos espontáneos y retraso en el crecimiento intrauterino. (8)

Los corticoides tópicos no son tratamiento adecuado de procesos infecciosos dermatológicos, incluso si cursan con inflamación. En el caso de infección concurrente en procesos susceptibles de corticoterapia estos medicamentos se usarán con precaución y nunca bajo vendaje oclusivo. Se instaurará el tratamiento antiinfeccioso correspondiente. En caso de que la infección no

responda rápidamente al mismo, se suspenderá el corticoide hasta que el proceso infeccioso haya sido controlado.

Evitar el uso de corticoides tópicos, especialmente los potentes, en casos de acné, rosácea o dermatitis perioral. No aplicar tampoco en heridas o úlceras abiertas. (6)

RECOMENDACIONES PARA EL PACIENTE

Tomar con comida para minimizar la irritación gastrointestinal.

No tomar más cantidad de medicamento que la prescrita.

Si olvida una dosis, y el esquema de dosificación es:

De día de por medio: Si el paciente recordó la dosis olvidada en la mañana, debe tomar lo más pronto posible la dosis; si recordó después, no debe tomarla hasta la mañana siguiente y el día después no debe tomar el fármaco y continuar como de costumbre. Una vez al día: Debe tomar la dosis lo antes posible, al menos que se aproxime la toma siguiente. No debe tomar dos dosis juntas.

Varias veces al día: Debe tomar la dosis lo antes posible, puede tomar las dos dosis juntas, si ya se aproxima la siguiente toma.

No dejar de tomar el medicamento sin consultar al médico.

Pacientes con terapia prolongada con corticoides (principalmente aquellos con actividad mineralocorticoide significativa) pueden requerir una dieta con restricciones de sodio y/o suplementos de potasio.

Debido a que los corticoides promueven el catabolismo de proteínas, puede requerirse una dieta alta en éstas, durante tratamientos prolongados.

La administración de calcio y vitamina D, así como el ejercicio físico en casos donde la condición del paciente lo permita, pueden reducir el riesgo de osteoporosis inducida por corticoesteroides en terapias prolongadas. (4)

USOS CLÍNICOS DE LOS ESTEROIDES

ENFERMEDADES HORMONALES COMO TERAPÉUTICA SUSTITUTIVA:

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

b) Insuficiencia suprarrenal aguda: usualmente de causa suprarrenal local, puede también ocurrir por patologías de la hipófisis o por la supresión brusca de la terapéutica corticoidea de dosis moderada o alta. El paciente requiere por venoclísis agua, sodio, cloruros, glucosa e hidrocortisona. La dosis de cortisol puede ser de 100mg cada 8 horas.

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

d) Insuficiencia suprarrenal secundaria: por hipopituitarismo, por enfermedades hipofisarias o por hipofisectomía. Hidrocortisona y algunas otras hormonas, como tiroxina, por ejemplo, pueden ser necesarias.(10)

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO EN ENFERMEDADES NO HORMONALES

Enfermedades reumáticas: Los GCC, actúan como agentes paliativos, merced a una acción antiinflamatoria intensa, pero no son drogas curativas.

Son de utilidad en el tratamiento de las artritis reumatoidea, de la osteoartritis, y de la carditis reumática.(4)

Enfermedades renales: El síndrome nefrótico, en niños sobre todo, es efectivo tratado con GCC. El plan de tratamiento, y la dosificación dependen sobre todo de la respuesta al tratamiento, sobre todo en lo referente a la proteinuria, el nivel plasmático de las albúminas y la persistencia de los edemas. Se utilizan los GCC sintéticos. (4)

Enfermedades alérgicas:

Asma bronquial: Sobre todo en el estado de mal asmático refractario a otras drogas y en el acceso agudo de asma bronquial. La beclometasona tiene indicaciones especiales en su uso crónico. Se administra localmente por inhalaciones de aerosoles, conteniendo el GCC.

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

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

Enfermedades de la piel: El desarrollo de preparados de uso local o tópico, ha permitido la utilización de los corticoides, en numerosas afecciones de la piel, como en: la dermatitis exfoliativa, lesiones exantemáticas y otras. También en afecciones que cursan con prurito, como en la psoriasis. En algunas dermatosis mortales como el pénfigo, por ejemplo, la administración de GCC, puede salvar la vida del paciente, y mejorar el pronóstico.(4)

Enfermedades del colágeno: En el lupus eritematoso diseminado, y en la periartitis nudosa, la terapéutica con GCC, puede inducir remisiones en la

evolución de dichas enfermedades. En la dermatomiositis, y en la esclerodermia, forman parte de la terapia múltiple combinada actuando especialmente sobre los procesos inflamatorios de dichos padecimientos.(4)

Enfermedades oculares: Se utilizan con frecuencia en afecciones que cursan con inflamación (blefaritis alérgica, uveítis, coroiditis, iritis, conjuntivitis no infecciosa ni viral). El tratamiento prolongado puede sin embargo, inducir incremento de la presión intraocular, sobre todo en pacientes con glaucoma. Están contraindicados en la queratitis herpética, porque pueden ocasionar opacidad permanente de la córnea, y un empeoramiento de la enfermedad. Su uso indiscriminado puede ser también peligroso en conjuntivitis virales, bacterianas , o por hongos. En estos casos la contraindicación surge de sus acciones inmunosupresoras. (4)

Leucemias y enfermedades hematológicas: El tratamiento usual de las leucemias, incluye junto con los agentes antineoplásicos, a los GCC. Los resultados son notables, sobre todo en las leucemias linfoblásticas agudas, y en algunos linfomas. También demostraron su utilidad en las anemias hemolíticas agudas, en la púrpura trombocitopénica idiopática y algunas leucemias crónicas, como las linfocíticas. (4)

Edema cerebral: En casos de edema cerebral sobre todo de etiología neoplásica (tumores cerebrales primitivos o metastásicos), se han utilizado en forma empírica, no se ha demostrado eficacia en ensayos clínicos controlados.(4)

Enfermedades hepáticas: El tratamiento con GCC, mejora notablemente el pronóstico de la necrosis hepática subaguda, en la hepatitis crónica activa (con reacción negativa con el antígeno de superficie de la hepatitis), en la hepatitis alcohólica, y en la cirrosis no alcohólica de la mujer. En los casos de

cirrosis no alcohólica, pero con ascitis, el tratamiento con GCC, es ineficaz, lo mismo que en cirrosis en varones.

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

PRINCIPIOS DE UTILIZACIÓN DE GLUCOCORTICOIDES

A partir de la experiencia acumulada en la utilización de glucocorticoides se han extraído por lo menos 6 principios terapéuticos: (4)

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

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

Cuando el objetivo es aliviar síntomas como por ejemplo en la artritis reumatoide, la dosis inicial debe ser baja y se debe incrementar hasta que las molestias se reduzcan a niveles tolerables. No buscar el alivio total.

Cuando la terapia está dirigida contra una patología que implica riesgo mortal (pénfigo), la dosis debe ser elevada para controlar la crisis. Si no mejora, la dosis debe duplicarse o triplicarse.

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

Según algunos autores se puede lograr un potente efecto antiinflamatorio con mínimos efectos metabólicos indeseables, administrando GC en dosis elevadas y en días alternos, en lugar de múltiples dosis diarias.

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

CIRUGÍA DE TERCER MOLAR

La extracción quirúrgica de los terceros molares, hoy en día es un procedimiento frecuente en el campo de la cirugía oral. Es una práctica no exenta de complicaciones, mecánicas, nerviosas, inflamatorias e infecciosas. La extracción quirúrgica de los terceros molares produce casi siempre un cuadro inflamatorio agudo que genera una intensa sensación de malestar.

A pesar del tratamiento con AINES o corticoides, administrado pre, intra o post-quirúrgicamente, el proceso inflamatorio aparece en la gran mayoría de postoperatorios inmediatos. La agresión a los tejidos blandos orales y periorales, el despegamiento del colgajo y el traumatismo óseo, son los responsables de la inflamación que, en condiciones normales, se intensifica presentando un pico a las 72 horas. A partir de aquí comienza a remitir, y decrece durante otras 48 o 72 más. Para combatir sus posibles complicaciones se han propuesto varias combinaciones farmacológicas y algunos procedimientos técnicos que intentan paliar las secuelas indeseables de esta cirugía. (2) Es obvio que el mejor tratamiento preventivo de la inflamación consiste en la realización de una cirugía técnicamente correcta, rápida, limpia y lo más atraumática posible, aplicando los productos más inocuos y efectivos que nos brinda la farmacología.

Los corticoides tienen un potente efecto inhibidor de la inflamación, y han sido utilizados con distintas pautas y vías para disminuir las secuelas inflamatorias de la exodoncia quirúrgica del tercer molar. Inducen la síntesis de proteínas endógenas, las cuales bloquean la actividad enzimática de la fosfolipasa A2. El bloqueo en este punto inhibe la liberación del ácido araquidónico por los constituyentes de la membrana celular, impidiendo finalmente la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos, o sustancias relacionadas con el tromboxano. Estos efectos son la base de la utilización clínica, pero también son responsables de algunos de los graves efectos producidos por la administración crónica de corticoides. (4) Efectivamente, los glucocorticoides inhiben la liberación de ACTH, lo que tras un uso continuado conlleva una atrofia del tejido suprarrenal. (12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27)

ESTUDIO EN PACIENTE

MATERIAL Y MÉTODOS

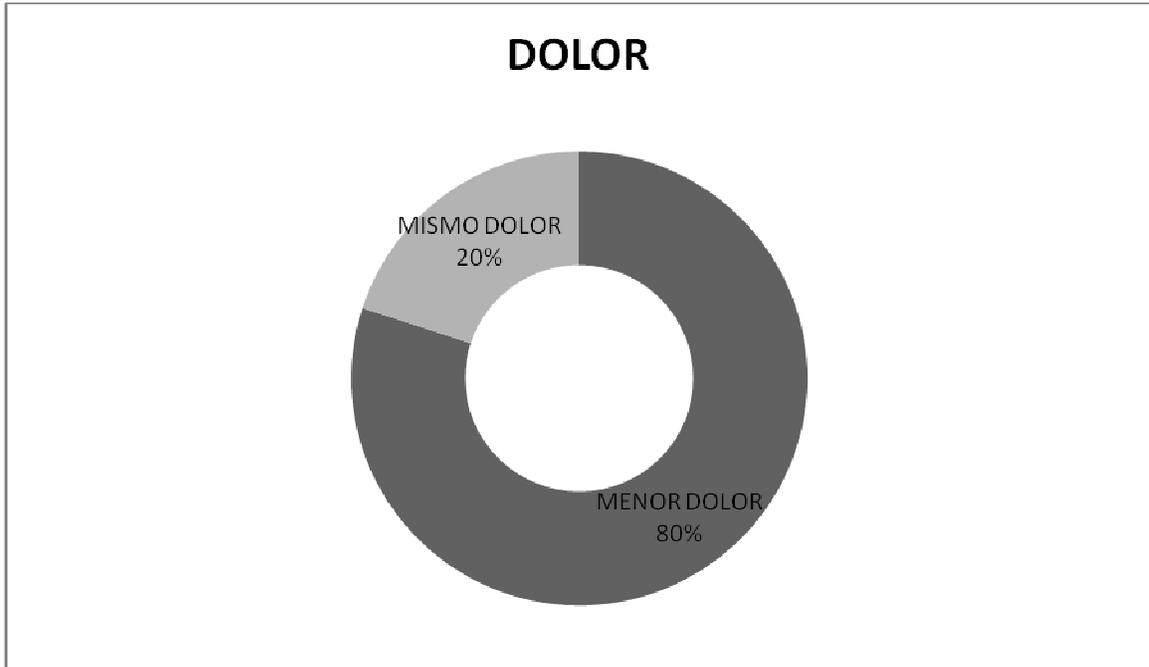
Se tomaron a 5 pacientes como grupo de estudio hombres y mujeres de entre los 20 a los 30 años de edad con los 4 terceros molares en boca, los inferiores impactados o prácticamente impactados. Y se realizó un estudio doble en donde se le realizaron la cirugía de terceros molares en 2 tiempos, para medir de forma subjetiva el dolor postquirúrgico y la inflamación.

En el primer acto quirúrgico se medicó con ibuprofeno (400 mg) y con amoxicilina (500 mg) para el control del dolor y la infección. En el segundo acto quirúrgico se aplicó un IM de forma local de dexametasona 8mg (Alin depot) conjunto a diclofenaco sódico de 150 mg, y amoxicilina por la supresión del sistema inmunológico para prevenir la infección.

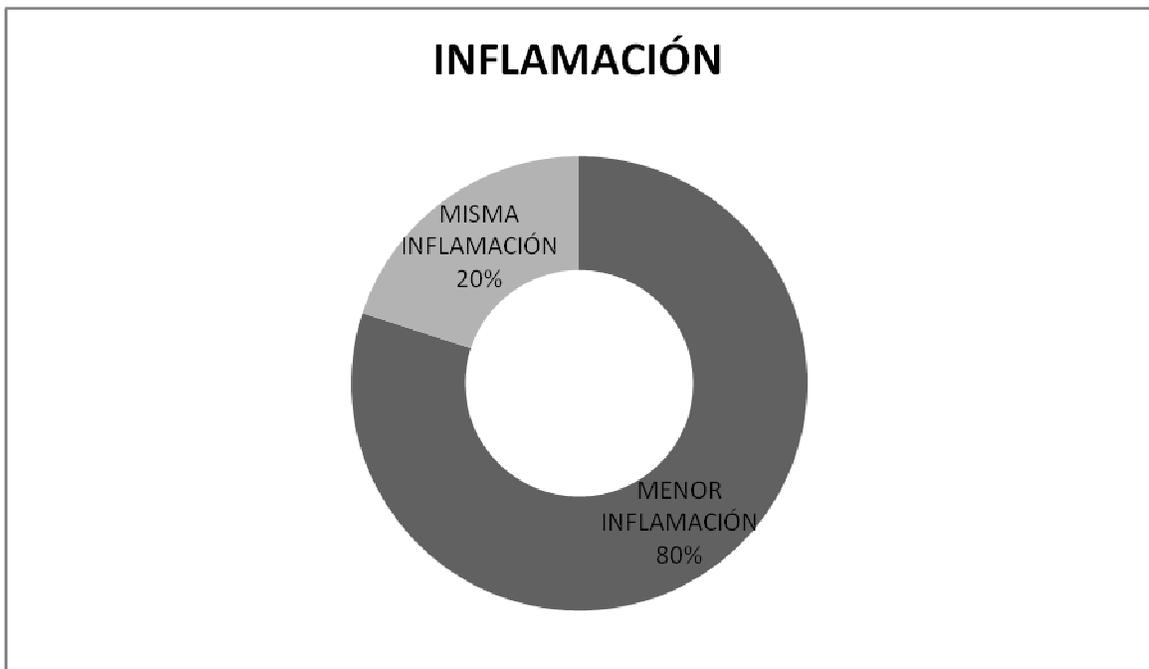
RESULTADOS

En 4 de 5 pacientes tuvo un efecto significativo en el dolor postquirúrgico y malestar en el acto quirúrgico donde se infiltró la dexametasona, en cuanto a la apertura 4 de 5 pacientes respondieron al cuestionario que habían podido comer y realizar sus actividades normales al contrario de la medicación con ibuprofeno.

Se monitorearon los pacientes por 20 días para observar si había una infección en la zona, debido a la buena higiene de los pacientes el trabajo arrojó un resultado en el 80% de los casos tuvo un efecto satisfactorio, el paciente que refirió no sentir ningún cambio con el ibuprofeno tuvo menos malestares que en el segundo acto quirúrgico.



Gráfica comparativa del primer acto quirúrgico (medicado con ibuprofeno) contra segundo acto quirúrgico (medicado con alin depot y diclofenaco)



Gráfica comparativa del primer acto quirúrgico (medicado con ibuprofeno) contra segundo acto quirúrgico (medicado con alin depot y diclofenaco)

CONCLUSIONES

Mediante la revisión bibliográfica nos percatamos que en muchos estudios revisados tuvieron un resultado similar al que obtuvimos, se debe valorar la salud del paciente y conjunto a la historia médica se debe tomar la decisión de que tan necesario es aplicar corticoesteroides al paciente, valorar individualmente las ventajas y desventajas que nos pueden dar como resultado la medicación del fármaco.

Porque en el costo beneficio del tratamiento es de primera elección la salud del paciente y no se va a arriesgar por estética o por capricho del doctor, son muchas las contraindicaciones en cuanto al corticoide se refiere, pero se debe tener en cuenta que la mayoría de las complicaciones se desencadenan con un uso prolongado de este fármaco, y no con una sola aplicación, que es como se ocupa en el paciente con medicamentos de depósito, tratando así también de resolver la interrupción abrupta del medicamento, se toma la medida de este medicamento porque solo se va eliminando del cuerpo de forma paulatina.

Llegué a la conclusión de que es posible aplicar el medicamento para un mejor posoperatorio en el paciente no comprometido sistémicamente pero se deben tener sus reservas ante tal decisión, ya que se debe hacer de forma individual y jamás generalizada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- *Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo Capítulo 8: Sistemas renal y urinario Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, 2001*
- 2.- Goodman y Glidman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 2003. 10ª edición Mc Graw-Hill Interamericana. México D.F.
- 3.- J. C. Galofré. *Manejo de los corticoides en la práctica clínica. REV MED UNIV NAVARRA/VOL 53, Nº 1, 2009 9-18*
- 4.- Malgor-Valsecia FARMACOLOGÍA MÉDICA sección 4 capítulo 23 FARMACOLOGÍA DE LOS GLUCOCORTICOIDES SUPRARRENALES AÑO 2000
- 5.- Gabriela Villalobos Cháves, GLUCOCORTICOIDES. Centro Nacional de Información de Medicamentos 2003 universidad de Costa Rica
- 6.- Quintana LA, Raczka WE. Farmacología del Sistema Endocrino: Bases Farmacológicas. En: Bascones A, Bullon P, Castillo JR, Machuca G, Manso FJ, Serrano JS, editors. Bases Farmacológicas de la Terapéutica Odontológica. Madrid: Avances; 2000. p. 175-208
- 7.- Sweetman S. Martindale. The Complete Drug Reference. 2002. 33* Edition. The Pharmaceutical Press. London, England
- 8.- Drug Information for the Health Care Professional (USP.DI). 2003. Volúmen. 23⁸¹ Edition. Rand Me Nally. Massachusetts, USA
- 9.- A. Celada. Inmunología molecular, tema 25 inflamación. Online http://www.uco.es/grupos/inmunologia-molecular/texto_pdf/tema_25.pdf

10.- G. de la Fuente M. *FISIOPATOLOGIA DEL SISTEMA ENDOCRINO ALTERACIONES DE CORTEZA SUPRARRENAL* Dpto de Fisiopatología – 2003 – Fp Endocrina

11.- MT Montgomery, JP Hogg, Roberts DL, Redding SW *The use of glucocorticosteroids to lessen the inflammatory sequelae following third molar surgery* *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* Volume 48, Issue 2, February 1990, Pages 179-187

12.- Michael R. Markiewicz, DDS, MPH,* Mark F. Brady, BS, Eric L. Ding, ScD, and Thomas B. Dodson, DMD, MPH *Corticosteroids Reduce Postoperative After Third Molar Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis 2008 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons J Oral Maxillofac Surg 66:1881-1894, 2008*

13.- King Kim, DMD,^a Pardeep Brar, DMD,^b Jesse Jakubowski,^c Steven Kaltman, DMD, MD,^d and Eustorgio Lopez, DDS, MD,^e Fort Lauderdale, Florida. *The use of corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory medication for the management of pain and inflammation after third molar surgery: A review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009;107:630-640*

14.- Babatunde Olamide Bamgbose, Jelili Adisa Akinwande, Wasiu Lanre Adeyemo, Akinola Ladipo Ladeinde, Godwin Toyin Arotiba, and Mobolanle Olugbemiga Ogunlewe. *Effects of co-administered dexamethasone and diclofenac potassium on pain, swelling and trismus following third molar surgery. Head Face Med. 2005; 1: 11. Published online 2005 November 7. doi: 10.1186/1746-160X-1-11*

15.- Yakup U'stu'n, DDS,a O' zgu'r Erdog'an, DDS,a Emin Esen, DDS, PhD,b and Ebru Deniz Karsli, DDS,a Adana, Turkey C, UKUROVA UNIVERSITY. Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96:535-9

16.- Paul A. Moore, DMD, PhD, MPH,a Pardeep Brar, DMD,b Eric R. Smiga, DMD,cand Bernard J. Costello, DMD, MD,d Pittsburgh. Preemptive rofecoxib and dexamethasone for prevention of pain and trismus following third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99:E1-7

17.- M. Cemil Buyukkurt DDS, PhD, Metin Gungormus DDS, PhD and Omer Kaya DDS, PhD. The Effect of a Single Dose Prednisolone With and Without Diclofenac on Pain, Trismus, and Swelling After Removal of Mandibular Third Molars. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* Volume 64, Issue 12, December 2006, Pages 1761-1766

18.- E. Vegas-Bustamante, J. Micó-Llorens¹, J. Gargallo-Albiol¹, M. Satorres-Nieto¹, L. Berini-Aytés¹ and C. Gay-Escoda¹. Efficacy of methylprednisolone injected into the masseter muscle following the surgical extraction of impacted lower third molars. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* Volume 37, Issue 3, March 2008, Pages 260-263

19.- Giovanni Battista Grossi DMD, DDS, MD ,, Carlo Maiorana DDS, MD, Rocco Alberto Garramone DDS, MD, Andrea Borgonovo DMD, MD, Mario Beretta DDS , Davide Farronato DDS and Franco Santoro DDS, MD. Effect of Submucosal Injection of Dexamethasone on Postoperative Discomfort After Third Molar Surgery: A Prospective Study. ***Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*** Volume 65, Issue 11, November 2007, Pages 2218-2226

20.- Marc Leone, MD,^a Olivier Richard, MD,^b François Antonini, MD,^a Sébastien Rousseau, MD,^a Wajdi Chabaane, MD,^a Laurent Guyot,^b and Claude Martin, MD,^a Marseille, France. Comparison of methylprednisolone and ketoprofen after multiple third molar extraction: a randomized controlled study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:e7-e9

21.- Stephanie C. Manson a,* , Ruth E. Brown a, Annamaria Cerulli b, Carlos Fernandez Vidaurre. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.doi:10.1016/j.rmed.2009.01.003

22.- Tarek L. Al-Khateeb, BDS, MDS, PhD, Hussein A. Marouf, BDS, MSc, PhD, Mohamed A. Mahmoud, BDS, MSc, PhD King Abdulaziz University Clinical Evaluation Of Dexamethasone Vs. Methylprednisolone For Reducing Postoperative Inflammatory Sequelae Following Third Molar Surgery Amongst Preschool Children In Jeddah, Saudi Arabia *Saudi Dental Journal*: 8 (1) ; 13 – 18

23.- Romero-Ruiz, Manuel M^{a*} Herrero-Climent, Mariano^{**} Torres-Lagares, Daniel^{***} Gutiérrez-Pérez, José Luis. Protocolo de control del dolor y la inflamación postquirúrgica. Una aproximación racional. *BIBLID* [1138-123X (2006)11:2; marzo-abril 141-264]

24.- Jose Rodrigues Laureano Filho 1, Paul Edward Maurette 2, Marvis Allais 2, Milane Cotinho 3, Caio Fernandes. Clinical comparative study of the effectiveness of two dosages of Dexamethasone to control postoperative swelling, trismus and pain after the surgical extraction of mandibular impacted third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 Feb1;13(2):E129-32

25.- Alejandra Orellana, Esmeralda Salazar. *Evaluación clínica de la terapia con dexametasona e ibuprofeno en la cirugía de los terceros molares retenidos. Acta odontológica venezolana - volumen 45 n° 1 / 2007*

26.- F. Graziani, F. D'Aiuto, P. G. Arduino, M. Tonelli, M. Gabriele: *Perioperative dexamethasone reduces post-surgical sequelae of wisdom tooth removal. A splitmouth randomized double-masked clinical trial. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2006; 35: 241–246. # 2005 International Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Published by Elsevier.*

27.- Prieto I*, Prieto-Fechech A**, Bascones Martínez A. *Corticoesteroides y cirugía del tercer molar inferior. Revisión de la literatura. Av. Odontoestomatol 2005; 21-5: 251-258*