

## Uso de esteroides en clínica

<sup>1</sup>Elia Fernández-De Lara Ruíz. <sup>2</sup>Sandra García-Revelo. <sup>3</sup>C. Elia Fernanda Arcega-Fernández De Lara

<sup>1</sup>Médico Anestesiólogo, Jefe del servicio de Anestesiología del Hospital de la Mujer, Puebla, Puebla. México.

<sup>2</sup>Médico Anestesiólogo adscrito al departamento de Anestesiología del Hospital de la Mujer, Puebla, Puebla. México.

<sup>3</sup>Estudiante de la Escuela de Medicina Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, Puebla. México.

elyfer91@hotmail.com

### Resumen

Los esteroides son fármacos antiinflamatorios, anti-alérgicos e inmunosupresores derivados del cortisol o hidrocortisona, hormona producida por la corteza adrenal. Se han usado por más de 60 años en casi todas las patologías conocidas con resultados discutibles para algunas de las patologías, para otras se siguen usando ampliamente en forma cotidiana en la clínica. Se les describen dos mecanismos de acción, el primero es genómico, lento con latencia y persistencia del efecto por horas o meses el segundo es no genómico, rápido de inicio y persistencia fugaz.

El primero interviene en la transcripción génica perteneciente a la superfamilia de receptores nucleares. Los efectos antiinflamatorios, anti-alérgicos e inmunosupresores, constituyen la base terapéutica, y constituyen los usos más frecuentes de este grupo de fármacos a nivel mundial. En cada aplicación es necesario conocer sus aplicaciones y efectos secundarios, bondades y limitaciones que cada tratamiento trae consigo.

Palabras clave: glucocorticoides, antiinflamatorios, esteroides, usos terapéuticos.

### Absstract

Steroids are drugs, anti-inflammatory, anti-allergic and immunosuppressant derived from cortisol or hydrocortisone, the hormone produced by the adrenal cortex. They have been used for more than 60 years in almost all known diseases with questionable results for some of the pathologies, others continue being used widely daily in the clinic. Two mechanisms of action described the first genomic, slow latency and persistence of the effect for hours or months and the other is non-genomic, fast, and quick persistence.

The first involved in gene transcription which belongs to the nuclear receptor super family. The anti-inflammatory effects, anti-allergic and immunosuppressant, constitute the basis for therapeutic, and constitute the most

common uses of this group of drugs around the world. In each application, it is necessary to know its uses and side effects, benefits and limitations that each treatment can bring you.

Key words: glucocorticoid, steroidal anti-inflammatory drugs, therapeutic uses.

### Introducción e Historia

Desde su descubrimiento y síntesis química los esteroides son medicamentos que se utilizan día a día en todo el mundo para el tratamiento de enfermedades agudas y crónicas. En las últimas décadas se ha podido entender su mecanismo de acción con lo cual su prescripción es más precisa y los efectos indeseables menos frecuentes, algunos de ellos relacionados con la dosis, sin embargo aún existen múltiples controversias.

Fraser y Preussen 1952<sup>1</sup>, describieron la relación entre atrofia adrenal por terapia esteroidea crónica y choque hemodinámico irreversible en pacientes quirúrgicos en quienes se suspendió el tratamiento con cortisol. A partir de estos informes se dio por hecho la administración de esteroides exógenos intravenosos en los pacientes sometidos a estrés como la cirugía. Esta práctica fue objeto de estudio debido a las dudas sobre la eficacia de los mismos y los efectos secundarios de las dosis crónicas y/o elevadas.

A comienzos del siglo XX, estudios en animales permitieron pensar que existía un compuesto en la corteza de las glándulas suprarrenales que mejoraba la enfermedad de Addison, probablemente de origen lipídico<sup>2</sup>.

En 1934, el químico Edward Calvin Kendall de la Clínica Mayo en Rochester, logró junto con su equipo preparar a partir de los extractos de suprarrenales de buey un compuesto que denominaron cortisol, porque formaba cristales, lo que en realidad eran 30 compuestos.

Los esteroides son químicamente lípidos simples no saponificables, en su mayoría de origen eucariote

derivados del *ciclopentanoperhidrofenantreno* o esterano que se compone de carbono e hidrógeno. Esta estructura básica se modifica por adición de diversos grupos funcionales, como carbonilos e hidroxilos, o cadenas hidrocarbonadas<sup>3</sup>. Los esteroides se producen en la zona fascicular de la corteza de las glándulas suprarrenales descritas en 1564 por *Bartolomeo Eustachi*. El descubrimiento de los diferentes compuestos esteroides, que se inicia en 1916 con el descubrimiento de la *roxina*, el descubrimiento de la *dehidrocortisterona* con *Mason y Edward* entre 1935-1936, y la *cortisterona* con *Mason y Reichstein* en 1945(5). En 1946, *Sarret*; y en 1947, *Kendall*; sintetizaron el compuesto *E*, que denominan *cortisona*, y el *F* que denominan *hidrocortisona*<sup>4</sup>.

*Tadeus Reichstein* (1897-1996) químico alemán, trabajando en Zúrich, identificó varios compuestos de la cápsula suprarrenal, simultáneamente con *Kendall*<sup>2</sup>. De los 29 esteroides que identificaron<sup>4</sup>, fueron biológicamente activos. No solo el grupo de la Clínica Mayo trabajaba en este propósito. *JJ Pfiñer*, *WW Swingle* y *Winters Teiner*, de Columbia, fueron los primeros en aislar unos pocos miligramos del compuesto *E*; pero ni ellos, ni *Reichstein* pudieron reconocer el compuesto activo; logro que sí realizó *Kendall*, quien ya en 1935 utilizaba el compuesto *E* para la prueba de trabajo muscular<sup>5</sup>.

La era de la producción sintética de dichas sustancias inició con las compañías *Merck*, *Armour* y el laboratorio *Upjohn*, *cortisona* por vía parenteral. Este mismo laboratorio, en mayo de 1949 pudo lograr la presentación oral. Este compuesto se identificó bioquímicamente como la 17-hidroxi-11-dehidrocortisterona, que genérica y comercialmente se conoce como *cortisona*<sup>6-8</sup>.

El 11 de diciembre de 1950, al recibir el premio Nobel de Medicina: *Philip S. Hench* narró en Estocolmo "La historia de los esteroides se remontaba a abril de 1929 cuando un paciente de la Clínica Mayo expresó que la inflamación articular que padecía había mejorado después de un episodio de ictericia<sup>9</sup>. Asimismo se observó mejoría de la artritis durante el embarazo. "Parece razonable creer que la fuente de la mejoría de la artritis reumatoide está relacionada con una sustancia química específica del cuerpo humano"<sup>10</sup> e infiere que debe existir una sustancia *X* que podría tener efecto anti-reumático y analérgico<sup>11</sup>. Ya aislada la *cortisona*, durante los años de 1948-1949, el

grupo de la Clínica Mayo aplicó el compuesto *E* (*cortisona*) a pacientes con *Lupus Eritematoso Sistémico* (LES), *fiebre reumática*, *artritis reumatoide* y otras como *panarteri nodosa* y *polimiositis*, con buenos resultados en la mayoría de ellos<sup>12</sup>.

En 1950 se observa el efecto antiinflamatorio de la *cortisona* en el globo ocular. En 1951, *Hollandery*, demostró el efecto benéfico de la *hidrocortisona* en inyección intraocular<sup>13</sup>.

*Luis J. Sofer*, *Marvin F. Levi* y *George Baehr*<sup>14</sup> del Hospital Mount Sinai de Nueva York, describieron complicaciones como hipertensión arterial, depresión, convulsiones, pigmentación, hirsutismo, estrías, insuficiencia cardíaca congestiva, alcalosis y diabetes mellitus, sin embargo algunos de ellos plantearon la posibilidad de su uso prolongado. En 1954 *Sofer*, *Elstery Hamerman*<sup>15,16</sup> describieron otras complicaciones de los esteroides como el síndrome de Cushing, infecciones, acné, alopecia, úlcera péptica, y describieron tres casos de osteoporosis. El "fenómeno de rebote" fue descrito en 1954, por *Harvey*<sup>17</sup>, en diecinueve pacientes tras suspender el medicamento.

En México, en 1955, el Dr. Roberto Real Encinas procedente de la Clínica Mayo donde se había entrenado con *Hench*, *Stocumby Polley* inicia el manejo de pacientes con *glucocorticoides* en el entonces Instituto Nacional de la Nutrición.

Entre 1980 y 1982, en cuatro artículos clásicos, *Hirata*<sup>18,19</sup> confirmó los hallazgos de *Flowery Blackewell* publicados en 1979 y 1980<sup>20,21</sup>, respectivamente, en los que se demostraba que los leucocitos polimorfonucleares tratados con dexametasona secretaban un factor que suprimía la síntesis de prostaglandinas; denominaron a este factor como *macrocorona*, y plantearon la hipótesis que este factor mediara el efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides. También demostraron que las células incrementaban este factor 30 a 60 min después de la inducción de los glucocorticoides, y que a su vez inhibía la fosfolipasa A<sup>22</sup>.

*Hirata* llamó a este "inhibidor", *lipomodulina*. Un año después *Hirata*, con *Axelrod* y *Steinberg* demostraron la presencia de anticuerpos contra la lipomodulina en pacientes con LES. En 1982 *Hirata* demostró que la *macrocorona* y la *lipomodulina* eran una misma proteína.

## Glucocorticoides

Parece ser que la secreción de glucocorticoides no depende de forma primaria del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, sino más bien por el marcapaso endógeno suprarrenal y el influjo simpático hacia la glándula, y es autorregulado gracias a los efectos celulares y ambientales de todos los sistemas.

Los glucocorticoides no sólo son el resultado final del ciclo circadiano, sino que ellos mismos influyen en el reloj, concepto que sería fundamental para iniciar la construcción del concepto moderno del ciclo circadiano<sup>23</sup>. Los *genes del tiempo o reloj (clock genes)*, fueron descritos por primera vez por *Konopka y Benzer* en 1971<sup>24</sup>, y *Feldman y Hoyle* en 1973<sup>25</sup> por su papel en el mantenimiento de los ritmos circadianos de los tejidos por fuera del sistema nervioso central. Las células periféricas tienen su propio reloj circadiano similar a las neuronas del sistema nervioso central, sólo estas últimas son capaces de mantener su ritmo de manera independiente, los marcapasos periféricos jugarían un papel crucial en condiciones especiales como la restricción calórica.

Las hormonas esteroideas circulan en plasma principalmente unidas a proteínas transportadoras específicas que constituyen un reservorio de la hormona en el organismo y participan en el transporte y distribución en los diferentes tejidos. Las principales proteínas transportadoras son: la transcortina, la globulina ligadora de esteroides sexuales y la albúmina. Las globulinas tienen muy alta afinidad pero baja capacidad de unión, en tanto que la albúmina tiene muy baja afinidad y elevada capacidad de unión.

En condiciones fisiológicas el cortisol circula principalmente (90-97%) unido fundamentalmente a transcortina, (70%) y en menor medida a la albúmina.

Los glucocorticoides, denominados así por su acción hiperglucemiante, tienen efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas. Cumplen varias funciones, son anabólicos aunque también ejercen efectos catabólicos sobre algunos tejidos.

Incrementan la glucosa sanguínea a través de su acción sobre el glucógeno, las proteínas y el metabolismo lipídico. En el hígado el cortisol es crucial para el depósito de glucógeno al incrementar la glucógeno sintetasa e inhibir la glucógeno fosforilasa. En los tejidos periféricos,

como el muscular y el adiposo, el cortisol inhibe la captación y la utilización de la glucosa. En el tejido adiposo se activa la lipólisis y como resultado se incrementan los ácidos grasos libres en la circulación. Se observa un incremento del colesterol total y los triglicéridos, mientras que los niveles de lipoproteínas de alta densidad disminuyen. También tienen un efecto permisivo sobre otras hormonas como catecolaminas y glucagón, lo que lleva a insulino-resistencia y, por lo tanto, a un aumento de la glucosa a expensas del catabolismo proteico y lipídico<sup>2</sup>.

Estimulan la diferenciación del adipocito promoviendo la adipogénesis.

El efecto crónico del exceso de glucocorticoides sobre el tejido adiposo es complejo. Además de inducir insulino-resistencia en el tejido muscular, los glucocorticoides causan cambios catabólicos en músculo, piel y el tejido conectivo. En la piel y el tejido conectivo inhiben la división celular y la síntesis de ADN en la epidermis y reducen la síntesis de colágeno. En el músculo causan atrofia, lo cual parece ser específico para las fibras musculares tipo I. La síntesis proteica muscular está reducida. Los glucocorticoides inhiben la función osteoblastica, lo cual favorece la osteopenia y la osteoporosis.

Inducen un balance negativo de calcio inhibiendo la absorción intestinal e incrementando la excreción renal, debido a la secreción aumentada de hormona paratiroidea, lo que da lugar a un aumento de la resorción ósea y una disminución de la formación de hueso<sup>2</sup>. Aumentan la tensión arterial a través de mecanismos variados que incluyen acciones sobre los riñones y el sistema vascular. En el músculo liso vascular aumenta la sensibilidad a los agentes vasopresores como las catecolaminas y la angiotensina II, mientras que reducen la dilatación vascular mediada por el óxido nítrico. La síntesis de angiotensinógeno está aumentada. En el riñón el cortisol puede actuar en la nefrona distal causando retención de sodio y pérdida de potasio (mediado por el receptor de mineralocorticoides). En cualquier otro lugar de la nefrona los glucocorticoides incrementan la tasa de filtración glomerular, el transporte de sodio en el epitelio tubular proximal y en el aclaramiento de agua libre.

Este efecto colateral incluye el antagonismo de la acción de la vasopresina y explica la hiponatremia dilucional

vista en pacientes con deficiencia de glucocorticoides.

Supresión de la respuesta inmunológica mediada a muchos niveles.

Reducen el número de linfocitos en forma aguda en sangre periférica (más los T que los B), al redistribuirlos desde el compartimento intravascular hacia el bazo, ganglios linfáticos y médula ósea. Inhiben la síntesis de inmunoglobulinas y estimulan la apoptosis de los mismos; contrariamente el número de neutrófilos aumenta. La cantidad de eosinófilos cae rápidamente.

Se unen directamente al NF-κB para evitar la translocación nuclear induciendo la producción del inhibidor del NF-κB al incluirlo en el citoplasma, inactivando, por lo tanto, su efecto.

Los efectos antiinflamatorios adicionales incluyen, inhibición de la diferenciación de los monocitos en macrófagos y la fagocitosis de los macrófagos y su actividad citotóxica. Reducen la respuesta inflamatoria local al evitar la acción de la histamina y de los activadores del plasminógeno. La síntesis de prostaglandinas se ve disminuida a lipocortinas que inhiben la actividad de la fosfolipasa A<sup>2</sup>.

A nivel del cerebro los esteroides producen importantes manifestaciones como: depresión, euforia, psicosis, apatía y letargia. Causan muerte neuronal muy notable, lo cual podría estar relacionado con la memoria y las enfermedades neurodegenerativas, como por ejemplo la enfermedad de Alzheimer. La secreción endógena diaria de glucocorticoides se estima entre 5 y 10 mg/m<sup>2</sup> lo que corresponde a 5-7 mg/día de prednisona oral o 20 a 30 mg/día de hidrocortisona.

La síntesis de colesterol puede aumentar debido a condiciones de estrés a 100 mg/m<sup>2</sup>/día<sup>27</sup>. Una disminución en la producción de glucocorticoides se traduce como insuficiencia adrenal o suprarrenal que puede ser clasificada como primaria, secundaria y terciaria, en sus formas aguda o crónica.

### Insuficiencia Suprarrenal

#### a) Insuficiencia suprarrenal primaria.

La más frecuente es la autoinmune que se presenta en pacientes que sufren destrucción del más del 90% de las glándulas, tiene una prevalencia de 40 a 110 casos por cada millón, y una incidencia de 6 casos por millón por año.

En esta patología la disfunción adrenal es independiente de la ACTH cuya producción está aumentada con pérdida en la producción de glucocorticoides y mineralocorticoides, requiriendo tratamiento suplementario de por vida. Está frecuentemente asociada a síndrome de deficiencia poliglandular, a infección por virus de inmunodeficiencia humana (la más frecuente en los Estados Unidos de América) desarrollada en 30% de pacientes con enfermedad avanzada.

Tuberculosis es la causa más frecuente en el resto del mundo; por metástasis (pulmón, mama, colon, estómago, linfoma, Sarcoma de *Kaposi*). Otras causas son infarto o hemorragia suprarrenal por sepsis, alteraciones de la coagulación, choque traumático.

*Ketoconazol*, aminoglutémid, metopirona, mitotane y otras como adrenoleucodistrofia, hipo e hiperplasia adrenal congénita, déficit en el metabolismo del colesterol pueden originarla.

La insuficiencia suprarrenal primaria puede ser parcial teniendo como causas el déficit de glucocorticoides, resistencia a los glucocorticoides, hipoadosteronismo hiporreninémico por nefropatía diabética, nefritis intersticial crónica, por analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, por antihipertensivos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ciclosporina, hipoadosteronismo hiperreninémico sea congénito o aislado, heparina, espironolactona, amilorida, pseudohipoadosteronismo.

#### b) Insuficiencia suprarrenal secundaria.

Es ACTH dependiente con signos y síntomas causados por deficiencia de glucocorticoides. Habitualmente estos pacientes tienen intacta la función mineralocorticoides, raramente presentan hipovolemia siendo más común la hipoglicemia. Es una enfermedad poco común y es producida por la disminución o ausencia de ACTH en enfermedades del hipotálamo e hipófisis como macroadenoma hipofisiario, sarcoidosis, apoplejía hipofisiaria, hipofisitis, postparto, etc.

c) Insuficiencia suprarrenal terciaria es la forma más común, caracterizada por depresión o ausencia de la función hipotálamo/pituitaria, usualmente por terapia con esteroides de forma iatrogénica<sup>28</sup>.

*Lewis*, en 1953, propuso las primeras guías de tratamiento para pacientes que toman glucocorticoides

exógenos, recomendando grandes aumentos en las dosis, lo que se convirtió por mucho tiempo en el estándar de tratamiento<sup>29</sup>.

#### Estrés quirúrgico

Por muchos años los pacientes quirúrgicos esteroide-dependientes fueron colocados en un estándar de dosis complementaria durante el perioperatorio. Este método finalmente fue cuestionado debido a los efectos deletéreos de dosis elevadas, incluida la pobre cicatrización de heridas, control inadecuado de la glucosa, retención de líquidos, hipertensión arterial, desequilibrio hidroelectrolítico, inmunosupresión, sangrado gastrointestinal y efectos psicológicos desfavorables.

El informe de casos por *Fraser* (1952) y *Lewis* (1953) fueron suficientes para convencer a la comunidad médica que la suspensión del tratamiento con esteroides, en pacientes dependientes, tenía el potencial de causar graves riesgos de morbilidad y mortalidad.

*Kehlet*<sup>30</sup>, en 1976 en Copenhague, publicó una extensa revisión retrospectiva de 57 casos documentando choque perioperatorio o muerte en pacientes bajo tratamiento con glucocorticoides. El intervalo entre la cirugía y el choque o la muerte oscilaron desde antes de la operación hasta 48 horas después de la misma. Únicamente 3 casos mostraron hipotensión arterial y bajos niveles de cortisol en plasma que sugirieron insuficiencia adrenal. El resto de los casos no fueron conducentes o no se tuvo evidencia que se relacionara con insuficiencia suprarrenal.

En 1994, *Salem*,<sup>56</sup> condujo que los médicos deben reemplazar los glucocorticoides en una cantidad equivalente a la respuesta fisiológica normal al estrés quirúrgico<sup>31-33</sup>.

El riesgo de anestesiarse y operar a pacientes tratados con glucocorticoides crónicamente depende de la duración y la gravedad de la cirugía. Se recomienda además que, para la dosificación y duración del tratamiento con glucocorticoides, debe tenerse en cuenta la dosis preoperatoria y la duración del tratamiento.

En 7 análisis prospectivos se analizó la secreción de cortisol después de cirugía mayor; el promedio fue de 40. Ninguno de los pacientes cursaba con insuficiencia suprarrenal o tomaba previamente glucocorticoides. El

rango de secreción de cortisol en 24 horas era amplio, variando de 60mg a 320mg/24h.

*Kehlet y Binder*<sup>34</sup>, en 1973, encontraron un promedio en la secreción de cortisol de 10 mg/h en el posoperatorio inmediato, que se redujo a 5 mg/24 h después de la cirugía. *Wise* (60), en 1972, encontró una cortisolemia en 24h de 60mg.

Se acepta generalmente que la mayoría de los pacientes que no toman esteroides previamente a la cirugía secretan entre 75 y 150mg de cortisol en las primeras 24 horas después de cirugía mayor o hasta 100mg<sup>35-37</sup>.

Estudios confirman que los pacientes que toman dosis pequeñas de esteroides (menores de 5 mg/día de prednisona) en respuestas normales frente a las pruebas de estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. *Rochelle*<sup>38</sup>, en 1993, en un estudio prospectivo de pacientes que tomaban dosis bajas de prednisona administró una prueba de estimulación rápida con 250 µg de Cosyntropin (ACTH sintética) conduciendo que los pacientes que recibían menos de 5 mg/día de prednisona tenían una respuesta normal de secreción de cortisol; los que tomaban 5.5-6.8mg/día de prednisona, una respuesta intermedia; y aquellos con dosis medias por encima de 6.8 mg/día, una respuesta suprimida a la estimulación con ACTH.

En 1995, *Friedman*<sup>39</sup>, evaluó prospectivamente 28 pacientes con terapia crónica con esteroides, que fueron intervenidos quirúrgicamente de 35 procedimientos ortopédicos mayores, incluyendo reemplazo total de cadera y rodilla. La dosis media de prednisona que tomaban los pacientes de este estudio era de 10mg/día, con una duración media del tratamiento de 7 años. No se administraron esteroides suplementarios previos a la cirugía. Los pacientes fueron observados en relación a los cambios de la presión arterial, fiebre, electrolitos séricos y otras variables clínicas. Midió las concentraciones de cortisol libre urinario en 24 horas para identificar niveles normales y los aumentos de producción de glucocorticoides endógenos. Finalmente, no hubo diferencias significativas en los cambios de los parámetros clínicos antes citados que indicaran deficiencia del glucocorticoide posoperatorio. Los marcadores bioquímicos revelaron una respuesta endógena normal al estrés a pesar del uso crónico de esteroides.

En 1973, *Kehlet y Binder*, realizaron un estudio prospectivo controlado, para determinar si los pacientes bajo tratamiento crónico con glucocorticoides (prednisona) podrían tener una respuesta fisiológica suprarrenal frente a la cirugía mayor, pero sin administrar esteroides suplementarios. Analizaron 14 pacientes que no tomaban esteroide alguno, sometidos a cirugía como controles; y 74 pacientes con terapia esteroidea a largo plazo, para cirugía mayor (prednisona 5 a 80 mg/día) y 30 pacientes esteroide dependientes, para cirugía menor (prednisona 5 a 30 mg/día). La prednisona fue suspendida 36 horas antes de la cirugía y restaurada 24 horas después de la cirugía. Se midió la cortisololemia después de 24 horas de la cirugía. Aproximadamente 30% de los pacientes tratados con glucocorticoides exhibieron una respuesta adrenocortical disminuida a la cirugía; solo una paciente mostró signos clínicos o síntomas de insuficiencia adrenal.

La mayoría de los pacientes controles (no dependientes a esteroides) tuvieron poca o nula respuesta de cortisol a la cirugía. Los investigadores concluyeron que poca o nula respuesta suprarrenal al estrés fue prevalente en los pacientes que tomaban glucocorticoides en dosis elevadas y de manera crónica: más de 12.5 mg/día de prednisona por más de 6 meses, más de 10 mg/día durante más de dos años, o más de 7.5 mg/día durante más de 5 años. De este estudio se dedujo la hipótesis que, incluso con poca respuesta suprarrenal al estrés anestésico/quirúrgico, hay protección adrenal, aunque disminuida.

*Kenyon y Albertson*<sup>40</sup> realizaron un estudio prospectivo en 40 pacientes que se medicaban con prednisona (5-10 mg/día) y que se hospitalizaron por enfermedad, alteraciones metabólicas, o cirugía. En la hospitalización se suspendió la administración de prednisona. En el transcurso de las primeras 36 horas de la hospitalización se midieron las concentraciones séricas de cortisol, de orina en 24 horas y ACTH. Una vez que la condición de los pacientes había mejorado, se les hizo una prueba con la aplicación de 250 mg de ACTH sintética (Cosyntropin). Aunque la respuesta a la prueba de la Cosyntropin fue deficiente en el 63% de los pacientes, el 97% de ellos presentaron concentraciones de cortisol urinario normal o aumentado. De esto se deduce que, a pesar del tratamiento crónico con esteroides, la función adrenal y la producción de glucocorticoides endógenos pueden ser suficientes para responder ante el estrés de alguna patología o cirugía.

Patologías donde se administran esteroides

El uso rutinario de una dosis de reemplazo única para todos los pacientes quirúrgicos comenzó a considerarse en 1975 cuando *Kehlet* sugirió que los procedimientos quirúrgicos se dividen en menores y mayores, según la respuesta al estrés que mo ven. El objetivo de este enfoque era sustituir los requerimientos incrementados de cortisol de 75 a 150 mg las primeras 24 horas. Para cirugías menores, como las que toman menos de una hora.

Para cirugías mayores como la intratorácica, vascular mayor y grandes operaciones abdominales, la recomendación era de 25 mg de hidrocortisona en la inducción de la anestesia. Esta recomendación se basó en un estudio que mostró que los sujetos normales a menudo no responden con estrés a una cirugía menor y la mayoría secretan 50 mg/día de cortisol.

En 1978, *Grany Pahle*<sup>41</sup>, recomendaron los esteroides de depósito: acetato o fosfato de betametasona; una sola inyección intramuscular en el perioperatorio, en pacientes que recibían previamente glucocorticoides (prednisona). *Salem*, en 1994, recomendó que la administración de glucocorticoides perioperatorios debe individualizarse en función de las dosis de esteroides tomadas previamente por el paciente, duración del tratamiento y el grado de estrés quirúrgico anticipado.

Existe interés y controversias acerca del uso de esteroides perioperatorios en pacientes que ingieren crónicamente glucocorticoides, que incluyen a los pacientes en estado crítico: séptico, estado de choque, insuficiencia respiratoria aguda del adulto, meningitis, trauma craneoencefálico, lesión medular aguda, etc. Otro tema de interés es el uso de etomidato en pacientes críticos. En los últimos años, se ha retomado la administración de dosis bajas o moderadas de metilprednisolona en el tratamiento de la sepsis<sup>42-43</sup>.

*Ananne*<sup>44</sup>, en 2002, informó de un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo, con bajas dosis de corticosteroides en choque séptico. Este importante estudio lleva a un renovado interés y al uso clínico generalizado de la administración o suplementación fisiológica de 300 mg/día de hidrocortisona o su equivalente de glucocorticoides en el tratamiento del choque séptico e hipotensión arterial inducida por sepsis.

El informe del 2008 (Cortés) con 499 pacientes, con el uso de hidrocortisona, en choque séptico, informó que no hubo ningún beneficio en la sobrevivencia de los pacientes o en la reversión del estado de choque cuando se utilizaba suplementación esteroidea<sup>45</sup>.

Las recomendaciones actuales para sepsis según las guías del 2012 destacan.

1. No utilizar hidrocortisona intravenosa como tratamiento de pacientes adultos con choque séptico si la reanimación con fluidos adecuada y el tratamiento con vasopresores son capaces de restaurar la estabilidad hemodinámica.
2. De no poder lograr este objetivo, se sugiere solo hidrocortisona intravenosa en una dosis de 200 mg por día (grado 2C).
3. No utilizar la prueba de estimulación ACTH para identificar el subconjunto de adultos con choque séptico que deberían recibir hidrocortisona (grado 2B).
4. En los pacientes tratados, se ajusta la dosis de hidrocortisona cuando ya no se necesitan los vasopresores (grado 2D).
5. No administrar los corticosteroides para el tratamiento de sepsis en ausencia de choque (grado 1D).
6. Cuando se administre hidrocortisona, utilizar flujo controlado (grado 2D).

#### Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Progresiva del Adulto (SIRPA)

En cuanto al SIRPA, dosis de 1 mg/kg/día de metilprednisolona o su equivalente reportan mejoría en la inflamación pulmonar y en los parámetros fisiológicos pulmonares<sup>46,47</sup>.

Recientemente se publicó un estudio controlado, aleatorizado, prospectivo, donde se administró una infusión de metilprednisolona a 91 pacientes con SIRPA (inicio a las 72 h), reportando mejoría en la función pulmonar, extrapulmonar, reducción en la duración de la ventilación mecánica y en la estancia en la unidad de cuidados intensivos<sup>48</sup>.

En el año de 2009 el uso de dosis bajas de esteroides se asoció con mejores resultados de mortalidad y morbilidad sin aumento de las reacciones adversas. Es importante que, durante la administración intravenosa

con una de glucocorticoides, debe haber una vigilancia estrecha de los signos y síntomas de probable infección, control estricto de la glucosa, y evitar los fármacos bloqueadores neuromusculares.

#### Meningitis, trauma de cráneo y medular

Un estudio controlado, aleatorizado, reciente y una revisión sistemática evidencian que, la dexametasona administrada junto con la primera dosis de antibiótico, reduce significativamente la tasa de mortalidad, pérdida de la audición y secuelas neurológicas, en la meningitis bacteriana del adulto<sup>49,50</sup>. A pesar de que hay frecuentemente síntomas de insuficiencia suprarrenal por trauma craneoencefálico (25%), hay una demostrada evidencia en contra de la administración rutinaria de corticosteroides intravenosos en pacientes con trauma de cráneo<sup>51</sup>. En un estudio multicéntrico, el riesgo de muerte los primeros 14 días post trauma de cráneo, es mayor en aquellos pacientes que recibieron una infusión intravenosa con una por 48 horas de corticosteroides, en comparación con aquellos que únicamente recibieron placebo. Finalmente, a los 6 meses, el riesgo de muerte o discapacidad grave, es mayor en la asociación trauma de cráneo y corticosteroides, en comparación al grupo placebo<sup>52</sup>.

El tratamiento de la lesión medular aguda con corticoides es controvertido. Los datos reportados por la *National Acute Spinal Cord Injury Studies* (NASCIS), en la década de 1990, apoyó la administración de dosis altas de metilprednisolona: primera dosis de 30 mg/kg y posterior infusión de 5.4 mg/kg/h, durante 24 horas, después de sección medular aguda, idealmente debe ser administrada dentro de las 8 horas de la lesión<sup>53</sup>, tratamiento que fue ampliamente adoptado y se convirtió en un nivel de atención; sin embargo, ha habido muchas críticas al diseño del estudio y al análisis estadístico, y las evidencias de conflicto clínico han surgido orillando con ello a algunos médicos a abandonar el uso de esteroides a causa de un inaceptable riesgo/beneficio<sup>54,55</sup>.

Una revisión de *Cochrane* apoya el uso de metilprednisolona para la sección medular traumática al igual que una reciente revisión retrospectiva en el uso de esteroides en sección medular incompleta por trauma cervical agudo<sup>56,57</sup>.

## Etomidato y Esteroides

El etomidato es un inductor de la anestesia usado frecuentemente en pacientes graves, inestables hemodinámicamente. Es un derivado del Imidazol. Inductor de primera línea para la intubación traqueal en el paciente crítico por sus mínimos efectos cardiovasculares secundarios.

El etomidato inhibe la enzima 11 $\beta$ -hidroxilasa, responsable de la conversión del 11 $\beta$ -desoxicortisol en cortisol dentro de la glándula suprarrenal. Esta acción se describió por primera vez en 1984 por *Wagner y White*<sup>58</sup>. La insuficiencia suprarrenal, definida como una inadecuada respuesta a la administración de 250  $\mu$ g de Cosyntropin, puede durar hasta 24 horas en niños con meningitis y sepsis<sup>59,60</sup>, y hasta 48 horas en adultos críticamente enfermos.

Sin embargo una publicación reciente informa que ni de forma clínica ni los resultados de la terapia se vieron afectados por el uso de etomidato en pacientes críticos.

## Referencias

- Fraser CG, Preuss FS, Bigford WD: Adrenal atrophy and irreversible Shock associated with cortisone therapy. *JAMA* 1952; 149:1542-1543.
- Thorn G. *Diagnosis and Treatment of Adrenal Insufficiency*. Springfield, Ed. Thomas 1951.
- Brandan N, Llanos IC. Esteroides funciones. Cátedra de Bioquímica 2008. Facultad de Medicina UNNE.
- Ingle D, Edward C, Kendall (1866-1972) *Nat Acad of Sciences*, Washington D.C. pp. 246-290.
- Munck A, Brinck-Johnsen T. Specific and nonspecific physicochemical interactions of glucocorticoids and related steroid with rat thymus cells in vitro. *J Biol Chem* 1968; 253:55-56.
- Iglesias Gamarra Antonio. Historia del Lupus. Panamericana. Formas e impresos Primera edición agosto 2003, pp. 503-513.
- Hench PS. A Reminiscence of certain events before, during, and after the discovery of cortisone. *Minn Med* 1953; 36: 705-710.
- Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. Effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions: A Study in Clinical Physiology. *Arch Intern Med* 1950; 85:545-666.
- Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. Effect of a hormone of the adrenal cortex (17 Hydroxy-11 Dehydrocorticosterone, Compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on Rheumatoid Arthritis: Preliminary Report. *Proc Stat Meet Mayo Clinic* 1949; 24:181-197.
- Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The Effect of Cortisone and of ACTH on rheumatoid arthritis and rheumatic fever. *Memorias del VII Congreso Internacional sobre Enfermedades Reumáticas*, edición a cargo del Comité de Publicaciones, Filadelfia, American Rheumatism Association, W.B. Saunders 1952:131-148.
- Humberto MC, Pablo Montenegro G, José Félix Restrepo, Federico Rondón Herrera, Gerardo Quintana, Antonio Iglesias Gamarra. Historia de los glucocorticoides. *Rev Colomb Reumatol*. 2010; v.17 n.3.
- Hollander JL, Brown BM, Jessar RA, Brown CV. Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints: Comparative effects of and use of hydrocortisone as local anesthetic agent. *JAMA* 1951; 147:1629-1633.
- Bunim JJ, Peckert MM, Bollet AJ. Studies on metacostandrolone and metacostandracin in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1955; 157:311-316.
- Sorrell LJ, Elster SK, Hamerman DJ. Treatment of acute disseminated lupus erythematosus with corticotropin and cortisone. *AMA. Arch Int Med* 1954; 93:503-514.
- Lin EC, Knox WE. Adaptation of the rat liver Tyrosine - a - ketoglutarate transaminase. *Biochem Biophys Acta* 1957; 26:85-89.
- Greengard O, ACS G. The effect of actinomycin on the substrate and hormonal induction of liver enzymes. *Biochem Biophys Acta* 1962; 61:652-657.
- Greengard O, ACS G. The effect of actinomycin on the substrate and hormonal induction of liver enzymes. *Biochem Biophys Acta* 1962; 61:652-657.
- Auphan M, Di Donato JA, Rose EC. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF- $\kappa$ B activity through induction of I $\kappa$ B synthesis. *Science* 1995; 270:286-290.
- Lu NZ, Cidlowski JA. The origin and functions of multiple human glucocorticoid receptor isoforms. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1024:102-103.
- Rhen T, Cidlowski JA. An inflammatory action of Glucocorticoids. *New mechanisms for old Drugs. N Engl J Med* 2005; 353:1711-1723.
- Rhen T, Cidlowski JA. An inflammatory action of Glucocorticoids. *New mechanisms for old Drugs. N Engl J Med* 2005; 353:1711-1723.
- Lu NZ, Cidlowski JA. The origin and functions of multiple human glucocorticoid receptor isoforms. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1024:102-103.
- Balsalobre A. Clock genes in mammalian peripheral tissues. *Cell Tissue Res* 2002; 30:193-199.
- Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1971; 68(9):2112-2116.
- Welsh DK, Logothetis DE, Meister M & Reppert SM. Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron* 1995; 14:697-706.
- Johnson LK, Baxter JD. Regulation of gene expression by glucocorticoids: early effects preserved in isolated chromatin. *J Biol Chem* 1978; 253:1991-1996.
- Diane E. Heade, Aaron Joseph, Douglas B. Coursin. When should perioperative glucocorticoid replacement be administered? Evidence-Based Practice Parameters-The American Society of Anesthesiologists Approach. 2008. Section III Chapter 29-184.
- González-Albarrán, O; García Robles, R. Protocolo de sospecha de insuficiencia suprarrenal. *Medicine*. 2000; 08:1168-1169.
- Lewis L, Robinson RF, Yee J, Hacker LA, Eisen G: Fatal adrenal cortical insufficiency precipitated by surgery during prolonged corticosteroid treatment. *Ann Intern Med* 1953; 39:116-126.
- Kehlet H: Clinical course and hypothalamic-pituitary-adrenal function in glucocorticoid-treated surgical patients. Copenhagen, FADL's Forlag, 1976.
- Salem M, Tannish RE, Bromberg J, et al: Perioperative glucocorticoid coverage: A reassessment 42 years after emergence of a problem. *Ann Surg* 1994; 219:416-425.
- Chernow B, Alexander HR, Thompson WR, et al: The hormonal responses to surgical stress. *Arch Intern Med* 1987; 147:1273-1278.
- Udelsman R, Goldstein DS, Loriaux DL, Chrousos GP: Catecholamine-glucocorticoid interactions during surgical stress. *J Surg Res* 1987; 43:539-545.
- Kehlet K, Binder C: Value of an ACTH test in assessing hypothalamic-pituitary-adrenal function in glucocorticoid-treated patients. *Br Med J* 1973; 2:147-149.
- Nicholson G, Burrin JM, Hall GM: Peri-operative steroid supplementation. *Anaesthesia* 1998; 53:1091-1104.
- Orth DS, Kovas WJ: The adrenal cortex. In Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors: *Williams's textbook of endocrinology*, End 9. Philadelphia, WB Saunders, 1998.
- Kehlet H: A rational approach to dosage and preparation of parenteral glucocorticoid substitution therapy during surgical procedures. *Acta Anaesthesiol Scand* 1975; 19:260-264.
- La Rochelle G, La Rochelle AG, Ratner RE, Borenstein DG: Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients receiving low-dose prednisone. *Am J Med* 1993; 95:258-264.
- Friedman RJ, Schifano CF, Bromberg JS: Use of supplemental steroids in patients having orthopedic operations. *J Bone Joint Surg* 1995; 77A:1801-1806.
- Kenyon NJ, Albertson TE: Steroids and sepsis: Time for another reevaluation. *J Intensive Care Med* 2002; 17:68-74.
- Gran L, Pahle JA: Rational substitution for steroid-treated patients. *Anaesthesia* 1978; 33:59-61.
- Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group: Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987; 317:659-665.
- Bollaert PE: Stress doses of glucocorticoids in catecholamine dependency: A new therapy for a new syndrome. *Intensive Care Med* 2000; 26:3-5.
- Annane D, Sebban P, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862-871.

45. Sprung CL, Annane D, Keh D, Corcus Study Group: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:111-124.
46. Annane D: Glucocorticoids for ARDS: Just do it! *Chest* 2007; 131:945-946.
47. Meduri GU, Headley AS, Golden E: Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280:159-165.
48. Van de Beek D, de Gans J, McIntyre P: Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1:CD004405.
49. Auphan M, Di Donato JA, Rose EC: Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF- $\kappa$ B activity through induction of I $\kappa$ B synthesis. *Science* 1995; 270:286-290.
50. Roberts I, Yates D, Sandercock P, et al: CRASH trial collaborators: Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10,008 adults with clinically significant head injury (MRCRASH trial): Randomized
51. Edwards P, Arango M, Balica L: CRASH trial collaborators: Final results of MRCRASH, a randomized placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury outcomes at 6 months. *Lancet* 2005; 365:1957-1959.
52. Rhen T, Cidlowski JA: An inflammatory Action of Glucocorticoids: New mechanisms for old Drugs. *N Engl J Med* 2005; 353:1711-1723.
53. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF: A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1405-1411.
54. Miller SM: Methylprednisolone in acute spinal cord injury: A tarnished standard. *J Neurosurg Anesthesiol* 2008; 20:140-142.
55. Poinblart V, Peltjean ME, Wiart L: Pharmacotherapy of spinal cord injury during the acute phase. *Spinal Cord* 2000; 38:71-76.
56. Bracken MB: Steroids for acute spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3):
57. Tsutsumi S, Ueta T, Shiba K: Effects of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study of high-dose methylprednisolone therapy on acute cervical spinal cord injury—results in spinal injuries center. *Spine* 2006; 31:2992-2996.
58. Wagner RL, White PF: Etomidate inhibits adrenocortical function in surgical patients. *Anesthesiology* 1984; 61(6):647-651.
59. Den Brinker M, Hokken-Koelega AC, Hazelzet JA: One single dose of etomidate negatively influences adrenocortical performance for at least 24 h in children with meningococcal sepsis. *Intensive Care Med* 2008; 34(1):163-168.
60. Vindair M, Broux C, Faure P: Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008; 34:714-719, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:1321-1328.