

GLUCOCORTICOIDES: PARADIGMA DE MEDICINA TRASLACIONAL DE LO MOLECULAR AL USO CLINICO

HÉCTOR A. SERRA^{1,2}, JUAN MANUEL ROGANOVICH^{1,3}, LEONARDO F. L. RIZZO^{1,3}

¹Dirección Médica, Química Montpellier SA; ²Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Católica Argentina; ³Estudios Metabólicos y Endocrinos, Buenos Aires, Argentina

Resumen Los glucocorticoides o corticosteroides son fármacos antiinflamatorios, antialérgicos e inmunosupresores derivados del cortisol o hidrocortisona, hormona producida por la corteza adrenal. Su uso terapéutico fuera de la endocrinología data de la observación hecha por el reumatólogo Philip Hench quien, suponiendo que los pacientes con artritis reumatoidea tenían un déficit adrenal, inyectó en algunos cortisona, molécula de reciente producción industrial. El resultado obtenido fue tan contundente que se toma como ejemplo de la medicina traslacional. En la actualidad, los glucocorticoides figuran entre las drogas más usadas y, paralelamente, más temidas. Así, el objetivo de esta revisión es señalar los aspectos destacados de su farmacología para su uso racional en la práctica clínica.

Palabras clave: glucocorticoides, antiinflamatorios esteroides, farmacología general, farmacología clínica, usos terapéuticos de fármacos

Abstract *Glucocorticoids: examples of translational medicine; from molecular aspects to bedside.* Glucocorticoids are anti-inflammatory, immunosuppressant and anti-allergic drugs derived from hydrocortisone. Their widespread use was originated from Hench's observations in patients with rheumatoid arthritis. These drugs are examples of translational medicine and they can be envisaged as one of the most prescribed and feared drugs. The objective of this review is to highlight their pharmacological properties and thus, allow a more suitable prescription.

Key words: glucocorticoids, steroidal anti-inflammatory drugs, clinical pharmacology, therapeutic use of drugs

Los glucocorticoides son fármacos antiinflamatorios, antialérgicos e inmunosupresores derivados del cortisol o hidrocortisona, hormona producida por la corteza adrenal esencial para la adaptación al estrés físico o emocional¹⁻³. En la primera mitad del siglo XX, tres hechos relacionados generaron la revolución esteroide, uno de los más destacados ejemplos de la hoy llamada medicina traslacional, que implica aplicar lo obtenido en el laboratorio (*work-bench*) al enfermo (*bedside*). Así, la precisión química de Edward Kendall para purificar e identificar los esteroides presentes en los extractos adrenales, la Segunda Guerra Mundial que dirigió la intervención estatal e industrial de EE.UU. en la producción de dichos esteroides para uso bélico, y la hipótesis desacertada del tenaz reumatólogo Philip Hench, produjeron la rápida introducción de los glucocorticoides en la práctica médica más allá de la endocrinología⁴⁻⁶. Muy pronto se contó con nuevas y efi-

caces herramientas, que tan pronto como se sintetizaban se utilizaban, produciendo una verdadera revolución en el campo de la inflamación y las enfermedades reumáticas⁷.

Este trabajo tiene como objetivo reseñar las aplicaciones clínicas de los glucocorticoides, usando conceptos emanados de aspectos moleculares de dichas drogas para un mejor empleo de estos fármacos. Asimismo, se agregan otras características que surgieron posteriormente y se revisan brevemente nuevas líneas de desarrollo esteroide, que forzosamente han de cumplir con la idea de la medicina traslacional.

Farmacología

El cortisol y la cortisona son los glucocorticoides humanos; pero la última es en realidad una prohormona⁸. La secreción diaria de cortisol está controlada por el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HPA). El HPA presenta un ritmo circadiano, con una actividad máxima hacia las 7.00 h y una mínima a las 22.00 h^{2,9}. Por ello, la concentración plasmática total oscila entre 200 y 20 µg/l y de ésta solo un 5-10% se halla libre, pues circula casi todo unido a la

Recibido: 8-VIII-2011

Aceptado: 9-XII-2012

Dirección postal: Dr. Héctor A. Serra, Química Montpellier S.A., Maza 578, 1220 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4127-0137 e-mail: aserra@montpellier.com.ar

transcortina (CBG)¹⁰. El ritmo puede perderse bajo estrés psico-físico, situaciones patológicas (depresión, síndrome de Cushing), o por la administración farmacológica de glucocorticoides, verificándose concentraciones elevadas

permanentes (hipercortisolismo)^{2, 7}. En condiciones de estrés, la secreción de cortisol puede aumentar hasta 10-15 veces (reserva adrenal)². Los compuestos sintéticos (Fig. 1) presentan mayor potencia glucocorticoide, pierden

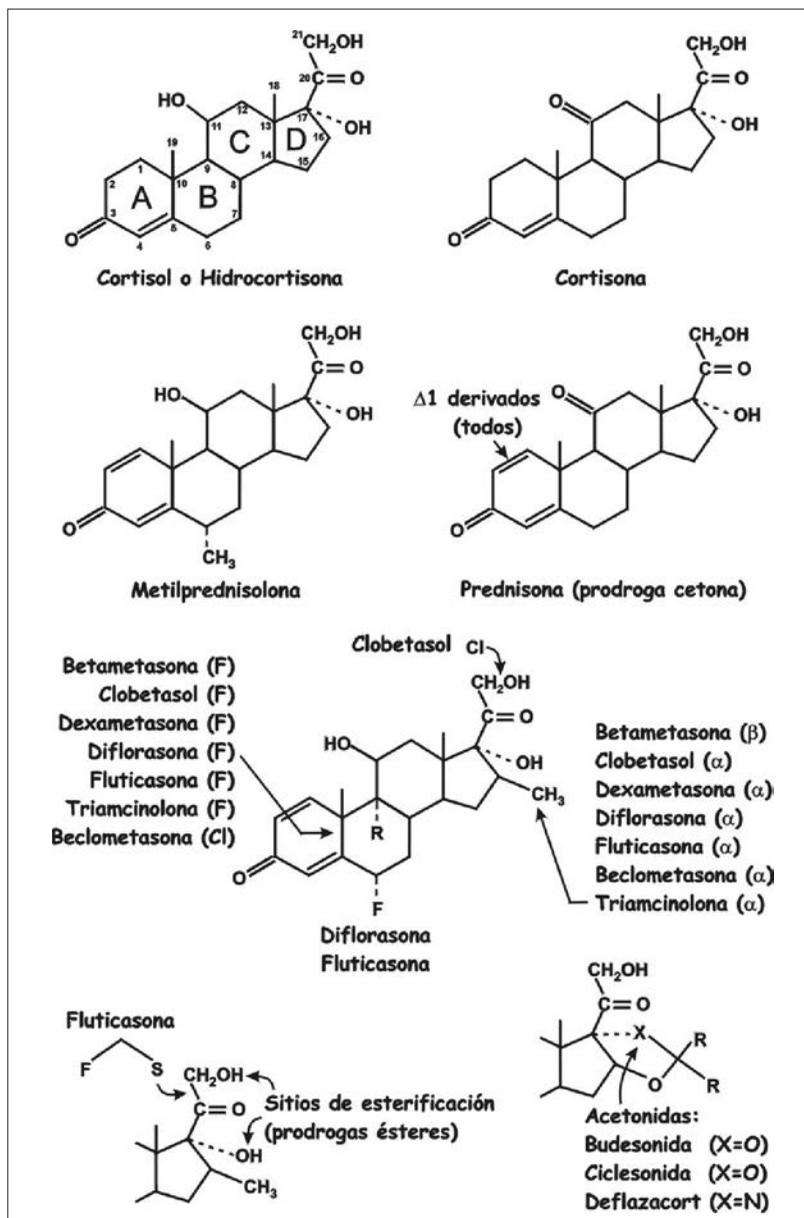


Fig. 1.– Primera fila: Estructura base de los glucocorticoides; ejemplo, cortisol. Las letras señalan los anillos constituyentes del ciclopentano-perhidrofenantreno. Los números indican las posiciones de los grupos sustituyentes y de los dobles enlaces (Δ). Segunda fila y posteriores: Modificaciones químicas que permitieron la obtención de derivados sintéticos (modificado de^{7,12, 13}): a) Deshidrogenación entre C1 y C2 (Δ¹ derivados; todos los sintéticos la presentan), prednisona-prednisolona. b) Metilación en C6, metilprednisolona-metilprednisolona, o en C16, α dexametasona y β betametasona. c) Halogenación simple en C9 de los metilados, con flúor, dexametasona y betametasona, o con cloro, beclometasona. d) Halogenación simple en C9 de los no metilados con flúor, triamcinolona. e) Halogenación doble en C9 y C6 o en C9 y C21 con flúor, fluocinolona, diflorasona y flumetasona, con flúor y cloro, clobetasol, halcinonida o con cloro, mometasona. f) Halogenación triple en C6, C9 y el isómero del C21, fluticasona. g) Agregado de heterociclos al anillo D (acetónidas), budesonida, ciclesonida y deflazacort. h) Esterificación en C17 o C21 (todos los ésteres son prodrugs), betametasona dipropionato, mometasona furoato, ciclesonida y deflazacort.

actividad mineralocorticoide y tienen mayor vida media de eliminación ($t_{1/2}$)¹¹⁻¹³.

Mecanismo de acción

A los glucocorticoides suelen atribuírseles dos mecanismos^{7,8,12,14-16}: uno genómico, lento, con latencia y persistencia del efecto por horas-meses, y otro no genómico, rápido, de inicio y persistencia fugaces. El primero se debe a proteínas modificadoras de la transcripción génica pertenecientes a la superfamilia de receptores nucleares; el segundo a moléculas diferentes poco caracterizadas.

Mecanismos genómicos: Los receptores clásicos son el glucocorticoide (GR) y el mineralocorticoide (MR), que muestran gran homología estructural pero diferente distribución tisular y afinidad por las drogas (Tabla 1)^{17,18}.

El cortisol exhibe mayor afinidad por el MR que la aldosterona, por lo que cabría esperar que fuese la hormona hidromineral. Sin embargo, esto no ocurre por el metabolismo prerreceptor (Fig. 2, arriba) ejecutado por las isoenzimas 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 β -HSD)^{8,19}: La isoenzima I, con alta actividad en hígado, tejido adiposo, hueso y otros tejidos, activa los precursores reforzando al cortisol circulante (convierte cortisona a cortisol y activa prodrogas, prednisona y metilprednisona a prednisolona y metilprednisolona respectivamente). La isoenzima II, presente solo en tejidos que expresan MR, produce la inactivación del cortisol permitiendo que la aldosterona actúe.

La estructura primaria de GR y MR muestra tres dominios (Fig. 3)^{17,18,20}: el extremo N-terminal (NTD), la región intermedia o dominio de unión al ADN (DBD) y el extremo C-terminal o dominio de unión al ligando (LBD). Ambos presentan dos isoformas y están en el citoplasma (Fig. 2, abajo) formando un complejo oligomérico 9S o receptor chaperonizado¹⁶, con alta afinidad por la hormona. Al unirse el corticoide se disocian del complejo, se homodimerizan en complejos 4S y se translocan al núcleo. Una pequeña proporción de dímeros y monómeros queda en el citoplasma y son fosforilados por quinasas dando otras formas activas. Debido a la homología entre receptores es factible la formación de heterodímeros MR-GR; sin embargo, por ahora, esto es especulativo. Los homodímeros en el núcleo siguen varios destinos^{8,14,16,21-23}:

- Se unen a secuencias consenso sobre el ADN ubicadas unos 300 a 3 000 pares de bases corriente arriba desde el promotor de los genes regulables. La formación de dímeros se explica porque los consensos son palíndromos. Tal unión provoca:

- Inducción de genes como anexina I (o lipocortina), proteínas del complejo I κ B, enzimas gluconeogénicas (PEP carboxiquinasa), transaminasas, factores de transcripción, chaperonas, moléculas de adaptación, enzimas de síntesis de surfactante, receptores, transportadores y canales iónicos. En este proceso los GR-GR se unen a elementos de respuesta al glucocorticoide (GRE) provocando la apertura de la cromatina y la síntesis de mRNA.

TABLA 1.- Tipos de receptores glucocorticoides (modificado de^{8,17,18})

Receptor mineralocorticoide (MR)	Receptor glucocorticoide (GR)
Proteína 984 aa, pm 107 kDa, 2 isoformas: MR-A y MR-B (la B tiene 15 aa en el extremo N terminal por diferente promotor)	Proteína de 777 aa, pm 94 kDa, 2 isoformas: GR- α y GR- β (difieren en exón 9, la β tiene 15 aa menos en el extremo C terminal)*
Gen codificante NR3C2 en 4q31.1	Gen codificante NR3C1 en 5q31-32
Alta afinidad (Kd = 0.5-2 nM)	Baja afinidad (Kd = 10-20 nM)
<i>Ligandos endógenos:</i> Aldosterona, cortisol y corticosterona <i>Agonista:</i> Fludrocortisona <i>Antagonista:</i> Espironolactona	<i>Ligandos endógenos:</i> Cortisol y corticosterona <i>Agonista:</i> Dexametasona <i>Antagonista:</i> Mifepristona
Ubicación restringida: Tejidos de recuperación de Na+ (TCD, colon, glándulas salivales) SNC (cortezas límbicas e hipotálamo)	Ubicación amplia en todos los tejidos
Ocupado casi todo (90%) a bajas concentraciones	Ocupado al pico matinal (30%) y casi todo (90-95%) bajo estrés

* se supone que GR- β es constitutivo nuclear y actúa como antagonista de GR- α , aunque nuevas evidencias indican que activa también otros genes.

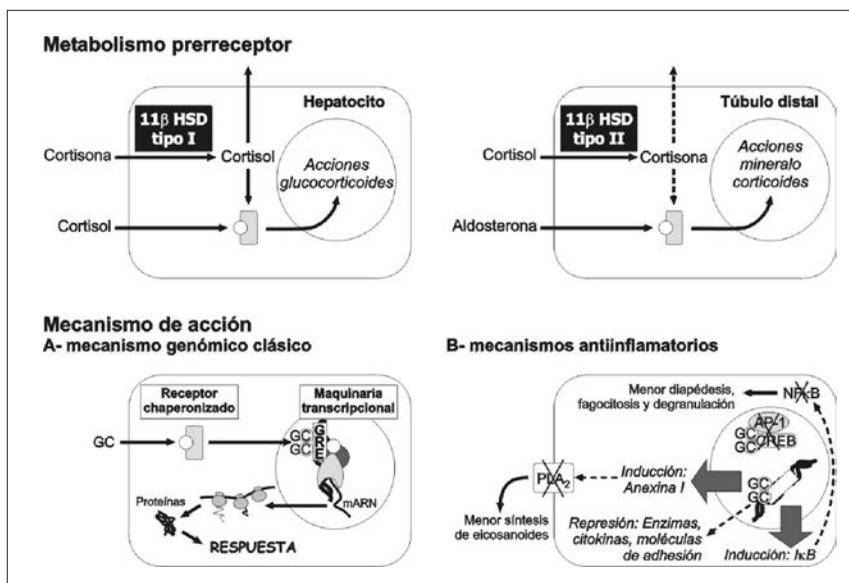


Fig. 2.— Arriba: Metabolismo prerreceptor y mecanismo de acción corticoide según los tejidos. Las enzimas 11β-HSD activan o inactivan al cortisol (hidrocortisona); de esta forma la isoenzima II evita las acciones mineralocorticoides del cortisol a nivel del túbulo contorneado distal pues el MR es muy afin por la molécula mencionada. Abajo: Un glucocorticoide -GC- (izquierda) se une a su receptor e inicia acciones genómicas al translocarse al núcleo, esto induce o reprime genes de respuesta corticoide, como los vinculados a la inflamación (derecha), produciendo los efectos típicos de estas drogas. AP-1: Dímero c-fos/c-jun; CREB: Proteína de unión al CRE o elemento de respuesta al AMPc; GRE: elemento de respuesta glucocorticoide; IκB: Inhibidor del NFκB; NFκB: Factor nuclear κB; PLA₂: Fosfolipasa A₂.

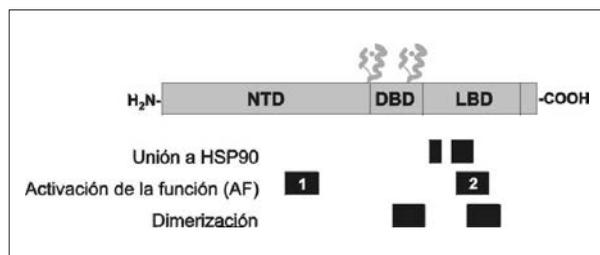


Fig. 3.— Estructura primaria del GR-α, mostrando los tres dominios funcionales: el NTD o dominio N-terminal que contiene la región de activación AF-1; el DBD o dominio de unión al ADN con los “dedos de zinc” característicos y que contiene las secuencias de dimerización y de localización nuclear (NLS), y el LBD o dominio de unión al ligando que contiene el bolsillo que encierra al corticoide, otra secuencia de dimerización y la región de activación AF-2. Los límites del bolsillo del ligando circunscriben los sitios de unión a chaperonas y hsp90.

- Represión de genes como proopiomelanocortina, prolactina, somatotrofina, osteocalcina, proteínas de ritmo circadiano y de control del ciclo celular. Para esto, los GR-GR se unen a elementos de respuesta negativa al glucocorticoide (nGRE) que activa el empaquetado de la cromatina.

– Secuestran otros activadores transcripcionales como AP-1, CREB, STAT o NFκB, ocasionando una represión indirecta de ciertos genes proinflamatorios como ciclooxigenasa 2 (COX-2), óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y metaloproteasas.

Se estima, que los glucocorticoides son capaces de modificar la actividad de más de 2500 genes en células de estirpe hepática y linfocitaria²⁴, pero solo 70 son blanco directo al portar secuencias GRE²¹ y unos 100 sufren modificación circadiana²⁵.

Con el tiempo, los dímeros pierden espontáneamente su estructura y ello finaliza el efecto porque determina su disociación del ADN y de los ligandos. Las chaperonas devuelven al receptor la estructura terciaria funcional, y lo reposicionan en el citoplasma con gasto de ATP¹⁶. Parecen existir diferencias entre los efectos inductores y represores. Su mejor conocimiento podría asegurar fármacos mejores, pues hasta ahora en los compuestos disponibles no hay separación de acciones antiinflamatorias y metabólicas^{14, 20, 26}. Existen evidencias que la represión ocurre con concentraciones más bajas de corticoides y su patrón temporal difiere; como la capacidad antiinflamatoria sería debida en gran parte a represión, una molécula predominantemente represora sería un antiinflamatorio-antialérgico con mejor perfil de seguridad^{17, 26, 27}.

Mecanismos no genómicos: Los glucocorticoides, como otras hormonas esteroideas²⁸, muestran actividad no genómica¹²:

- En tejido nervioso se ha descrito una glicoproteína ácida receptora citosólica que modularía la velocidad de descarga neuronal (proteína G) o modificaría la recaptación extraneuronal de neurotransmisores (transportador de cationes). Este mecanismo explicaría los cambios conductuales agudos inducidos por corticoides.

- En tejido linfocitario y hepático, un GR monomérico de membrana interactuaría con la maquinaria apoptótica y según la línea celular promovería muerte (linfocitos) o sobrevida (hepatocitos y neuronas injuriadas).

Acciones farmacológicas

Efectos antiinflamatorio, antialérgico e inmunosupresor^{2, 7, 8, 12, 22, 23, 29}. Constituyen la base terapéutica y se deben la inhibición de:

- Producción y secreción de citocinas proinflamatorias como interleukina (IL)-1, IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interferón gamma (IFN- γ) y factor estimulante de colonias granulocíticas y macrofágicas (GM-CSF), por interferencia directa sobre las cascadas y mecanismos genómicos.

- Acumulación de macrófagos y neutrófilos en focos inflamatorios, por reprimir la expresión de las moléculas de adhesión endoteliales y la síntesis del activador de plasminógeno.

- Síntesis y liberación de autocoides y de enzimas lisosomales en las reacciones de fase aguda.

- Degranulación y respuesta de los mastocitos a la IgE.

- Expansión clonal y citotoxicidad espontánea mediada por células T.

Los glucocorticoides son los antiinflamatorios más eficaces; son las únicas drogas activas en todas las etapas y en todo tipo de reacción alérgica, y son efectivos inmunosupresores. Sin embargo, también favorecen la diseminación de infecciones y por ello deben reservarse para aquellos casos en que otros fármacos son probadamente ineficaces o están contraindicados. Nuevas evidencias indican que los corticoides son más inmunorreguladores que inmunosupresores pues no anulan la secreción de ciertas citocinas (IL-4, factor estimulante de colonias macrofágicas y factor de crecimiento transformante- β); aumentan la expresión de correceptores para casi todas las citocinas (subunidad gp130) y optimizan el curso temporal de la respuesta de los linfocitos T a la IL-2. Esto señala la importante interrelación entre el HPA y el sistema inmune; los glucocorticoides son protectores de las consecuencias de una respuesta inflamatoria indiscriminada sobre el organismo.

Efectos endocrinos y metabólicos^{2, 7, 12, 14, 19, 21}: La mayoría son tiempo-dependientes pues surgen y aumentan su intensidad ante exposición prolongada. Algunos son colaterales o secundarios y por ende, son previsibles o mitigables.

- Efectos neuroendocrinos: Como parte de la retroalimentación del HPA, todos inhiben la secreción de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) a nivel hipotalámico y la de ACTH a nivel hipofisario. Tras su aplicación reprimen, casi de inmediato, la expresión del gen de proopiomelanocortina e impiden por mecanismos no genómicos la secreción de ACTH preformada. Si la

inhibición se prolonga por más de 10 días, la carencia de ACTH desencadena la atrofia de la corteza adrenal. Si ello ha ocurrido, la suspensión brusca del aporte corticoide produce insuficiencia adrenal secundaria aguda pues la corteza atrofiada no puede responder al aumento de ACTH sérica. También suprimen la secreción de somatotrofina a través de CRH que estimula la secreción hipofisaria de somatostatina. Esto puede ocasionar en niños retraso ponderal y en la estatura mientras dura el tratamiento; por ello, toda indicación pediátrica debe estar absolutamente justificada porque el riesgo puede superar al beneficio. Los corticoides también inhiben por mecanismos similares a los ejes hipotálamo-hipófiso-gonadal e hipotálamo-hipófiso-tiroideo.

- Metabolismo proteico-glucídico: Los glucocorticoides inhiben la utilización periférica de glucosa y estimulan la gluconeogénesis. Para abastecerla se activa el catabolismo proteico, principalmente conectivo, cuya consecuencia es la aparición de estrías atróficas en la piel, retardo en la cicatrización y pérdida de masa muscular con adelgazamiento de los miembros. Dicho catabolismo explica la contraindicación de estos fármacos en la *miastenia gravis*. La glucosa formada aumenta la glucemia (efecto contrario a la insulina) o se incorpora al glucógeno (efecto común con la insulina). El uso continuo y prolongado provoca hiperglucemia, disminución de la tolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia con insulino-resistencia, y en ciertos casos, puede desencadenar una diabetes latente.

- Metabolismo lipídico: Los glucocorticoides facilitan el efecto lipolítico de las catecolaminas, con el consiguiente aumento de los ácidos grasos libres en plasma. Esta acción explica por qué, en tratamientos prolongados, se produce obesidad centrípeta con acumulación adiposa en espalda, abdomen y cara (aspecto *cushingoide*). Ello ha sido atribuido a la hiperinsulinemia persistente; sin embargo, hoy se sabe que los glucocorticoides promueven directamente el crecimiento adiposo troncal. Esta obesidad particular, el aumento de ácidos grasos libres circulantes y las disglucemias señaladas serían responsables de la aparición de síndrome metabólico.

Una consideración merece el surfactante pulmonar; los glucocorticoides inducen quinasas específicas para síntesis de fosfolípidos en el pulmón gestante. El estrés parto desencadena la elevación de glucocorticoides maternos y éstos activan la maduración pulmonar para su adaptación aérea. En partos prematuros, la inyección de glucocorticoides acelera el proceso madurativo y en la mayoría de los casos revierte el distrés respiratorio del neonato (SDRI o enfermedad de la membrana hialina).

- Metabolismo hidroelectrolítico: Los glucocorticoides pueden exhibir un efecto aldosterono-símil con pérdida de K⁺ y retención de Na⁺ y agua. Esta situación aumenta la eliminación de H⁺, así dosis elevadas pueden desencadenar alcalosis hipokalémica. La modificaciones químicas reducen notablemente la potencia mineralo-

TABLA 2.— Potencias de algunos glucocorticoides de uso sistémico (modificado de¹²)

Fármaco	Potencia glucocorticoide	Potencia mineralocorticoide	Dosis equivalente (mg)
Cortisona	0.80	0.80	25
Hidrocortisona	1	1	20
Deflazacort	2.80	0	7
Prednisona	4	0.80	5
Metilprednisolona	5	0.50	4
Triamcinolona	5	0	4
Dexametasona	30	0	0.75
Betametasona	35	0	0.60

corticoide (Tabla 2); aún así, dosis altas y prolongadas de cualquier derivado sintético pueden presentar efectos mineralocorticoides⁶.

Efectos hematológicos^{2, 12, 21, 22}: Los glucocorticoides causan modificaciones características del hemograma:

- Serie roja: En tratamientos prolongados se observa aumento del hematocrito y de la hemoglobinemía, por menor hemocateresis. En casos más graves, pueden producirse trastornos por hiperviscosidad sanguínea.

- Serie blanca: Los efectos sobre los leucocitos pueden verse incluso con una única dosis: la neutrofilia se produciría por aumento de la liberación desde la médula ósea y disminución de la salida tisular por menor expresión de moléculas de adhesión; la eosinopenia por retención medular, y las linfopenia y monocitopenia por redistribución y apoptosis. El mecanismo apoptótico, que afecta a la población T, justificaría su uso como antineoplásico en tumores de origen linfático.

Efectos óseos^{14, 19, 30-32}: Los glucocorticoides son hipocalcémiantes, pues disminuyen la absorción intestinal y la reabsorción renal de calcio, antagonizando los efectos del calcitriol; como resultado, estimulan indirectamente la resorción ósea mediada por la paratohormona (acciones que fundamentan su uso para el tratamiento de la hipercalcemia grave). Además del efecto catabólico sobre la matriz ósea comentado, los corticoides inhiben los osteoblastos e inducen su apoptosis. Por ello su uso prolongado produce, según gravedad osteoporosis u osteonecrosis. Asimismo, los glucocorticoides favorecen la maduración de los condrocitos y el cierre prematuro del cartílago de crecimiento; hechos que contribuyen, junto con la inhibición de la secreción de somatotrofina, al retardo ponderal en niños consumidores de estos fármacos.

Efectos autonómicos^{12, 33}: Los corticoides producen potenciación adrenérgica. Algunos, como la hidrocortisona, lo hacen al inhibir, por efecto no genómico, la captación extraneuronal de catecolaminas. En cambio todos son capaces, por efecto genómico, de inducir la síntesis de adrenorreceptores β_2 en el músculo liso bronquial.

Efectos sobre SNC^{2, 8, 34, 35}: Estos muestran gran variabilidad interindividual. Generalmente son estimulantes, provocando insomnio, excitación, y muy raramente confusión y alucinaciones (psicosis corticoide). Sin embargo, ciertos pacientes responden con depresión tras el uso crónico, sin conocerse con certeza los mecanismos involucrados; algunas evidencias apuntan a la atrofia de zonas cerebrales como el hipocampo. Se acepta que los cambios en el adulto son reversibles al reducir el hipercortisolismo, pero quedan dudas si la exposición prenatal puede establecerlos en forma persistente.

Efectos gastrointestinales^{2, 7, 12}: Puesto que los glucocorticoides inhiben la síntesis de prostaglandinas, se esperaría que muestren daño digestivo similar a los antiinflamatorios no esteroides (AINEs). Los estudios retrospectivos y metaanálisis son contradictorios, no pudiendo probarse lo dicho. Si se asocian a AINEs el riesgo de complicaciones serias gastrointestinales (sangrado, perforación, hospitalización o muerte) se duplicaría respecto al riesgo de uso de AINEs (que de por sí es 2.5 veces más alto entre los consumidores que la población normal). De todas formas, como los corticoides atenúan la producción de moco gástrico y reducen la capacidad de cicatrización podrían favorecer la enfermedad úlcero-péptica por daño mecánico.

Efectos cardiovasculares^{12, 14}: La administración prolongada de estos fármacos produce hipertensión arterial explicable por los efectos mineralocorticoides, la inhibición de la recaptación de catecolaminas y el incremento de la producción hepática de angiotensinógeno.

Diferencia de acción entre los distintos glucocorticoides

Todos provocan el mismo efecto; sin embargo, cada uno tiene diferente potencia, latencia y duración de acción^{6, 12, 14, 36}. Las modificaciones químicas, fundamentalmente la halogenación, reducen la potencia mineralocorticoide y aumentan la glucocorticoide (Tabla 2); esto se correla-

ción con la afinidad por sus receptores. De acuerdo al efecto terapéutico se clasifican como de acción:

- *Corta*, duración entre 6-12 horas: hidrocortisona.
- *Intermedia*, duración entre 12-36 horas: prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona y deflazacort.
- *Prolongada*, duración entre 36-72 horas: dexametasona y betametasona.

Farmacocinética

Los glucocorticoides son activos por cualquier vía de administración¹². No obstante, para la aplicación no oral se han desarrollado ésteres que modifican la liposolubilidad favoreciendo o anulando su depósito. Por ello, la farmacocinética depende de la vía y del éster empleado^{7, 12-14, 19, 37-40}:

- La vía sistémica (oral, rectal, IM o IV) se utiliza para la mayoría. Por vía oral se absorben casi completamente, pero algunos como hidrocortisona y triamcinolona sufren metabolismo presistémico variable que reduce su eficacia. Los tiempos a la concentración máxima (t_{max}) por vía oral se alcanzan alrededor de los 90 min. Por vía IM o IV, los ésteres solubles (fosfato) se hidrolizan rápidamente mediante esterasas tisulares o plasmáticas, liberando al esteroide con una t_{1/2} de 10 min; por vía IM el t_{max} se obtiene entre 15 y 30 min. Por el contrario, los ésteres de depósito (dipropionato) liberan droga activa con una persistencia de acción de alrededor de 20 días. La prednisona y la metilprednisona son también prodrogas que se activan por la 11β-HSD-I; por la falta del metilo en C6 la prednisona es mejor sustrato. En circulación se hallan ampliamente

unidos a las proteínas plasmáticas, con excepción de la triamcinolona y el deflazacort. La hidrocortisona se une a la CBG (75-80%), a la albúmina (10-15%) y a los eritrocitos (5%). El resto se une más a la albúmina y mientras conserven su éster hidrosoluble se hallan libres. Los glucocorticoides se distribuyen ampliamente y pasan la barrera hematoencefálica y la placenta (excepto la hidrocortisona y la prednisona que son metabolizadas allí). Algunos se excretan por leche materna (concentración aproximada 30% de la plasmática). Sus volúmenes aparentes de distribución (Vd) oscilan entre 0.5 y 2 l/kg. Los glucocorticoides se eliminan por metabolismo hepático, por lo que la fracción de excreción urinaria de droga activa es inferior al 20%, excepto para la dexametasona. La hidrocortisona sigue la vía natural para dar los hexahidroderivados inactivos, cortol y cortolona. Los sintéticos sin sustituyentes en C6 sufren la oxidación al 6-hidroxiderivado inactivo. Algunos como la prednisolona o los derivados 9-fluorados son también inactivados por la 11β-HSD-II. Todos los metabolitos resultantes se conjugan con ácido glucurónico o con sulfato y se eliminan por vía renal o biliar. Las t_{1/2} son menores que las respectivas duraciones de acción, y aumentan en la insuficiencia hepática y renal (Tabla 3).

- Las vías locales son de amplio uso ya sea en forma de soluciones, cremas, aerosoles e inyectables: sobre piel y mucosas se usan clobetasol, triamcinolona acetona y ésteres de la betametasona, entre otros. Por vía inhalatoria se emplean beclometasona, budesonida, ciclesonida y fluticasona. Para aplicación intraarticular se utilizan los ésteres de depósito de triamcinolona, betametasona o dexametasona (Tabla 3).

TABLA 3.- Características farmacocinéticas de los glucocorticoides de uso sistémico (modificado de^{12, 13, 37-39})

Fármaco	Bd oral (%)	Cmax (µg/l)*	tmax (h)	Vd (l/kg)	Unión proteica (%)	t _{1/2} (h)	Excreción urinaria (%)**
Betametasona	90	80-115 (6)	1.5-2	1.2	64	6	5
Deflazacort	> 80	132 (36)	2	1.5	40	2	18
Dexametasona	86	100-170 (12)	2	2	66-70	3-5	30-40
Hidrocortisona	26-96*	300 (20)	1	0.5	90 ^a	1-2	1
Metilprednisolona	80-99	300 (70)	1-2	1.5	77	2-3	1
Prednisolona	82	460 (50)	1.5	0.6	95	3	15-26
Prednisona	80*	70 y 200 (50)**	2.5**	0.9**	75 y 95**	3.5	15**
Triamcinolona	23*	10-20 (4)	1-2 ^b	1.5	< 50	2-5	15

*Entre paréntesis, dosis (mg) tras la que se constata el valor de Cmax; **de droga activa; * en general la absorción de los corticoides es completa pero el efecto de primer paso hepático determina la variabilidad en la biodisponibilidad; **la prednisona se convierte ampliamente en prednisolona a nivel hepático; por consiguiente, los valores señalados corresponden a la última; ^apara la hidrocortisona la principal proteína de unión es la transcortina (CBG), para el resto es la albúmina; ^bel valor menor corresponde a la acetona que tiene absorción más rápida. Bd: biodisponibilidad absoluta; Cmax: concentración máxima alcanzada; tmax: tiempo a Cmax; t_{1/2}: vida media de eliminación; Vd: volumen aparente de distribución.

Las formas de aplicación cutánea tienen escasa absorción, ésta aumenta por varios factores, como cronicidad, uso de vendajes oclusivos, tamaño lesional y estado de la piel. Por ello, el corticoide aplicado bajo estas condiciones puede alterar el HPA y determinar insuficiencia adrenal. Por vía inhalatoria, entre un 25-60% de la dosis alcanza el tracto respiratorio, dependiendo de la técnica empleada y del uso de dispositivos espaciadores. La porción deglutida presenta gran metabolismo hepático determinando menores efectos sistémicos (Tabla 4); estos corticoides suelen ser llamados "esteroides blandos"⁴¹.

Efectos adversos

Estos resultan una causa común de iatrogenia y la dosis empleada resulta un fuerte factor de riesgo para su aparición. Los corticoides afectan casi todo el organismo, por ello las reacciones adversas especialmente tras la terapia sistémica son múltiples y variadas, desde aquellas no serias pero sí displacenteras a otras que ponen en peligro la vida. Muchos de estos efectos son manejables^{7, 12, 14, 34, 41-45}.

Agudos: Una reacción importante es la estimulación del SNC que conduce a cuadros psicóticos. Este fenómeno no está bien comprendido y presenta un fuerte componente idiosincrático. Otra reacción relevante es la insuficiencia adrenal aguda por supresión brusca de la terapia corticoide crónica, situación que puede ser mortal pues

provoca desbalance autonómico. Una forma atenuada del síndrome de privación produce astenia, anorexia, náuseas, mareos, cefaleas, mialgias, artralgias, fiebre, hipotensión ortostática, depresión, intensa descamación dérmica y eritema nodoso.

Crónicos: Éstos se refieren al hipercortisolismo iatrogénico que se desarrolla por la terapia crónica, esto se refleja por supresión del HPA, el aspecto *cushingoide* con obesidad central, hiperglobulia, intolerancia a la glucosa o hiperglucemia e hipercolesterolemia, tendencia a infecciones oportunistas y virales, osteoporosis u osteonecrosis, pérdida de masa muscular cuyo grado extremo es la miopatía esteroidea, depresión, disforia, insomnio, trastornos digestivos variados, edemas por retención de Na⁺ y agua (con riesgo de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca en pacientes predispuestos) y alteraciones cutáneas (acné, estrías, hirsutismo, equimosis). Estas sustancias pueden producir además hipokalemia, trastornos reproductivos (amenorrea, infertilidad), cataratas, exoftalmos, aumento de presión intraocular e hipertensión endocraneana benigna. Algunos pacientes con enfermedades crónicas (asma, reumatismo) se hacen dependientes de los corticoides, dificultando su sustitución por otros fármacos. El consumo pediátrico prolongado puede producir retardo en la estatura.

Los corticoides inhalados presentan efectos adversos locales, disfonía (en casi el 50% de los pacientes) y candidiasis oral (sintomática en casi el 5% de los pacientes); aunque las personas que reciben grandes dosis diarias presentan efectos sistémicos comparables a los corticoides orales (especialmente trastornos del HPA). En niños, las evidencias son contradictorias respecto si estos producen trastornos del crecimiento^{41, 46, 47}. Los corticoides tópicos por uso prolongado generan atrofia dérmica y aparición de infecciones locales.

Los glucocorticoides fueron consideradas drogas de elevado riesgo fetal. Las evidencias actuales no muestran riesgo de teratogenia, pero su uso en el embarazo se indicará sólo si el beneficio supera al riesgo, ya que el tratamiento continuo durante la gravidez suprime el HPA del recién nacido y además se desconoce el riesgo potencial por exposición crónica sobre el SNC fetal^{34, 48}. Si se requiere, sería preferible administrar a la mujer embarazada hidrocortisona pues es ampliamente metabolizada por la placenta¹⁹.

TABLA 4.— Características farmacocinéticas de los glucocorticoides inhalados

Fármaco	Bd (%)	t½ desde la mucosa (h)
Beclometasona dipropionato	20	3-4
Budesonida 11	3	
Ciclesonida < 1	5	
Fluticasona propionato	< 1	7-8
Mometasona furoato	< 1	6
Triamcinolona acetona	23	2

TABLA 5.— Tasas de penetración dérmica de diferentes corticoides (tomado de⁶⁵)

Tasa estándar*	Corticoide
< del 1%	hidrocortisona, flucinolona, diflorasona
< del 2%	beclometasona
< del 5%	clobetasol, betametasona

* Se modifica según: zona corporal (antebrazo referencia; cara 7% más; párpados 40% más), vehículo (urea aumenta 4 veces la absorción percutánea; aceites, 10 veces), estado de la piel (si está inflamada o en descamación, aumenta 4 veces) o uso de vendajes oclusivos (aumenta 10 veces).

Interacciones medicamentosas

Farmacocinéticas^{12, 33 42-44, 49}:

- Albendazol, los corticoides reducen el metabolismo del antiparasitario favoreciendo su toxicidad gastrointestinal y hepática.

- Andrógenos, disminuyen la síntesis hepática de CBG, lo que conduce a un aumento de la fracción libre y posibilidad de mayores efectos adversos.

- Antiácidos que contienen aluminio, colestiramina, fibras laxantes, salvado, reducen la absorción de corticoides. Para evitar este efecto, separar la ingesta de estas sustancias por 2 h.

- Azoles antifúngicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol), macrólidos (eritromicina, claritromicina) e inhibidores de la proteasa (ritonavir), son potentes inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), aumentan los niveles plasmáticos de glucocorticoides propiciando efectos adversos.

- Barbitúricos, carbamazepina, difenilhidantoína, hipérico (hierba de San Juan) y rifampicina, son fuertes inductores CYP3A4; al aumentar el catabolismo, reducen los efectos de los glucocorticoides.

- Estrógenos, aumentan la síntesis hepática de CBG lo que produce una disminución de la fracción libre. Hecho sin importancia clínica.

- Extractos de regaliz y derivados (carbenoxolona): reducen el catabolismo de los glucocorticoides propiciando efectos adversos, y además, por inhibir ambas 11β -HSD reducen la activación de las prodrogas prednisona y metilprednisona.

- Hormonas tiroideas, aceleran el catabolismo de los corticoides lo que lleva a la pérdida de eficacia.

- Gestágenos y contraceptivos orales: la progesterona reduce el catabolismo de los glucocorticoides aumentando el efecto e incluso promoviendo toxicidad.

- Los glucocorticoides son inductores CYP3A4 por lo que pueden reducir la eficacia de algunas drogas por aumento de su catabolismo: benzodiazepinas, tretinoína, quetiapina, praziquantel, estatinas o inhibidores de las tirosín quinasas (imatinib).

Farmacodinámicas^{12, 33, 42-44, 49:}

- Agonistas β_2 adrenérgicos: los glucocorticoides inducen la expresión de receptores β_2 en el músculo liso bronquial. Esto justifica la asociación corticoide-agonista β_2 para el tratamiento del asma.

- AINE: los glucocorticoides aumentan sus efectos antiinflamatorios por acción aditiva, pero también aumentan el riesgo de enfermedad úlcero-péptica.

- Antihistamínicos H_1 : los glucocorticoides potencian el efecto antialérgico de estos al reducir la activación mastocitaria.

- Antileucotrienos: los glucocorticoides potencian el efecto de los antileucotrienos y viceversa. Ello permite reducir la dosis de esteroides empleados en el asma y eventualmente suplirlos cuando están contraindicados.

- Ciclosporina y otros inmunosupresores: los efectos inmunosupresores se potencian permitiendo el uso de menores dosis. Sin embargo, se favorece la aparición de infecciones oportunistas.

- Curares: los corticoides pueden reducir los efectos de los relajantes no despolarizantes por un mecanismo

desconocido, o por el contrario, tras el uso prolongado prolongar el tiempo de recuperación de parálisis post-cirugía.

- Diuréticos de asa y tiazidas, aumentan la excreción de K^+ potenciando la hipokalemia.

- Insulina y antidiabéticos orales: los glucocorticoides incrementan el requerimiento diario de estas drogas.

- Quinolonas: existe riesgo de ruptura tendinosa en pacientes (ancianos sobre todo) que reciben glucocorticoides junto a estos antibióticos. El mecanismo no se conoce.

- Vacunas a virus vivos atenuados: no resulta conveniente vacunar a los pacientes bajo tratamiento glucocorticoide pues la respuesta obtenida es menor y existe riesgo de favorecer la infección por la misma.

Contraindicaciones

Absolutas: epilepsia, psicosis o su antecedente, insuficiencia cardíaca congestiva grave, hipertensión arterial grave, tromboembolismo reciente, infecciones sistémicas como tuberculosis, herpes o micosis sin tratamiento, glaucoma, miastenia gravis, diabetes mellitus descompensada o complicada. Relativas: úlcera péptica, osteoporosis, embarazo y lactancia^{7, 12}.

Usos clínicos

Indicaciones y dosificación

Usos endocrinos:

Insuficiencia adrenal⁵⁰⁻⁵²: Para reemplazo se usa hidrocortisona (15-25 mg/día, oral, divididos en 2-3 tomas y administrando un 50-75% del total por la mañana para emular la secreción circadiana). Se encuentran en investigación preparaciones de liberación lenta que, tras su administración nocturna, brindan niveles que reproducen el patrón fisiológico. La efectividad se evalúa con el cortisol libre urinario de 24 horas, y mediante signos y síntomas de sobreexposición (aumento de peso, edemas) o de subexposición (fatiga, debilidad, pérdida de peso). Ante posible estrés es conveniente duplicar la dosis en uso. El reemplazo mineralocorticoide solo es necesario en la forma primaria, se usa fludrocortisona (0.05-0.2 mg/día, oral única dosis), controlando periódicamente presión arterial, ionograma y reninemia. El manejo de la crisis adrenal, además del soporte vital, consiste en la administración inmediata de hidrocortisona (100-200 mg IV).

Hiperplasia adrenal congénita⁵³: El tratamiento consiste en administrar hidrocortisona oral (dosis inicial 15 mg/m²/día, luego titular la definitiva). El reemplazo con fludrocortisona requiere dosis mayores (0.15 mg/m²/día), ya que varios esteroides acumulados en la deficiencia de 21-hidroxilasa son antagonistas de la aldosterona. Durante el tratamiento crónico se evaluará la velocidad

de crecimiento, los cambios en el peso corporal, la maduración ósea, y el estado puberal y metabólico.

Hiperandrogenismo⁵⁴: Los glucocorticoides orales han sido usados para normalizar los andrógenos séricos, disminuir signos cutáneos, y mejorar la función ovulatoria. Puede utilizarse betametasona (0.3 mg/día), o metilprednisolona (4 mg/día).

Oftalmopatía tiroidea⁵⁵⁻⁵⁹: En la fase evolutiva, los glucocorticoides son clave; pueden utilizarse prednisona (30-60 mg/día, oral por períodos variables), metilprednisolona (6 pulsos semanales IV; inicial 0.5 g; luego 0.25 g), o triamcinolona (4 aplicaciones intraorbitarias semanales; 20 mg/órbita). En la neuropatía óptica distiroidea se utiliza metilprednisolona en infusión IV (1 g/día, 3 a 5 días). Estos pacientes pueden empeorar si son tratados con yodo 131, para prevenirlo se usa prednisona (oral 0.3-0.5 mg/kg/día, 1-3 días después de la aplicación, disminuyendo gradualmente en 1-3 meses).

Tiroiditis⁶⁰: En la tiroiditis de Riedel la metilprednisolona (15-60 mg/día, oral) puede disminuir el agrandamiento y aliviar la compresión, aunque puede haber recidiva al término del tratamiento.

Crisis tirotóxica⁶¹: La crisis tirotóxica es una emergencia donde la glándula adrenal tiene limitada su capacidad secretora. Si se sospecha hipoadrenalismo, debe administrarse inmediatamente hidrocortisona IV. La administración aguda de glucocorticoides también inhibe la conversión periférica de T4 a T3.

Tirotoxicosis inducida por amiodarona⁶² tipo 2: Para su tratamiento se recomienda prednisona (40-80 mg/día, oral, 1 a 2 meses).

Coma mixedematoso⁶³: Esta es también una emergencia donde un diagnóstico temprano, la rápida administración de hormona tiroidea y el soporte adecuado son esenciales. El comienzo del tratamiento con T4 puede acelerar el metabolismo del cortisol y, debido al fallo del HPA, desencadenar una insuficiencia adrenal. Por lo tanto, el tratamiento con hidrocortisona (200-400 mg/día, IV) debe ser iniciado cuanto antes.

Usos no endocrinos^{7, 12, 34, 64, 65}:

El objetivo es aprovechar los efectos antiinflamatorios, antialérgicos, inmunosupresores y antineoplásicos de estas drogas. Así se indican en: reumatopatías y colagenopatías (lupus, vasculitis, artritis reumatoidea, dermatomiositis, esclerodermia, espondilitis anquilosante, síndrome de Sjögren, ataque agudo de gota). Enfermedades alérgicas y picadura de insectos; *shock* (anafiláctico y séptico); asma bronquial (en la crisis y como preventivo) y EPOC; dermatopatías de variada etiología (eczemas, urticarias, prurigos, dermatitis exfoliativa, pénfigo, psoriasis); afecciones oculares (iritis, uveítis, corioretinitis, iridociclitis, conjuntivitis alérgica); inmunosupresión en trasplantes; sarcoidosis; síndrome nefrótico; enfermedades neurológicas con componente

autoinmune; hipercalcemia; como antineoplásico en leucemias; tratamiento coadyuvante de infecciones, procesos neoplásicos, traumatismos craneoencefálicos, ACV y edema cerebral; prevención del síndrome de dificultad respiratoria neonatal (SDRI).

En muchos casos solo existen fundamentos empíricos, y por ello no existen dosificaciones establecidas. Para el tratamiento de emergencias como crisis asmática o *shock* anafiláctico se usan corticoides potentes de acción prolongada en una o pocas aplicaciones, dexametasona o betametasona (IV rápida 8-36 mg/vez). Con esta idea se han diseñado también protocolos de administración de metilprednisolona (pulsos IV 1-1.5 g/día, 3 días) para iniciar la terapia inmunosupresora en enfermedad autoinmune, para tratar pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento oral crónico, o prevenir el rechazo agudo de trasplante. Como inmunosupresor o como antiinflamatorio crónico se prefiere metilprednisolona (4-40 mg/día, oral), luego de hacer una correcta evaluación del beneficio/riesgo del empleo corticoide. Estas drogas, en forma inhalatoria han demostrado ser absolutamente efectivas en la prevención del asma bronquial y la rinitis alérgica; las más usadas son budesonida (0.2-0.8 mg/día) o fluticasona (0.1-1 mg). Respecto al horario de administración en esquemas crónicos, no está definido si es ventajoso o no mantener el ritmo circadiano.

Para la prevención del SDRI y la hemorragia intracerebral en el neonato se aplican esquemas empíricos desde la 24 a 34 semanas de gestación si se sospecha un parto pre-término. Un esquema seguido por centros de obstetricia implica 2 aplicaciones IM de preparados de depósito separadas por una semana: dexametasona (15 mg totales) o betametasona (12 mg totales).

Farmacología clínica de los corticoides

La terapia corticoide debe iniciarse solo si existe un beneficio evidente o si otras medidas fallan; debe administrarse en tiempo y cantidad para obtener la respuesta deseada, y suspenderse si ésta no se alcanza o aparece algún efecto adverso^{7, 64-68}.

La supresión del eje HPA resulta un punto crítico de uso, pues no se conoce exactamente cuál es el tiempo máximo de administración sin riesgo de insuficiencia adrenal. Se supone que dosis muy altas, únicas o por 1-5 días, como las que se usan en el *shock* anafiláctico, no van seguidas de síndrome de privación; pero tratamientos de más de 10-20 días, aun con dosis terapéuticas bajas, pueden producirlo si el tratamiento se suspende bruscamente. Por ello deberían considerarse estas posibilidades:

- Si la administración sistémica se mantiene hasta 10 días en un individuo sin contraindicaciones; no importa el corticoide, la vía o la dosis empleadas, es probable que no ocurra trastorno alguno.

TABLA 6.- Etapas de recuperación del HPA luego del tratamiento corticoide (tomado de⁶⁶)

Marcador bioquímico o funcional	Etapas			
	I (1er mes)	II (2-5 meses)	III (5-9 meses)	IV (> 9 meses)
Corticoides en plasma u orina	↓	↓	Normal	Normal
Respuesta a la ACTH	↓	↓	↓	Normal
ACTH en plasma	↓	Normal o ↑	Normal o ↑	Normal

HPA: eje hipotálamo - hipófiso - adrenal

- Si la administración sistémica se mantiene durante 15-30 días (una única aplicación IM de corticoide de depósito es equivalente), aun sin contraindicaciones es difícil mensurar la aparición de efectos adversos y es probable que haya un trastorno mínimo y rápidamente reversible del HPA.

- Si la administración sistémica se mantiene por 45 o más días, se produce una alteración del HPA con atrofia adrenal que tarda en recuperarse anatómica y funcionalmente. En estos casos se debe realizar un retiro planeado y considerar la profilaxis antiulcerosa.

- Los corticoides blandos admiten el uso inhalatorio prolongado bajo estricto control, especialmente en niños. Se deben monitorear posibles trastornos de los ejes endocrinos y buscar efectos adversos potenciales.

- Por vía tópica los corticoides se absorben en grado variable (ver los factores mencionados en la Tabla 5). Se debe recordar que el tratamiento tópico continuo provoca taquifilaxia, esto obliga a suspender el tratamiento y reiniciarlo luego de 3-5 días.

Un esquema tipo de retiro planeado puede ser:

1) Reducir la dosis de mantenimiento a la mitad cada 2-4 semanas hasta obtener la dosis diaria mínima que no produzca signos de privación.

2) Continuar con el esquema de dosis mínima, pero en días alternos por 2-4 semanas más y evaluar, si es posible suspender.

3) Detener el plan si durante su ejecución aparecen signos de privación, mantener al paciente con la dosis mínima alcanzada y proseguirlo más adelante.

4) Suplementar con hidrocortisona cualquier situación de estrés durante el siguiente año, pues el paciente no ha recuperado totalmente el funcionalismo adrenal (Tabla 6).

En conclusión, por más de 60 años los corticoides han sido empleados para casi todas las patologías con resultados dispares. Debido a sus importantes acciones antiinflamatorias, su uso ha excedido el endocrino puro, y aunque una década después de su introducción ya se recomendaba cautela en su prescripción por la diversidad de efectos adversos que eran capaces de provocar⁷, los corticoides entraron y se establecieron definitivamente en la práctica médica. Pero en todos estos años el empleo

corticoide ha pasado por una "ciclotimia" periódica entre "panacea" y "encarnación del mal". En la actualidad, gracias al importante aval científico y experiencia clínica acumulados puede lograrse un correcto uso. Pero para ello es necesario conocer la información que señala todas las bondades y limitaciones que el tratamiento con corticoides trae aparejado.

Las nuevas líneas de investigación en las últimas dos décadas han producido glucocorticoides con farmacocinética mejorada, se trata de los esteroides blandos de uso inhalatorio⁴¹ con importante primer paso hepático que reduce, en parte, los efectos adversos sistémicos. Si bien los esteroides blandos han revolucionado la terapéutica del asma bronquial no cumplen aún con el objetivo final que se pretende para estas moléculas fuera del uso endocrino, lograr un fármaco antiinflamatorio puro disociado de todo efecto endocrino-metabólico. Como se comentó, la investigación básica en este terreno, con los aportes de la biotecnología y la informática sigue adelante, y por ello se han dado muchos pasos en la comprensión de los mecanismos de acción genómicos y no genómicos^{21, 24, 25}, con ello se pretende lograr moléculas base de nuevas familias con relativa utilidad clínica. La búsqueda actual se centra en los llamados moduladores selectivos de los receptores corticoides^{26, 27} pero todavía su concreción es bastante lejana.

Esta revisión ha pretendido brindar la dimensión actual de estos fármacos en la terapéutica proyectando sus usos y aplicaciones clínicas desde los mecanismos moleculares, alcanzado así el objetivo propuesto.

Conflictos de interés: Los autores declaran que son empleados de Química Montpellier S.A., empresa que comercializa varios corticoides de uso local, sistémico e inhalatorio.

Bibliografía

1. Williams PL, Warwick R, eds. Gray Anatomía, 36a ed. Barcelona: Salvat, 1985, p 1597-602.
2. Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Glucocorticoids & adrenal androgens. In: Gardner DG, Shoback D, eds. Greenspan's basic & clinical endocrinology, 8th ed. New York: Lange, McGraw Hill, 2007, p 346-95.

3. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 11th ed. New York: McGraw Hill, 2006, p 1587-612.
4. Ingle DJ. Edward C Kendall. *Biogr Mem Natl Acad Sci* 1974; 47: 249-90.
5. Hillier SG. Diamonds are forever: the cortisone legacy. *J Endocrinol* 2007; 195: 1-6.
6. Kirwan JR, Bálint G, Szebenyi B. Anniversary: 50 years of glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 100-2.
7. Bondy PK. Los corticosteroides en perspectiva. En: Brown J, Pearson CM, eds. Corticosteroides en la Práctica Médica. Barcelona: Ediciones Toray, 1964, p 1-9.
8. Buckingham JC. Glucocorticoids: exemplars of multi-tasking. *Br J Pharmacol* 2006; 147(S1): S258-68.
9. Dickmeis T. Glucocorticoids and the circadian clock. *J Endocrinol* 2009; 200: 3-22.
10. Klieber MA, Underhill C, Hammond GL, Muller YA. Corticosteroid-binding globulin, a structural basis for steroid transport and proteinase-triggered release. *J Biol Chem* 2007; 282: 29594-603.
11. Herzog HL, Nobile A, Tolksdorf S, et al. New anti-arthritic steroids. *Science* 1955; 121: 176.
12. Serra HA, Antúnez PB, Devoto FM, Tessler J. Glucocorticoides. En: Zieher LM, Alvano SA, Iannantuono R, Serra HA, eds. Colección de farmacología: farmacología del dolor y la inflamación, 2da ed. Buenos Aires: Editorial Ursino, 1998, p 61-74.
13. Markham A, Bryson HM. Deflazacort. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1995; 50: 317-33.
14. Rosen J, Miner JN. The search for safer glucocorticoid receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 452-64.
15. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell* 1995; 83: 835-9.
16. Pratt WB, Toft DO. Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones. *Endocr Rev* 1997; 18: 306-60.
17. McMaster A, Ray DW. Modelling the glucocorticoid receptor and producing therapeutic agents with anti-inflammatory effects but reduced side effects. *Exp Physiol* 2007; 92: 299-309.
18. Pascual-Le Tallec L, Lombès M. The mineralocorticoid receptor: a journey exploring its diversity and specificity of action. *Mol Endocrinol* 2005; 19: 2211-21.
19. Tomlinson JW, Walker EA, Bujalska IJ, et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. *Endocr Rev* 2004; 25: 831-66.
20. Gronemeyer H, Gustafsson JA, Laudet V. Principles for modulation of the nuclear receptor superfamily. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 950-64.
21. Wang J-C, Derynck MK, Nonaka DF, et al. Chromatin immunoprecipitation (ChIP) scanning identifies primary glucocorticoid receptor target genes. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101: 15603-8.
22. Samuelsson MKR, Pazirandeh A, Davani B, Okret S. p57^{Kip2}, a glucocorticoid-induced inhibitor of cell cycle progression in HeLa cells. *Mol Endocrinol* 1999; 13: 1811-22.
23. Hiragun T, Peng Z, Beaven MA. Cutting edge: dexamethasone negatively regulates Syk in mast cells by up-regulation Src-like adaptor protein. *J Immunol* 2006; 177: 2047-50.
24. Lewis-Tuffin LJ, Jewell CM, Bienstock RJ, et al. Human glucocorticoid receptor β binds RU-486 and is transcriptionally active. *Mol Cell Biol* 2007; 27: 2266-82.
25. Oishi K, Amagai N, Shirai H, et al. Genome-wide expression analysis reveals 100 adrenal gland-dependent circadian genes in the mouse liver. *DNA Res* 2005; 12: 191-202.
26. De Bosscher K, Vanden Berghe W, Beck IME, et al. A fully dissociated compound of plant origin for inflammatory gene repression. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102: 15827-32.
27. Wang J-C, Shah N, Pantoja C, et al. Novel arylprazole compounds selectively modulate glucocorticoid receptor regulatory activity. *Genes Dev* 2006; 20: 689-99.
28. D'Hulst C, Atack JR, Kooy RF. The complexity of the GABAA receptor shapes unique pharmacological profiles. *Drug Discov Today* 2009; 14: 866-75.
29. Lim LHK, Pervaiz S. Annexin 1: the new face of an old molecule. *FASEB J* 2007; 21: 968-75.
30. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 629-50.
31. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17: 144-9.
32. Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2907-12.
33. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002; 19: 182-91.
34. Velíske L. Prenatal corticosteroids impact on hippocampus: implications for postnatal outcomes. *Epilepsy Behav* 2006; 7: 57-67.
35. Manji HK, Quiroz JA, Sporn J, et al. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 707-42.
36. Rousseau GG, Baxter JD, Tomkins GM. Glucocorticoid receptors: relations between steroid binding and biological effects. *J Mol Biol* 1972; 67: 99-115.
37. Flórez J, Amado JA. Esteroides corticales y antiinflamatorios esteroideos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, eds. Farmacología humana, 3ra ed. Barcelona: Masson, 1997, p 901-15.
38. Derendorf H, Möllmann H, Barth J, et al. Pharmacokinetics and oral bioavailability of hydrocortisone. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 473-6.
39. Derendorf H, Hochhaus G, Rohatagi S, et al. Pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after intravenous, oral, and inhaled administration. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 302-5.
40. Uhr M, Holsboer F, Muller MB. Penetration of endogenous steroid hormones corticosterone, cortisol, aldosterone and progesterone into the brain is enhanced in mice deficient for both *mdr1a* and *mdr1b* P-glycoproteins. *J Neuroendocrinol* 2002; 14: 753-9.
41. Ricciardolo FL. The treatment of asthma in children: inhaled corticosteroids. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 473-82.
42. Corticosteroids-glucocorticoids. En: Aronson JK, Dukes MNG, eds. Meyler's side effects of drugs. The international encyclopaedia of adverse drug reactions and interactions, 15th ed. Amsterdam: Elsevier, 2006, p 906-58.
43. Corticosteroids-glucocorticoids, inhaled. En: Aronson JK, Dukes MNG, eds. Meyler's side effects of drugs. The international encyclopaedia of adverse drug reactions and interactions, 15th ed. Amsterdam: Elsevier, 2006, p 958-77.
44. Corticosteroids-glucocorticoids, topical. En: Aronson JK, Dukes MNG, eds. Meyler's side effects of drugs. The international encyclopaedia of adverse drug reactions and interactions, 15th ed. Amsterdam: Elsevier, 2006, p 977-8.

45. Hopkins RL, Leinung MC. Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 34: 371-84.
46. Price J. The role of inhaled corticosteroids in children with asthma. *Arch Dis Child* 2000; 82 (suppl II): ii10-4.
47. Brand PLP. Inhaled corticosteroids reduce growth. Or do they? *Eur Respir J* 2001; 17: 287-94.
48. Tegethoff M, Pryce C, Meinschmidt G. Effects of intra-uterine exposure to synthetic glucocorticoids on fetal, newborn and infant hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in humans: a systematic review. *Endocr Rev* 2009; 30: 756-89.
49. Inmunosupresores. En Baxter K, ed. Stockley, Interacciones Farmacológicas 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, 2007, p 904-14.
50. Hahner S, Allolio B. Therapeutic management of adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 167-79.
51. Debono M, Newell Price J, Ross R. Novel strategies for hydrocortisone replacement. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 221-32.
52. Danilowicz K, Bruno OD, Manavela M, Gomez RM, Barkan A. Correction of cortisol overreplacement ameliorates morbidities in patients with hypopituitarism: a pilot study. *Pituitary* 2008; 11: 279-85.
53. Hindmarsh P. Management of the child with congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 193-208.
54. Rizzo L, Dobrovsky V, Danilowicz, K, et al. Low-dose glucocorticoids in hyperandrogenism. *Medicina (B Aires)* 2007; 67: 247-52.
55. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5234-40.
56. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 273-85.
57. Bartalena L, Hennemann G. Graves' disease: complications. En: <http://www.thyroidmanager.org/Chapter12/12-frame.htm>; consultado el 7/7/2011.
58. Ebner R, Devoto MH, Weil D, et al. Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periocular injections of triamcinolone. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1380-6.
59. Ebner R. Oftalmopatía de Graves: b) diagnóstico, clínica y tratamiento. En: <http://www.tratadodetiroides.com.ar/swf/cap54/Cap54.aspx>; consultado el 7/7/2011.
60. Rizzo L. Tiroiditis no autoinmunes y enfermedades infiltrativas de la tiroides. En: <http://www.tratadodetiroides.com.ar/swf/cap85/Cap85.aspx>; consultado el 8/7/2011.
61. Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35: 663-86.
62. Padmanabhan H. Amiodarone and thyroid function. *South Med J* 2010; 9: 922-30.
63. Wiersinga W. Adult hypothyroidism. En: <http://www.thyroidmanager.org/Chapter9/9-frame.htm>; consultado el 11/7/2011.
64. Schleimer RP, Spahn JD, Covar R, Szefer SJ. Glucocorticoids. In Adkinson NF, Yunginger, Busse WW, Bochner BS, Simons FER, Holgate ST, eds. Middleton's allergy: principles and practice 6th ed. Amsterdam: Elsevier, 2003, p 870-913.
65. Dollery C, ed. Therapeutic drugs. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1991.
66. Graber AL, Ney RL, Nicholson WE, Island DP, Liddle GW. Natural history of pituitary-adrenal recovery following long-term suppression with corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25: 11-6.
67. Nieman KL. Pharmacologic use of glucocorticoids. In: UpToDate[®] CD-ROM (ISSN: 1090-3496), Wellesley, MA, Windows 2011; 19.1.
68. Furst DE, Saag KG. Glucocorticoid withdrawal. In: UpToDate[®] CD-ROM (ISSN: 1090-3496), Wellesley, MA, Windows 2011; 19.1.

What is the secret to success in science or anything else? Hard work alone is not enough. It is being passionate about something, enough to make a whole-hearted commitment of creativity, rigor and determination. ... The promise of a steady job coupled with passion for discoveries and the excitement of viewing new data are more than enough reward for scientists....

¿Cual es el secreto del éxito en ciencia o en cualquier otra cosa? Trabajo duro en sí no alcanza. Se necesita la pasión por algo, con total compromiso en creatividad, rigor y determinación... La promesa de una continuidad en el trabajo asociada con la pasión para el descubrimiento y el placer de examinar nuevos datos es un reconocimiento más que suficiente para los investigadores ...

Alice S. Huang (married to David Baltimore)
Passions, Presidential Address, AAAS 2011
Science 2011; 334: 1362-6