

ESTEROIDES SUPRARRENALES

Por Ricardo Cediel A. (1), en colaboración con los alumnos de 4º año de medicina señores Sydney Fassler, Saul Klhan y Jaime Faillace

I — REVISION QUIMICA DE LOS ANTIGUOS ESTEROIDES²

El núcleo del cual se derivan los esteroideos suprarrenales y la manera de numerarlo son los siguientes:

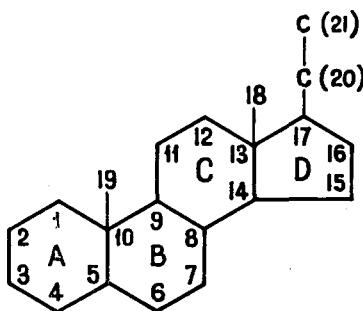


FIGURA 1

Las fórmulas químicas de los esteroideos antiguos más conocidos son las que se desarrollan en la página siguiente. (Fig. 2).

Como se ve por estas fórmulas, las características estructurales de estos compuestos son:

- (1) Anillo A no saturado en los carbonos 4-5 y un oxígeno que va a formar un grupo carbonílico en el carbono 3.
- (2) Una cadena lateral de dos átomos de carbono unida al car-

(1) Profesor Agregado de Clínica Médica.

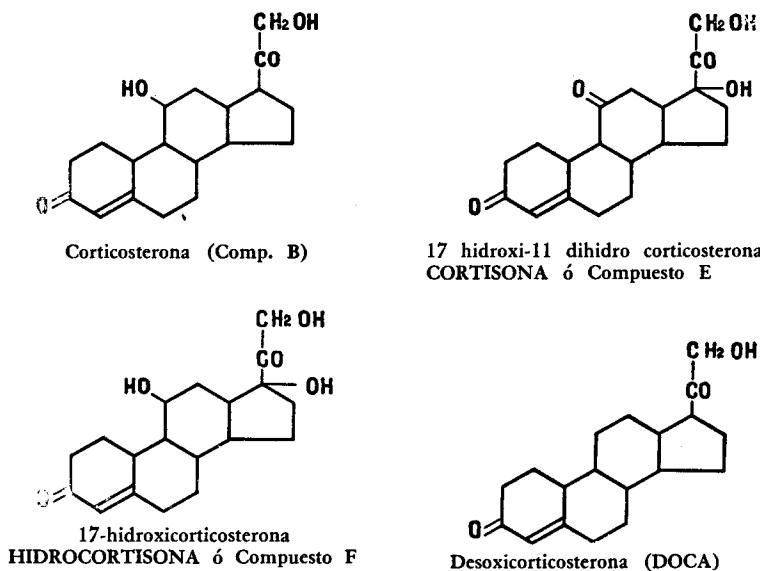


FIGURA 2

bono 17 del anillo D y que contiene un grupo cetónico en el carbono 20.

- (3) Los compuestos E y F poseen un átomo de Oxígeno en los carbonos 11 y 17 y por eso se llaman corticoides 11-17 oxigenados.
- (4) El compuesto B solamente es 11-oxigenado.
- (5) DOCA no tiene oxígeno ni en el 11 ni en el 17.

II — REVISION FISIOLOGICA

A) *Regulación del metabolismo del Na, del K y del Cl*¹⁻²⁻⁵.

Los corticoides 11-oxigenados aumentan la reabsorción de Na y Cl por los tubos renales y disminuyen las pérdidas de NaCl por el sudor, las glándulas salivares y el tracto digestivo. Además inicialmente producen a veces un aumento del K urinario a lo cual sigue un breve período de retención de K probablemente asocia-

da con la acumulación de glicógeno en el hígado. Inmediatamente después se observa una continua pérdida de K inducida por la acción antianabólica de estos esteroides que produce una liberación de N, P y K del interior de las células.

DOCA (que no posee O en el carbono 11 y que carece de acción antianabólica y de efecto sobre la síntesis del glicógeno) sólo produce una parte del cuadro anterior especialmente lo relacionado con la retención de Na.

B) Regulación del metabolismo hidrático ¹⁻²⁻⁵.

Los corticoides producen retención de agua probablemente debida a la retención de Na. DOCA produce inicialmente un aumento del NaCl y del agua extracelulares y más tarde de los intracelulares. Los corticoides 11-17 oxigenados ejercen un efecto regulador sobre el agua intracelular facilitando la salida de agua de las células cuando hay excesiva hidratación celular y viceversa. Aunque los mecanismos de estas acciones no son bien conocidos se acepta que los corticoides 11-17 oxigenados antagonizan con los efectos fisiológicos de la hormona antidiurética de la hipófisis posterior.

C) Regulación del metabolismo hidrocarbonado ¹⁻²⁻⁵.

Los corticoides 11-17 oxigenados tienen un efecto antiinsulínico mediante el cual disminuyen la utilización periférica de la glucosa y un efecto gluconeogénético mediante el cual aumentan la producción de glucosa a partir de fuentes no glucídicas (proteínas y grasas).

D) Regulación de la hematopoyesis ¹⁻²⁻⁵.

Solamente los corticoides 11-17 oxigenados tienen a este respecto efectos significativos: Ocasionan una eosinopenia con toda probabilidad debida a un aumento de la destrucción periférica, una linfopenia como resultado de una acentuación de la lisis de los linfocitos tanto fijos como circulantes y finalmente una neutrofilia con tendencia a la policitemia.

E) Acción sobre el sistema nervioso central ²

En la insuficiencia suprarrenal hay incapacidad de concentración y alternativas de períodos de embotamiento con períodos de excitación. En la enfermedad de Cushing tambien hay trastornos mentales. En las dos circunstancias anteriores hay anomalías del electroencefalograma. La administración de ACTH ó de corticoides 11-17 oxigenados puede producir tambien cambios psicológicos y convulsiones especialmente en los niños.

Es de interés anotar que en los animales de experimentación las drogas anticonvulsivantes (fenilhidantoína y fenobarbital) previenen la hiperexcitabilidad cerebral producida por la cortisona y que recíprocamente, DOCA potencializa la acción de los anticonvulsivantes.

F) Acción sobre los tejidos mesenquimáticos ²

Suprimen la reactividad del tejido conjuntivo cualquiera que sea el estímulo irritante. Esta propiedad de los esteroides suprarrenales es la responsable del alivio sintomático que proporcionan en una gran cantidad de enfermedades caracterizadas por una reacción de hipersensibilidad. Esta propiedad solamente la poseen los corticoides 11-17 oxigenados. El efecto similar del ACTH es debido a una liberación endógena de estos corticoides.

Las observaciones clínicas sobre los efectos de las hormonas en las enfermedades mesenquimáticas (artritis reumatoide, periarteritis nudosa, lupus eritematoso etc.) apoyan la tesis de que las remisiones solamente perduran mientras se administre la hormona.

G) Acción sobre sistemas enzimáticos ²

Solamente mencionaremos aquí la acción sobre las enzimas digestivas. En individuos normales la secreción gástrica de pepsina así como la excreción urinaria de uropepsina son aumentadas por la cortisona y el ACTH.

H) Otras acciones ²

Estas otras acciones son probablemente efectos secundarios de las acciones fundamentales descritas. Por ejemplo alivio del

dolor en los pacientes reumáticos. Cosa más sorprendente aún es la ausencia de dolor y de signos locales en caso de perforación de una úlcera péptica en individuos a los que se les está suministrando hormonas como consecuencia de la alteración en la reactividad de los tejidos. Las hormonas suprarrenales ejercen además una prominente acción antipirética. Si se induce un estado de hipercortinismo en un paciente con neumonía desaparece la fiebre y demás síntomas de toxemia a pesar de que las lesiones locales sean graves y conduzcan al paciente a la muerte. El mecanismo de esta última acción es desconocido.

III — ESTEROIDES RECIENTES ³

Desde el punto de vista de antigüedad los esteroides se pueden agrupar en la forma siguiente:

Muy antiguos: DOCA.

Antiguos: Cortisona.
ACTH

Nuevos: Hidrocortisona

Recientes: Esteroides halogenados
Delta-1-esteroides
Aldosterona

A) *Esteroides halogenados*

Poseen en el carbono 9 un halógeno (cloro, flúor, etc.) ; se observó que dicha substitución halogenada en el carbono 9 de los compuestos F o E, producía cambios en la acción, tanto glucocorticoide como mineralocorticoide de dichos compuestos.

Se probaron todos los derivados halogenados (Iodo, Flúor, Cloro, Bromo) y se observó que el compuesto fluorado era el de mayor potencia glucocorticoide. Es la llamada fluorhidrocortisona. Este compuesto es tambien un poderoso inhibidor de la producción de ACTH por la hipófisis pues al administrarla se pro-

duce disminución de la excreción urinaria de los 17 cetosteroides y de los 17 hidroxiesteroides en pacientes con hiperplasia suprarrenal. El efecto mineralocorticoide también se aumenta pero en menor grado.

Así se tuvo la esperanza de que este esteroide llegara a ser una supercortisona y en realidad en algunos aspectos lo es; pero los efectos secundarios que produce son tan rápidos y tan intensos que su uso ha sido prácticamente abandonado, excepto para aplicaciones tópicas en las que es muy efectivo ya que tiene éxito con frecuencia en condiciones dermatológicas donde la hidrocortisona ha fallado.

B) Delta - Esteroides

Se derivan de la cortisona y de la hidrocortisona por la inserción de un doble enlace en el primer anillo bencénico como puede apreciarse en la siguiente figura.

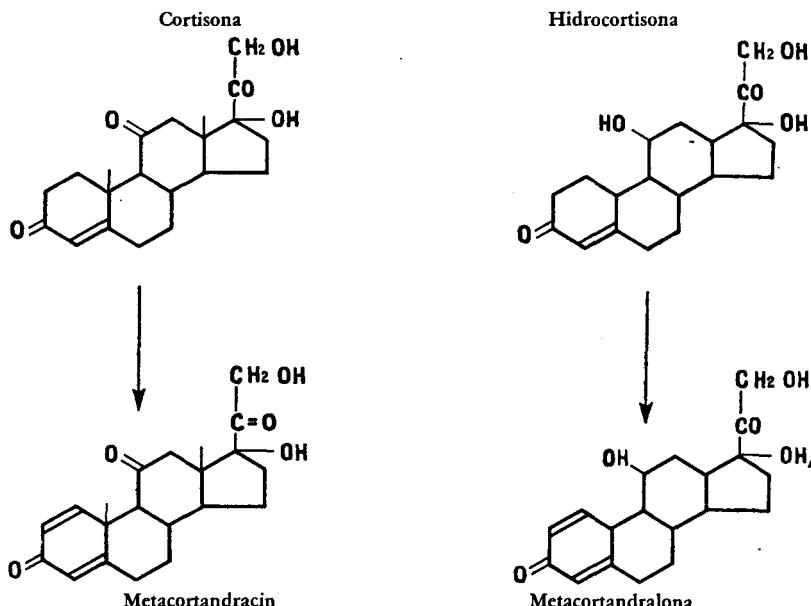


FIGURA 3

El delta 1 derivado de la hidrocortisona se llama metacortandralona y sus nombres comerciales son Prednisolona*, Delta Cortef*, Meticortelone*, Sterane*. El delta-1 derivado de la cortisona se llama metacortandracin, y sus nombres comerciales son Prednisona*, Deltasina*, Meticorten*.

Los Delta 1 esteroides son muy efectivos respecto a la actividad glucocorticoide. Tienen mayor acción gluco y mineralocorticoide que la cortisona y la hidrocortisona.

Pacientes que no responden a la cortisona o hidrocortisona o que responden y desarrollan efectos secundarios tan marcados que la terapéutica no es práctica, pueden responder adecuadamente a los delta esteroides sin desarrollar efectos secundarios.

Sin embargo, los Delta esteroides no están libres de efectos secundarios. Dosis grandes de Delta esteroides, pueden producir todos los efectos de la cortisona; aún dosis pequeñas por largos períodos también pueden producirlos.

Sin embargo hay pocas excepciones a la afirmación de que todo lo que la cortisona puede hacer terapéuticamente, los Delta esteroides lo hacen mejor. Esto puede explicarse por la siguiente experiencia: al dar dosis equivalentes de hidrocortisona y de su Delta derivado en individuos normales, el nivel plasmático de los 17 hidroxiesteroides es más alto en los que reciben el Delta derivado; pero no solo el nivel es más alto, sino que persiste elevado por más tiempo, como puede apreciarse en el siguiente cuadro:

Droga administrada	Nº de Individuos	Niveles plasmáticos de 17 hidroxiesteroides		
		2 horas	4 h.	6 h.
Hidrocortisona	6	28 mcg %	16 mcg	4 mcg
Delta 1 Hidrocortisona	9	56 mcg %	37 mcg	26 mcg

Se ve que en el que recibe el delta esteroide hay un nivel muchísimo más alto al cabo de las dos horas y que el nivel en este mismo individuo a las 6 horas es un nivel equivalente al obtenido dos horas después de dar hidrocortisona.

Esta diferencia en los niveles podría explicarse por diferencias en la absorción de los dos esteroides por el tracto digestivo.

Sin embargo una mejor explicación la han dado nuevas experiencias que han mostrado que el promedio de "vida" de la hidrocortisona exógena es la mitad del Delta derivado. Es decir que el Delta esteroide se destruye a una velocidad que es la mitad de la hidrocortisona.

Todo lo anterior explica muy bien las diferencias en la actividad metabólica glucocorticoide de los dos compuestos. En fin de cuentas aparece que la administración de la delta-1-hidrocortisona equivale a la administración de una hidrocortisona de larga duración; pero que tiene la real ventaja de ser una de las pocas formas de larga duración que puede ser administrada por vía oral.

C) Aldosterona

Por algún tiempo se sabía que algunos pacientes excretaban en su orina un poderoso material que ocasionaba retención de sal, y que este material era particularmente abundante en los pacientes con edema. Se ha establecido últimamente que esta substancia es la aldosterona y que es un producto de la suprarrenal. Su fórmula es la siguiente:

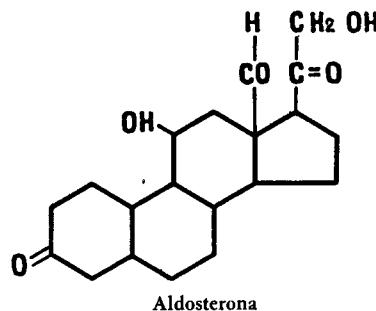


FIGURA 4

Como se ve, solo se diferencia de la corticosterona por su grupo aldehído en el carbono 18.

La Aldosterona es una hormona potente respecto a acción mineralocorticoide. La dosis mínima diaria para mantener un perro adrenalectomizado está comprendida entre 6 y 12 mcg por día, al paso que para la hidrocortisona se necesitarían 5000 mcgs. por día.

La Aldosterona es 20 veces más efectiva que la DOCA como mineralocorticoide y 400 veces más que la Cortisona e hidrocortisona en esta misma acción.

La capacidad de la Aldosterona para inhibir a la suprarrenal está en tela de juicio; es posible que no la inhiba, pues en general se usan dosis pequeñas de hormona para obtener el efecto deseado. Al dar 1 mgm. por día de aldosterona, no hay signos apreciables de inhibición del eje hipofisosuprarrenal, en cambio, al dar un mgm. de Fluorhidrocortisona, se inhibe notoriamente la suprarrenal.

Los efectos glucocorticoides de la Aldosterona son, en cambio, muy débiles.

Todo esto es muy interesante teóricamente ya que en el futuro el mejor conocimiento de esta hormona puede llevar a una mejor comprensión de las enfermedades de la hipófisis y de la suprarrenal.

Por lo pronto, uno de los beneficios de su descubrimiento es el conocimiento de pacientes que sufren de aldosteronismo primario⁴ susceptible de corregirse quirúrgicamente ya que es debido a un tumor de la suprarrenal que secreta aldosterona y cuyas manifestaciones clínicas son: Debilidad muscular severa, tetania intermitente, parestesias, poliuria, polidipsia e hipotensión, pero sin edemas ni evidencia de síndrome de Cushing. La Aldosterona ha sido sintetizada recientemente y es inminente su uso en terapéutica de reemplazo pero parece tener, hasta hoy, poca aplicación clínica. Solo el tiempo dirá qué utilidad clínica se le encontrará en el futuro.

IV — NUEVAS FORMAS DE ADMINISTRACION

Algunos de los más importantes desarrollos de los dos últimos años en la terapia esteroide ha sido la síntesis de nuevos análogos de los esteroides que hacen su uso más conveniente ó más efectivo. El cuadro siguiente muestra algunas de estas nuevas formas de administración:

A—Para uso intramuscular:

- 1.—Delta-1-hidrocortisona
- 2.—Trimetilacetato de DOCA

B—Para uso oral:

1.—Ciclopentilpropionato de hidrocortisona

C—Para uso intravenoso:

1.—Soluciones alcohólicas de cortisona, hidrocortisona y delta derivadas.

2.—Hemisuccinatos de hidrocortisona y de delta derivados.

Para uso intramuscular se puede mencionar la preparación recientemente disponible de delta-1-hidrocortisona para uso en aquellos pacientes en quienes la medicación oral está contraindicada. Otra preparación hormonal importante que ha sido introducida es el trimetilacetato de DOCA, una forma de depósito de la desoxicorticosterona efectiva hasta por períodos de un mes.

Para administración oral ha sido producido el ciclopentilpropionato de hidrocortisona que es muy agradable al paladar y por tanto útil en los niños pequeños.

Para uso intravenoso hay algunas preparaciones nuevas. Las soluciones alcohólicas cuyo principal inconveniente reside en el hecho de que están preparadas en 50% de alcohol y por tanto deben ser diluidas en gran cantidad de vehículo y ser administradas lentamente por vía endovenosa. Los hemisuccinatos que vienen preparados en forma liofilizada estéril muy ávida de agua; su principal ventaja consiste en que cualquier dosis que se quiera dar puede ser disuelta en uno o dos c.c. de líquido y ser administrada en inyección intravenosa rápida.

REFERENCIAS

- 1 — CECIL y LOEB. *Textbook of Medicine*. 9^a edición. pág. 770.
- 2 — GOODMAN y GILMAN. *The Pharmacological basis of therapeutics*. 2nd. edition. pág. 1.660 a 64.
- 3 — V. KELLEY. *The newer Steroids*. American Practitioner 7:741 May|56.
- 4 — J. W. CONN. *Aldosterone in Clinical Medicine*. Archives of Internal Medicine. 97:135 Feb|56.
- 5 — H. HARPER. *Review of Physiological Chemistry*. Lange Medical Publication. 5th. edition pág. 331.