



DECLARACIÓN LEGAL

EDITORES:

Gloria Verónica Vázquez García

Amalia Martínez García

Cristina E. Solano Sosa

María Eugenia Sánchez Morales

Eva Liliana Ramos Guerrero

ISBN: 978-607-95228-9-6

El contenido de los artículos es responsabilidad de los autores.

EDITORIAL

Centro de Investigaciones en Óptica, A.C. (607-95228) D.R.
Loma del Bosque 115 Col. Lomas del Campestre,
C.P.37150 León, Guanajuato, México

Hecho en México



Constancia de Número
 Número Internacional Normalizado del Libro
 Agencia Mexicana del ISBN
 AGENCIA Mexicana ISBN
 www.indautor.gob.mx
 No Radicación 368854

Fecha de Solicitud: 2019-03-25

Tipo de Obra		Información del Título	
ISBN Obra Independiente: 978-607-95228-9-6		Título: Desarrollo Científico en México	
ISBN Volumen:		Título:	
ISBN Obra Completa:		Título:	
Sello Editorial: Centro de Investigaciones en Óptica, A.C. (607-95228)			
Subtítulo			
Subtítulo Obra Independiente:			
Subtítulo Obra Volumen:			
Subtítulo Obra Completa:			
Tema			
Materia: Educación, investigación, temas relacionados con la tecnología		Tipo de Contenido: Libros Universitarios	
Colección:	No Contenido:	Serie:	
IDIOMAS			
Español			
Colaboradores y Autor(es)			
Nombre	Nacionalidad	Del	

EFFECTOS EN MÚSCULO POR ADMINISTRACIÓN DE GLUCOCORTICOIDES EN MODELO MURINO

Carolina Díaz Flores¹, Claudia Araceli Reyes Estrada¹, Rosalinda Gutiérrez Hernández¹, Adrián López Saucedo¹, Flor de María Ramírez Montoya²

¹Universidad Autónoma de Zacatecas, Unidad Académica de Medicina, ²Universidad Autónoma de Durango, Campus Zacatecas.

RESUMEN

Los corticoesteroides son fármacos que se utilizan frecuentemente de manera crónica en diversas condiciones, de manera puntual los glucocorticoides resultan de gran utilidad en un espectro muy amplio de patologías, sin embargo, los efectos adversos no siempre son considerados para su administración, existen efectos en todos los tejidos, incluido de manera importante el tejido muscular, donde pueden provocar desde atrofia hasta facilitar procesos infecciosos.

INTRODUCCIÓN

La glándula suprarrenal, es un órgano que se encuentra en los polos superiores y al dorso de cada riñón, de manera macroscópica se divide en dos: médula y corteza, la primera sintetiza catecolaminas y la corteza donde se producen los glucocorticoides, que a su vez se divide en tres regiones con sus respectivas sustancias a sintetizar y excretar: zona fascicular: produce cortisol y corticosterona, zona glomerular: produce aldosterona y desoxicorticosterona, y por último la zona reticular que produce androstenodiona y testosterona. De manera sintética existe una amplísima variedad de glucocorticoides, en todas las presentaciones posibles por ejemplo vía oral, como la prednisona, vía tópica como la beclometasona, vía intravenosa como dexametasona, vía intramuscular como metilprednisolona ó inhalatoria como fluticasona. Además entre estos medicamentos hay muchos que tienen más de una vía de administración. El déficit de los corticoesteroides endógenos constituye un proceso patológico y su exceso por enfermedad o por iatrogenia también es patológico. Es necesario un equilibrio entre las concentraciones de cada sustancia sintetizada por la glándula suprarrenal, además tienen un ciclo circadiano bien establecido que se pierde con estrés físico o psicológico.

De manera global se consideran dos mecanismo de acción, uno genómico, con efecto lento y persistente, y otro no genómico de efecto rápido y de poca persistencia.

Mecanismo genómico: se unen a secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) con los siguientes efectos.

1. Inducción de genes.
2. Represión de genes.
3. Secuestro de activadores transcripcionales.

Mecanismo no genómico: en tejido nervioso modulan la liberación de neurotransmisores, lo que explica los cambios conductuales por su déficit o exceso, en tejido linfocitario y hepático regulan la muerte o sobrevida de células dañadas.

Mecanismo farmacológico: tienen 3 efectos principales, antiinflamatorio, antialérgico e inmunorregulador. Los mecanismos por los cuales consiguen dichos efectos son:

1. Inhibición de producción de citocinas proinflamatorias, factor de necrosis tumoral alfa e interferón alfa.
2. Inhibición de la acumulación de macrófagos y neutrófilos en foco inflamatorios.
3. Inhibición de la degranulación de mastocitos secundaria a IgE.
4. Inhibe la expansión clonal mediada por células T.

Son las únicas drogas que pueden inhibir y reducir la reacción alérgica en cualquiera de sus fases, sin embargo pueden producir infecciones, por lo que se reservan para casos en que otros medicamentos han fracasado. En estudios recientes se encontró que no tienen efecto inmunosupresor como que creía antes, sino inmunorregulador, pues la expresión de citocinas proinflamatorias continúa aún con su administración.

Tienen múltiples aplicaciones clínicas, sin embargo, su uso no debe ser indiscriminado, tienen efectos en todos los aparatos y sistemas, entre los que se destacan los siguientes:

- Efectos Neuroendócrinos: inhiben la secreción de adrenocorticotropa (ACTH) a nivel hipofisiario, si el déficit dura más de 7 días se produce atrofia de la corteza adrenal, produciendo insuficiencia adrenal con su consiguiente déficit de somatotropina, lo que podría generar retraso en el crecimiento, por lo que cualquier indicación en niños debe

estar plenamente justificada.

- Metabolismo proteico-glucídico: disminuyen la utilización de glucosa a nivel periférico y aumentan la gluconeogénesis, por lo que para cumplir con las necesidades celulares se activa el catabolismo de proteínas, mayormente conectivas, con lo que se explica aparición de estrías atróficas en piel, anomalías de la cicatrización y pérdida de masa muscular. Además la gluconeogénesis aumenta las cifras de glucosa, en pacientes sanos con su uso prolongado se puede provocar hiperglucemia y resistencia a la insulina, en pacientes aparentemente sanos desencadenar una diabetes latente, ó en pacientes diabéticos descontrolar la enfermedad.
- Metabolismo lipídico: facilitan el efecto lipolítico de las catecolaminas, por lo que se elevan los ácidos grasos libres en plasma, a largo plazo provocando obesidad central y en cara (aspecto cushinoide). Como consideración puntual el factor surfactante pulmonar, se sintetiza a partir de los glucocorticoides que se liberan en el estrés del trabajo de parto, por lo que su administración en partos prematuros promueve la maduración pulmonar del producto.
- Metabolismo hidroelectrolítico: producen excreción de potasio (K^+) y retención de sodio (Na^+) con la secundaria retención de agua.
- Efectos hematológicos: modifican el contenido normal de la sangre en ambas series. Serie roja: aumento de hematocrito y hemoglobina, en casos graves provoca hiperviscosidad sanguínea. Serie blanca: pueden producirse incluso en una sola dosis, como neutrofilia por liberación desde la médula ósea y eosinopenia por retención medular. Modifica el mecanismo apoptótico de las células T por lo que son de utilidad como antineoplásico en tumores de origen linfático.
- Efectos musculoesqueléticos: disminuyen la absorción intestinal del calcio, e incrementan su excreción renal, por lo que según su intensidad provoca osteoporosis asintomática o incluso fracturas, además tienen efecto catabólico en la matriz extracelular ósea e inducen la apoptosis de los osteoblastos, llegando incluso a provocar osteonecrosis. El calcio interviene no sólo en la fisiología ósea, también en el funcionamiento normal de tendones y músculos, pudiendo provocar rupturas tendinosas atraumáticas y atrofia muscular importante, ésta última potenciada por la disminución en la somatotrofina.

OBJETIVOS

La presente investigación tuvo un objetivo general y un objetivo específico.

Objetivo general: demostrar que los glucocorticoides tienen importantes efectos adversos musculares aún a dosis cuidadosamente estimadas por peso.

Objetivos específicos: comparar los efectos musculares de dos de los glucocorticoides más utilizados en la práctica clínica en nuestro continente, la dexametasona y la hidrocortisona.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio experimental, analítico y prospectivo. Se estudiaron seis grupos, con seis ratas wistar cada uno. Utilizamos los siguientes criterios de selección de los ejemplares:

- Criterios de inclusión: ratas macho, peso 80-130gr, edad de 6 a 8 meses de edad.
- Criterios de exclusión: fuera del peso y de la edad.
- Criterios de eliminación: fuera del peso, muerte del ejemplar antes de 1 mes de administración.

Se administró vía intraperitoneal y cada 24 horas, dosis de dexametasona (0.6mg/kg/día) e hidrocortisona (100mg/kg/día), calculadas por peso a cada rata. Además incluimos dos grupos control, con administración de 0.1ml de solución salina al 0.9%. Ajustamos dosis semanalmente.

Siendo los grupos los siguientes:

Grupo N°	Sustancia	Temporalidad
1	Sol. Fisiológica (control)	1 mes
2	Sol. Fisiológica (control)	3 meses
3	Hidrocortisona	1 mes
4	Hidrocortisona	3 meses
5	Dexametasona	1 mes
6	Dexametasona	3 meses

Grupos por sustancia y tiempo de administración.

Al concluir el tiempo de administración se sacrificaron por inhalación en atmósfera de éter, para posteriormente disecarse en V invertida por borde inferior de parilla costal, para obtener directamente del corazón toda la sangre, generando la muerte en pocos segundos por shock hipovolémico. Se realizaron biopsias de músculo, riñón e hígado, posteriormente se tiñeron con hematoxilina y eosina, para su interpretación al microscopio por patólogo especialista.

RESULTADOS

Se encontró necrosis tubular en al menos un ejemplar de cada grupo, incluso en los grupos control, lo que se explica por el método de sacrificio. Se encontró importante atrofia muscular con ambos fármacos, sin embargo, fue más importante en la dexametasona. Además en los últimos dos grupos, se encontró una incidencia de pielonefritis con datos de sepsis de entre 33% hasta el 66%.

CONCLUSIONES

A pesar de que la hidrocortisona se considera un glucocorticoide de efectos débiles, siendo considerada la dexametasona 30 veces más potente, la atrofia no fue equitativa respecto a la potencia farmacológica, por lo que se concluye que a pesar de considerarse a la hidrocortisona como una droga segura y con efectos terapéuticos débiles, tiene importantes efectos nocivos nivel muscular.

Respecto a los datos de sepsis en riñones de los grupos de dexametasona se demuestra que incluso a dosis terapéuticas se encuentra compromiso inmunológico importante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Williams PL, Warwick R, eds. Gray Anatomía, 36a ed. Barcelona: Salvat, 2011, p 1597-602.
2. Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Glucocorticoids & ad-renal androgens. In: Gardner DG, Shoback D, eds. Greenspan's basic & clinical endocrinology, 8th ed. New York: Lange, McGraw Hill, 2007, p 346-95.
3. Inmunosupresores. En Baxter K, ed. Stockley, Interacciones Farmacológicas 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, 2007, p 904-14.
4. Nieman KL. Pharmacologic use of glucocorticoids. In: UpTo-Date® CD-ROM (ISSN: 1090-3496), Wellesley, MA, Windows 2011.
5. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid mo- notherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5234-40.
6. Corticosteroids-glucocorticoids. En: Aronson JK, Duker MNG, eds. Meyler's side effects of drugs. The interna- tional encyclopaedia of adverse drug reactions and inte- ractions, 15th ed. Amsterdam: Elsevier, 2006, p 906-58.