

Starikyevich, Alejandra Verónica

Estudio de las variaciones en los niveles de glucemia en pacientes mayores como efecto adverso al uso de corticosteroides

**Tesis para la obtención del título de grado de
Farmacéutica**

Directora: Bertoldo, Pamela

Trecco, Virginia Cecilia

Documento disponible para su consulta y descarga en Biblioteca Digital - Producción Académica, repositorio institucional de la Universidad Católica de Córdoba, gestionado por el Sistema de Bibliotecas de la UCC.



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CÓRDOBA

Facultad de Ciencias Químicas



“Estudio de las variaciones en los niveles de glucemia en pacientes mayores como efecto adverso al uso de corticosteroides”

Trabajo Final de la Facultad de Ciencias Químicas
de la Universidad Católica de Córdoba
conforme a los requisitos para obtener el título de Farmacia

Por

Starikyeich, Alejandra Verónica

Córdoba. 2012

Directora del Trabajo Final

MAF. Bertoldo, Pamela

Codirectora del Trabajo Final

Farmacéutica Trecco, Virginia

Docentes de la Cátedra de Trabajo Final

Zaragoza, Mariano H.

Carpinella, Ma. Cecilia

INDICE GENERAL

Índice de Abreviaturas	VIII
Índice de Figuras	IX
Índice de Tablas	X
Resumen	XI
Abstract	XII
1. Capítulo 1: Introducción	1
1.1. <i>Generalidades</i>	1
1.2. <i>Mecanismo de Acción y Efecto Terapéutico</i>	4
1.2.1. Acciones metabólicas	5
1.2.2. Equilibrio hidroelectrolítico	6
1.2.3. Acción antiinflamatoria	6
1.2.4. Acciones cardiovasculares	7
1.2.5. Acciones musculoesqueléticas	7
1.2.6. Acciones sobre otro tipo de hormonas	7
1.2.7. Acciones en el Sistema Nervioso Central (SNC)	8
1.2.8. Acción como inmunosupresores	8
1.3. <i>Corticoides sintéticos: características farmacéuticas</i>	9
1.4. <i>Características físicas, químicas y farmacológicas de Dexametasona e Hidrocortisona</i>	10
1.5. <i>Características farmacológicas y usos de adversos de diversos Corticoides Sintéticos</i>	12
2. Capítulo 2: Planteamiento del problema	14
3. Capítulo 3: Objetivos	15
3.1. <i>Objetivo General</i>	15
3.2. <i>Objetivos Específicos</i>	15
4. Capítulo 4: Materiales y Métodos	16
4.1. <i>Tipo de estudio</i>	16
4.2. <i>Población</i>	16
4.3. <i>Criterios de inclusión</i>	16
4.4. <i>Criterios de exclusión</i>	16
4.5. <i>Materiales y Métodos</i>	16

5. Capítulo 5: Resultados	17
6. Capítulo 6: Discusión	23
7. Capítulo 7: Conclusión	25
8. Capítulo 8: Proyecciones	26
Anexo I: Hoja de Seguimiento	27
Bibliografía	28

INDICE DE ABREVIATURAS

Gc: Glucocorticoides

Mc: Mineralocorticoides

ACTH: hipofisaria de Hormona Adrenocorticotropa

NPV: neuronas del núcleo paraventricular

CRH: Hormona liberadora de Hormona Adrenocorticotropa

GRE: Elementos de Respuesta a Gc

AMPc: Adenosín Monofosfato cíclico

TSH: hormona estimulante de la tiroides

TRH: hormona liberadora de tirotropina

GnRH: Hormona Liberadora de Gonadotrofina

T3: Triyodotirosina

T4: Tiroxina

SNC: Sistema nervioso central

GB: glucemia basal

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Síntesis de hormonas esteroideas	2
Figura 2: Eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal	3
Figura 3: Sistema de retroalimentación	4
Figura 4: Molécula de Cortisol	9

INDICE DE TABLAS

Tabla I: Generalidades Dexametasona/ Hidrocortisona	11
Tabla II: Otros corticoides sintéticos	12
Tabla III: Dexametasona	19
Tabla IV: Hidrocortisona	22

RESUMEN

Los corticosteroides son hormonas esteroideas sintetizadas en la corteza suprarrenal, ésta se encuentra rodeando la circunferencia de la glándula suprarrenal que está ubicada por encima de los riñones, a su vez dicha glándula es la encargada de regular la secreción de los corticosteroides. Éstos se dividen en dos grandes grupos: glucocorticoides (Gc) y mineralocorticoides (Mc). Los Gc se sintetizan en la zona fasciculada de la corteza suprarrenal y los otros en la zona glomerulosa de la misma corteza.

La mayor parte del colesterol utilizado para la síntesis proviene de las lipoproteínas del plasma y también es sintetizado a partir de los radicales libres de acetato.

La regulación de la secreción de Gc está dada por el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y es uno de los procesos más complicados del sistema endocrino, esto se debe a que el cortisol (Gc natural) tiene influencia sobre el metabolismo de la gran mayoría de tejidos y ya que los estímulos que regula este eje son múltiples y de naturaleza variada puede afectar a los tres niveles de control, el hipotálamo, la hipófisis y la corteza suprarrenal.

Los efectos adversos que presentan los corticoides pueden observarse a nivel metabólico, como así también sobre el Sistema Nervioso Central y a nivel endocrino entre otros.

El objetivo general será estudiar las variaciones de glucosa en pacientes tratados con “corticosteroides”.

El estudio es de tipo observacional, retrospectivo; realizado en pacientes internados durante el mes de marzo de 2011 en el Hospital Aeronáutico Córdoba, perteneciente a la Fuerza Aérea Argentina. Los datos se obtuvieron a través de las historias clínicas de aquellos pacientes que se encontraban hospitalizados y a los cuales se les había administrado Corticosteroides por vía parenteral. Para ello se realizó una búsqueda en el sistema de farmacia de los pacientes que habían recibido Dexametasona o Hidrocortisona.

Luego de analizar todos los valores de glucosa obtenidos se pudo determinar que el **57.14 %** de los pacientes tratados con Corticosteroides parenterales superaron el valor límite normal de 120 mg/L el primer día de la terapia y un **28.6 %** superaron ese valor el segundo día de administración. En ninguno de todos los pacientes tratados con corticoterapia fue necesaria la aplicación de insulina para la corrección de glucosa.

A partir de los resultados obtenidos podemos afirmar la hipótesis que afirma que la terapia con corticosteroides tiene un efecto hiperglucemiante sobre la población. En este estudio se observó que la Dexametasona presenta un aumento mayor de la glucemia en relación con la Hidrocortisona aunque sería necesario otro tipo de estudio para mayores conclusiones.

ABSTRACT

Corticosteroids are steroid hormones synthesized in the adrenal cortex, they are found around the circumference of the adrenal gland, which is located above the kidneys, this gland is also responsible for regulating the secretion of corticosteroids. These are divided into two groups: glucocorticoids (Gc) and mineralocorticoid (MC). The Gc are synthesized in the fasciculata zone of the adrenal cortex and the other on the glomerulosa zone of the same cortex.

Most part of the cholesterol used for the synthesis derives from the plasma lipoproteins and it's also synthesized from free radical acetate. The regulation of the secretion of Gc is given by the hypothalamic-pituitary-adrenal and is one of the most complicated processes of the endocrine system, this is because cortisol (natural Gc) influences on the metabolism of most tissues and because the stimulus that regulate this axis are multiple and varied in nature, they can affect all three control levels, the hypothalamus, pituitary and adrenal cortex.

Steroids side effects can be seen at the metabolic level, as well as on the central nervous system and endocrine level, among others.

Study glucose variations in patients treated with "corticosteroids".

Observational and retrospective study; conducted in patients hospitalized during the month of March 2011 at the Aeronautic Hospital Córdoba, from the Argentinian Air Force. Data was obtained through medical records of patients who were hospitalized and who had been under corticosteroids.

To do this we searched the pharmacy system of patients who received dexamethasone or hydrocortisone.

After analyzing all glucose values obtained it was determined that 57.14% of the patients treated with corticosteroids exceeded the normal limit value of 120 mg/L on the first day of therapy and 28.6% exceeded that value on the second day of administration. In none of all the patients treated with corticosteroids was necessary to apply insulin to correct the glucose level.

From the results we can state the hypothesis that corticosteroid therapy has a hyperglycemic effect on the population. In this study we observed that Dexamethasone has a greater increase in blood glucose than Hydrocortisone.

KEYWORDS: palabras claves hiperglucemia, corticoides parenterales, dexametasona, hidrocortisona.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1. GENERALIDADES:

Los corticosteroides son hormonas esteroideas sintetizadas en la corteza suprarrenal, ésta se encuentra rodeando la circunferencia de la glándula suprarrenal que está ubicada por encima de los riñones, a su vez dicha glándula es la encargada de regular la secreción de los corticosteroides. ^[1] Éstos se dividen en dos grandes grupos:

- Glucocorticoides (Gc):

- Cortisol, es el Gc primario, encargado de regular el metabolismo de la glucosa y la respuesta del cuerpo a las situaciones de tensión. En dichas situaciones los niveles de cortisol aumentan y aceleran la interrupción de la síntesis de proteínas para proporcionar el combustible para mantener las funciones del cuerpo. ^[2]
- Corticosterona, es un Gc que se encuentra en sangre periférica junto al cortisol pero en cantidades menores a éste.^[2] La función de este Gc es inhibir la secreción de hipofisaria de Hormona Adrenocorticotropa (ACTH) ^[3]

- Mineralocorticoides (Mc):

- Aldosterona, considerada el principal Mc en humanos. Se secreta en la corteza adrenal, es la principal hormona involucrada en la homeostasis^I de electrolitos y agua. ^[4]
- Desoxicorticosterona, es un precursor de la aldosterona en la vía de esteroidogénesis^{II} de los Mc junto a la corticosterona. ^[2]

Los Gc se sintetizan en la zona fasciculada de la corteza suprarrenal y los otros en la zona glomerulosa de la misma corteza. La síntesis se produce en las mitocondrias y el retículo endoplasmático rugoso, el cuál no requiere la expresión de genes inmediata pero si la presencia de enzimas específicas que convierten el colesterol en el esteroide adecuado (ver Fig. 1). ^[1]

La mayor parte del colesterol utilizado para la síntesis proviene de las lipoproteínas del plasma y también es sintetizado a partir de los radicales libres de acetato. ^[1]

^I Homeostasis: equilibrio en la composición del medio interno del cuerpo, mantenido por la rápida captación de los cambios y la respuesta para compensarlos. Los sistemas encargados de la homeostasis son el endócrino, respiratorio y renal. ^[5]

^{II} Esteroidogénesis: conjunto de reacciones metabólicas que hacen posible la síntesis de hormonas esteroideas en un determinado órgano o tejido. ^[5]

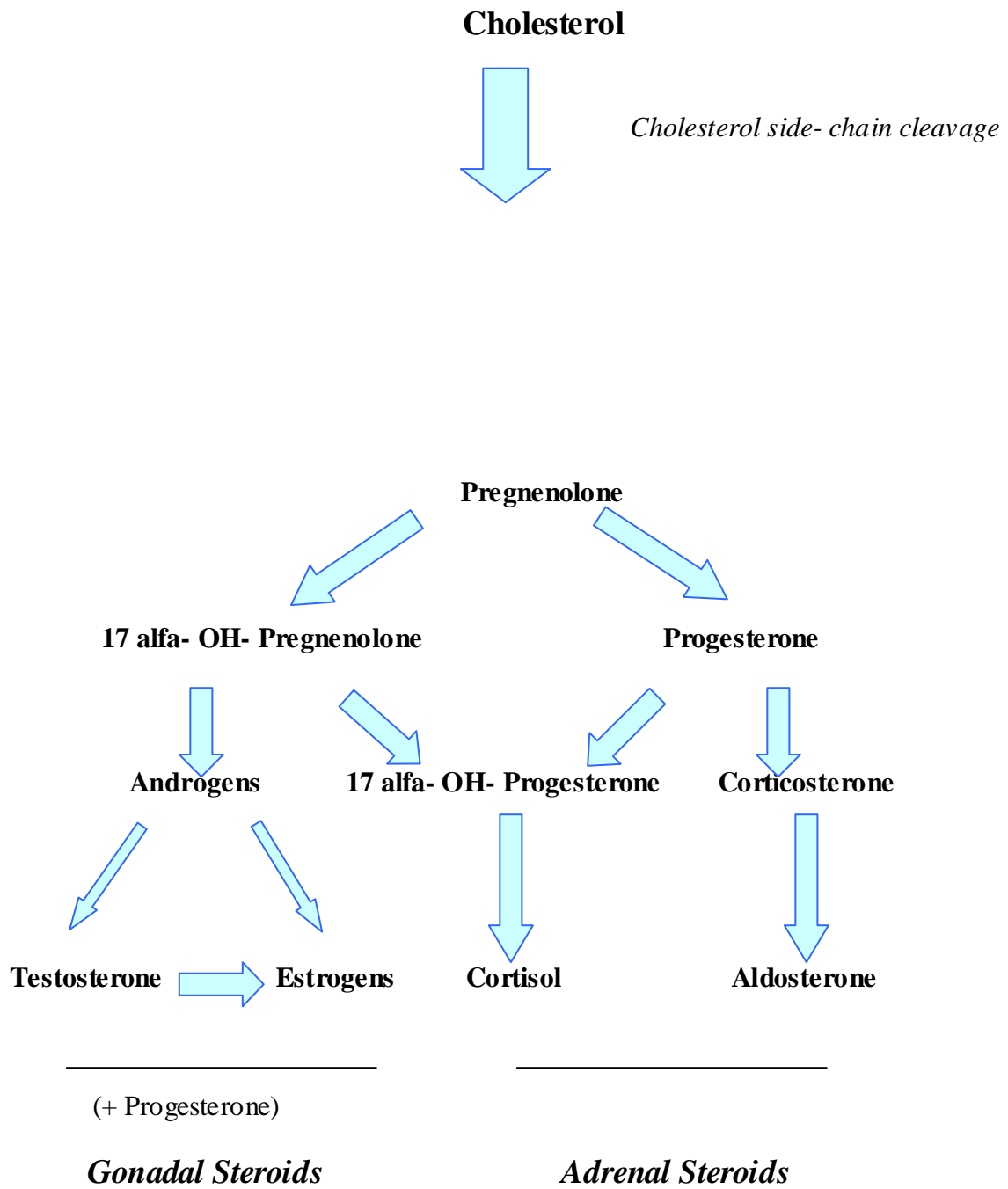


Fig. 1^{III} Síntesis de Hormonas Esteroideas

^{III} Imagen extraída de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20/#A18>^[6]

Se conoce que la secreción de cortisol es mínima en las últimas horas de la tarde y primeras de la noche, y máxima alrededor de las 8 de la mañana. Esto ocasiona oscilaciones de los niveles plasmáticos desde 1-5 $\mu\text{g/ml}$ hasta 15-20 μg , generando una secreción inconstante ya que presenta, en determinados momentos, picos y luego descensos exponenciales, esta fluctuación está regulada por el ritmo circadiano dependiendo de los períodos de sueño-vigilia.^[1]

El estrés es un estímulo muy potente capaz de inducir la secreción de todas las hormonas del eje, independientemente de la concentración plasmática de cortisol y del momento del día en que se produzca.^{[1] [7]}

Los valores medios de secreción de cortisol en un adulto son de 14 a 20 mg/día y ésta se encuentran regulados por los sistemas de retroalimentación.^[1]

La regulación de la secreción de Gc está dada por el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y es uno de los procesos más complicados del sistema endocrino, esto se debe a que el cortisol tiene influencia sobre el metabolismo de la gran mayoría de tejidos y ya que los estímulos que regula este eje son múltiples y de naturaleza variada pudiendo afectar a los tres niveles de control, el hipotálamo, la hipófisis y la corteza suprarrenal.^[7]

Las neuronas del núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo liberan la Hormona liberadora de Hormona Adrenocorticotropa (CRH) a la eminencia media, que estimula la síntesis y liberación ACTH, la cuál actúa sobre la zona fascicular de la corteza suprarrenal aumentando la síntesis de cortisol. Éste a su vez cierra el circuito de retroalimentación negativa actuando tanto a nivel hipofisario como hipotalámico (ver Fig. 2 y 3).^[7]

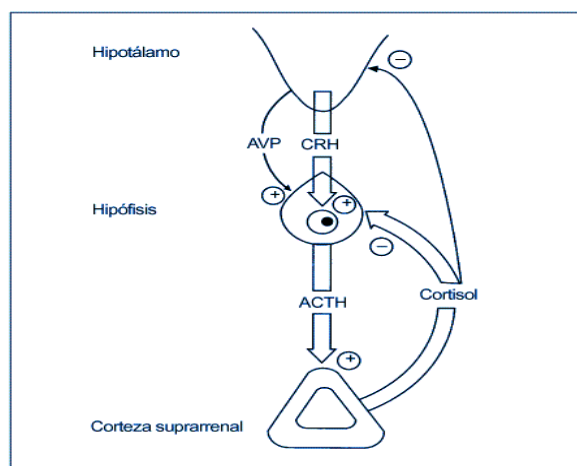


Fig. 252.4. Regulación de la secreción de hormona corticotropa (ACTH). La hormona hipotalámica liberadora de hormona corticotropa (CRH) estimula la célula corticotropa, sobre la cual ejerce su acción inhibitoria el cortisol, que tiene una acción menor sobre el hipotálamo. La estimulación ejercida por la vasopresina (AVP o ADH) es de relevancia menor.

Fig. 2^{IV} Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal^[8]

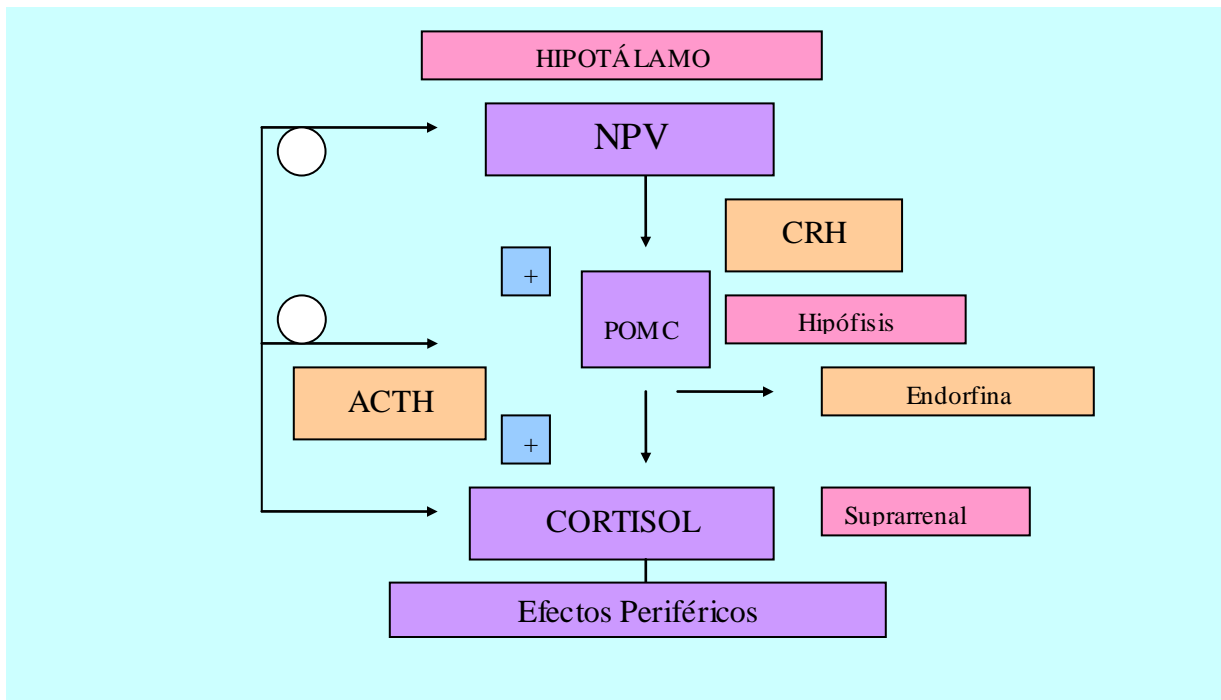


Fig. 3^V Sistema de retroalimentación

1.2. MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTO TERAPÉUTICO

El cortisol y los Gc sintéticos tienen una acción inhibitoria que se ejerce de manera directa sobre las células corticotrofas de la hipófisis y sobre las células secretoras de CRH en el hipotálamo, dichas células poseen receptores para Gc y responden con inhibición de la secreción de los mismos cuando se añade un Gc exógeno. Todo aumento en la concentración de Gc por encima de la secreción diaria fisiológica, produce inhibición de la secreción endógena. ^[1]

Las hormonas esteroides ejercen su acción al unirse a receptores miembros de la superfamilia de receptores nucleares de factores de transcripción, entre los que se encuentran los receptores de andrógenos, Gc, Mc, estrógenos y progesterona. ^[4]

Los receptores de hormonas esteroides comparten una estructura similar, que consiste en un dominio carboxi-terminal de unión al ligando, una región localizada en el centro de la estructura capaz de unir ADN, y un dominio amino-terminal requerido para la completa actividad transcripcional del receptor. ^[4]

Una vez formado el complejo receptor- glucocorticoide en el citoplasma, penetra en el núcleo donde regula la expresión de los genes que responden específicamente a los corticoides. Para

^V Retroalimentación negativa: mecanismo de retroalimentación que influye disminuyendo la respuesta. ^[7]

ello, el complejo interactúa con secuencias específicas de ADN localizadas en las zonas de regulación de los genes; estas secuencias se denominan Elementos de Respuesta a Gc (GRE) y son las que dotan de especificidad a la inducción de la transcripción genética, es así que el Gc modula la transcripción, modulación que puede ser positiva si fomenta la síntesis de una determinada proteína o negativa si la inhibe. Este proceso requiere tiempo y ésta es la razón por la cual muchas de las acciones de los Gc, tanto fisiológicas como farmacológicas, aparezcan luego de un período de latencia de varias horas. ^[1]

Existen dos tipos de receptores con los que pueden interactuar los glucocorticoides, los receptores de tipo II fijan exclusivamente a los Gc, mientras que los receptores de tipo I tienen igual afinidad por los Gc y los Mc. Además, la secreción de cortisol se encuentra constantemente sometida a influencias neurógenas y químicas que modulan su velocidad, entre ellas se puede mencionar:

- ✓ estrés psicológico;
- ✓ esfuerzo físico;
- ✓ hipertermia;
- ✓ hipoglucemia;
- ✓ exposición al frío;
- ✓ quemaduras;
- ✓ radiaciones;
- ✓ hipotensión;
- ✓ hipovolemia;
- ✓ intervenciones quirúrgicas, etc.

Los efectos terapéuticos de los corticosteroides son muy variados, se conoce que actúan a nivel metabólico, hidroelectrolítico, cardiovascular, musculoesqueléticas, sobre el sistema nervioso central y también sobre otras hormonas, también presentan acciones antiinflamatorios e inmunodepresores.

1.2.1 Acciones metabólicas

Se trata de la canalización del metabolismo intermediario para asegurar la concentración de glucosa en plasma y el suficiente almacenamiento de glucógeno en hígado y músculo. Para llevar a cabo este proceso los Gc movilizan los aminoácidos en las proteínas de los tejidos, éstas son desaminadas y posteriormente convertidos por el hígado en glucosa (gluconeogénesis)^{VI}; promueven la síntesis de glucógeno a partir de la glucosa (glucogénesis),

^{VI} Gluconeogénesis: ruta anabólica por la cuál se sintetizan monosacáridos, principalmente glucosa, a partir de moléculas pequeñas no glúcidas, como el piruvato, el lactato y la alanina. ^[9]

reducen la penetración de la glucosa en las células de los tejidos, como la piel, el músculo y los tejidos conjuntivo y graso. [1]

La actividad hepática deriva del incremento en el acceso de sustratos y del aumento en la síntesis de ciertas enzimas que intervienen en la gluconeogénesis y el metabolismo de aminoácidos. [1]

En cuanto a la acción crónica de Gc también participan otras hormonas como el glucagón (acción gluconeogénica), y la insulina (su secreción aumenta en presencia de Gc, contrarrestando la acción catabólica y contribuyendo a incrementar la síntesis de glucógeno). [1]

En el tejido graso los Gc ejercen efectos aumentando el apetito y la ingesta calórica, interfiriendo en la penetración de glucosa en las células, desencadenando la secreción de insulina, también favorecen o estimulan la acción de otros agentes lipolíticos, como la de las catecolaminas^{VII} (por ejemplo adrenalina, noradrenalina) que actúan, por la activación de receptores y la formación de Adenosín Monofosfato cíclico (AMPC), para inducir la lipólisis.

Los corticoides redistribuyen la grasa en el organismo promoviendo su depósito en la mitad superior del cuerpo y reduciéndolo en la inferior. Dosis grandes de Gc pueden aumentar los triglicéridos plasmáticos, pero esto suele ocurrir cuando hay asociada una diabetes y está reducida la transferencia de lípidos desde el plasma hasta los tejidos. [1]

1.2.2. Equilibrio hidroelectrolítico

Como se mencionó anteriormente, los Gc también actúan sobre éste de diversas maneras, aunque independientemente a estas acciones, provocan en el riñón un aumento de la tasa de filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal y también producen un aumento en el aclaramiento de agua libre, es por esto que cuando hay deficiencia de secreción glucocorticoidea disminuye la capacidad para excretar agua libre. [1]

1.2.3. Acción antiinflamatoria

Frente a una inflamación de cualquier índole (infecciosa, química, física o inmunológica), los corticoides actúan inhibiendo tanto las manifestaciones inmediatas de la inflamación (rubor, dolor, etc.) como las tardías (procesos de cicatrización y proliferación celular). Inhiben la dilatación vascular, reducen la transudación líquida y la formación de edema, también disminuyen el exudado celular y reducen el depósito de fibrina alrededor del área inflamada. [1]

^{VII} Catecolaminas: compuesto de un grupo de aminas, en el que la porción cromática de la molécula es catecol y la porción alifática es una amina. Todos los compuestos de este grupo son simpaticomiméticos. [5]

Para que se produzcan estas acciones son necesarias dosis farmacológicas, aunque por el tipo de respuesta tan intensa que presentan los Gc se los conoce como los antiinflamatorios más eficaces. Inhiben el acceso de los leucocitos al foco inflamatorio, interfieren en la función de los fibroblastos y de las células endoteliales y suprimen la producción o los efectos de numerosos mediadores químicos de la inflamación. ^[1]

1.2.4. Acciones cardiovasculares

Son complejas porque contribuyen tanto la actividad Mc como la Gc; además, los efectos observados dependen del estado previo del aparato circulatorio y de la secreción hormonal, así como de la dosis que se utilice. ^[1]

Se admite que los Gc pueden ejercer en ciertas situaciones un efecto inotrópico directo ^{VIII}, una acción antitóxica sobre el miocardio. En los vasos también pueden favorecer la reactividad de las catecolaminas y otras sustancias presoras; es posible que la inhibición de la NO-sintasa (óxido nítrico sintasa) a nivel vascular, contribuya a reducir factores endógenos vasodilatadores que pueden ser particularmente liberados en situaciones de shock inmunológico y endotóxico. ^[1]

1.2.5 Acciones musculoesqueléticas

Tanto la reducción como el exceso de actividad corticoidea provocan debilidad muscular, aunque por mecanismos diferentes. ^[1] Las dosis excesivas de Gc provocan catabolismo proteico en los músculos, lo que explica la reducción de la masa muscular, la debilidad, y la fatiga consiguientes. También existe una disminución en la perfusión vascular del músculo que contribuye a su menor nutrición y desarrollo. ^[1]

En el hueso los Gc a dosis altas aumentan el catabolismo de la matriz e inhiben la actividad osteoblástica. En el intestino perturban la absorción de calcio al inhibir la acción de la vitamina D a ese nivel, provocan hiperactividad paratiroidea y estimulación osteoclástica, dando como resultado la resorción ósea y la instauración de osteoporosis. ^[1]

1.2.6. Acciones sobre otro tipo de hormonas

Es por estas acciones que el Gc administrado en cantidades elevadas durante la fase de crecimiento del niño y adolescente pueden bloquear la acción de algunos estímulos sobre la liberación de hormona de crecimiento, a ello se suma una acción inhibitoria directa sobre los

^{VIII} Efecto inotrópico directo: es el efecto que producen ciertas sustancias sobre la contractilidad muscular, específicamente la cardíaca. ^[5]

cartílagos de crecimiento (condrocitos), dando como resultado de ambas acciones una detención del crecimiento del niño. ^[1]

Inhiben también la secreción de otras hormonas hipofisarias en respuesta a sus estímulos específicos: la de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en respuesta a la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) y las de las gonadotropinas en respuesta a la Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH), reducen la formación de Triyodotirosina (T3) a partir de Tiroxina (T4). ^[1]

Por otra parte facilitan la síntesis de adrenalina a partir de la noradrenalina en la médula suprarrenal. ^[1]

1.2.7. Acciones en el Sistema Nervioso Central (SNC)

Debido a la abundancia de receptores corticoides (I y II) en el SNC, su acción fisiológica debe ser importante a corto y a largo plazo, los Gc tienen acciones muy diversas, disminuyen el edema cerebral por sus efectos sobre la permeabilidad vascular. ^{[1][7]}

La carencia de cortisol en la enfermedad de Addison y su exceso en la enfermedad de Cushing (o por administración exógena en abundancia), originan cuadros psiconeurológicos que comprenden desde la sensación de bienestar o de euforia hasta estados claramente psicóticos. Generalmente la hormona mejora el humor, pero puede provocar euforia, insomnio, intranquilidad o hiperactividad motora; en ocasiones produce ansiedad o depresión, o reacciones psicóticas. ^{[1][7]}

En las personas que padecen depresión se observa un aumento de la secreción de ACTH y cortisol, un aumento de cortisol libre en orina y un aumento de los niveles de cortisol y CRH en el líquido cefalorraquídeo, junto con una resistencia de la hipófisis a la retroalimentación negativa de los Gc sobre la secreción de la ACTH. ^[7]

1.2.8. Acción como inmunosupresores

Los esteroides son fármacos antiinflamatorios utilizados para la inmunosupresión en los trasplantes y para el tratamiento de un gran número de enfermedades autoinmunitarias, estos provocan efectos antiinflamatorios muy complejos, reflejando el hecho de que hasta el 1% de los genes pueden ser regulados por los Gc. Algunos de sus principales efectos son:

- Inhibición de la secreción de citocinas proinflamatorias;
- Inhibición de la oxido nítrico sintasa;
- Inhibición de la expresión de la molécula de adhesión que da lugar a la disminución de la migración de las células inflamatorias;

- Inducción de endonucleasas que producen la apoptosis de los linfocitos y eosinófilos. [10]

Actualmente se sabe que en un individuo sano la estimulación de la síntesis de cortisol dada por el sistema inmune ante una agresión, lleva a que esta síntesis regule la respuesta del sistema inmunitario. Todo esto indica que existe una comunicación bidireccional entre los sistemas inmunitarios y el eje hipotálamo- hipófiso- suprarrenal. [7]

1.3. Corticoides sintéticos: características farmacéuticas

A partir del esteroide natural cortisol (ver Fig. 4) se han obtenido numerosos derivados sintéticos que mantienen algunas de sus propiedades y mejoran otras.

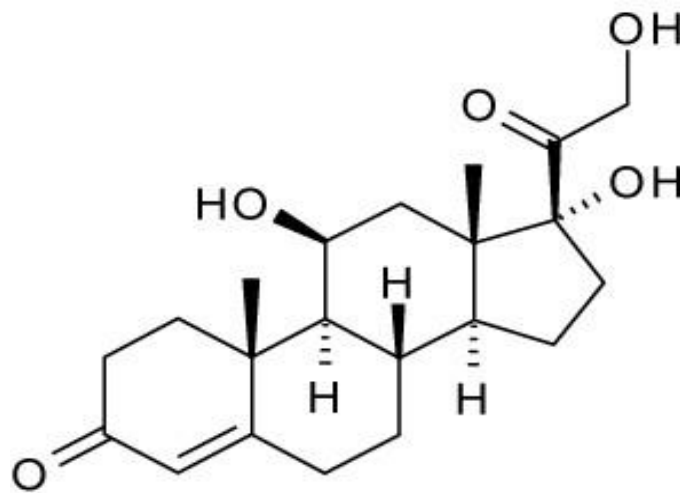


Fig. 4 Molécula de Cortisol^{IX}

Los derivados sintéticos pueden ser administrados por distintas vías de administración, y en diversas formas farmacéuticas:

- Por vía tópica, la absorción es pequeña, lo que implica una menor incidencia de efectos sistémicos, terapéuticos o tóxicos.
- Se absorben bien por vía oral, siendo su biodisponibilidad en general superior a la del cortisol, se unen menos intensamente a las proteínas plasmáticas que él, motivo por el cual pasan con mayor rapidez a los tejidos.

El metabolismo hepático de todos los preparados es muy extenso, originando numerosos derivados esteroideos inactivos que sufren posteriormente procesos de conjugación en hígado. El metabolismo es inducible por fármacos como la fenitoína, la rifampicina, etc.

^{IX} Imagen extraída de: <http://themedicalbiochemistrypage.org/spanish/steroid-hormones-sp.html> [11]

La Prednisona se convierte en Prednisolona dentro del organismo por acción de una b-hidroxilasa, pero esta reacción puede ser bidireccional. Al aumentar su concentración en plasma, aumenta la fracción libre y también su actividad biológica. La cinética de la prednisolona es dosis-dependiente. La insuficiencia hepática y renal, y la administración de estrógenos sintéticos elevan la fracción libre y, por lo tanto la actividad biológica, mientras que el hipertiroidismo y los inductores enzimáticos la disminuyen.

En ausencia completa de hormonas corticales se producen algunos cambios fisiológicos como por ejemplo:

- ✓ depleción del glucógeno hepático y muscular;
- ✓ disminución de la glucemia;
- ✓ reducción la cantidad de nitrógeno no proteico en la orina;
- ✓ aumento de la eliminación de sodio en orina;
- ✓ disminución del volumen plasmático, la contractilidad cardíaca y el gasto cardíaco;
- ✓ descenso de la presión arterial;
- ✓ disminución de la concentración de sodio en plasma y aumento de la de potasio y se pierde la capacidad de concentrar o de diluir la orina.

La administración de corticosteroides restablece estas funciones y en el caso de que se administren dosis excesivas se aprecia:

- ✓ expansión del volumen plasmático;
- ✓ retención de sodio y pérdida de potasio;
- ✓ aumento de la presión arterial;
- ✓ incremento del glucógeno en hígado y músculo;
- ✓ aumento de la glucemia;
- ✓ reducción de la masa conjuntiva y muscular, y
- ✓ aumento de nitrógeno no proteico en orina; en determinadas circunstancias, además, inhiben la respuesta inflamatoria y ciertas manifestaciones de la respuesta inmunitaria.

1.4. Características físicas, químicas y farmacológicas de Dexametasona e Hidrocortisona

En la tabla a continuación se describen y comparan algunas características de corticoides de uso parenteral:

TABLA I: Generalidades Dexametasona- Hidrocortisona

	DEXAMETASONA	HIDROCORTISONA
Nombre Sistemático	9- fluoro- 11 β, 17, 21-trihidroxil-16a- metilpregna- 1, 4- dieno-3, 20-diona. ^[12]	17,21-dihydroxypregn-4-eno-3,11,20-triona ^[12]
Fórmula Química	C ₂₂ H ₂₉ FO ₅ ^[13]	C ₂₁ H ₂₈ O ₅ ^[13]
Peso Molecular	392.464 g/ mol ^[13]	360,46 g/ mol ^[13]
Biodisponibilidad	80-90 %. ^[13]	
Unión Proteica	70%. ^[13]	muy alta. ^[14]
Absorción	rápidamente por vía oral y completamente por vía intravenosa. ^[14]	por vía oral en forma rápida y casi por completo; por vía parenteral el comienzo de la acción es rápido, con obtención de efecto máximo en una hora;
Metabolismo	hepático. ^[13]	hepático (metabolitos inactivos). ^[14]
Excreción	renal (metabolitos inactivos). ^[13]	renal (metabolitos activos). ^[14]
Vida Media	36-54 horas. ^[13]	8-12 hs ^[13]
Acción Terapéutica	Antiinflamatorio. Inmunosupreso. ^[14]	Antiinflamatorio. Inmunosupresor. ^[14]
Propiedades	a). Como antiinflamatorio esteroide inhibe la acumulación de células inflamatorias, (macrófagos y leucocitos) en la zona de la inflamación, la fagocitosis, la liberación de enzimas lisosómicas y la síntesis o liberación de algunos mediadores químicos de la inflamación. b). Como inmunosupresor disminuye la concentración de linfocitos timo dependientes, monocitos y eosinófilos, la unión de las inmunoglobulinas a los receptores celulares de superficie y la síntesis o liberación de interleucinas y reduce la importancia de la respuesta inmune primaria. Estimula el catabolismo proteico e induce el metabolismo de los aminoácidos. Aumenta la disponibilidad de glucosa. ^[14]	Disminuye o previene las respuestas del tejido a los procesos inflamatorios, lo que reduce los síntomas de la inflamación sin tratar la causa subyacente. Inhibe la acumulación de células inflamatorias, incluso los macrófagos y los leucocitos en la zona de la inflamación. También inhibe la fagocitosis, la liberación de enzimas lisosómicas, y la síntesis y liberación de diversos mediadores químicos de la inflamación. Los mecanismos de la acción inmunosupresora no se conocen por completo, pero pueden incluir la supresión o prevención de las respuestas inmunes mediadas por células (hipersensibilidad retardada) así como acciones más específicas que afecten la respuesta inmune. ^[14] Es utilizada como hiperglucemiante en casos de hipoglucemia producida por el uso de antidiabéticos orales y presenta un efecto rápido. ^[17]

1.5. Características farmacológicas y usos de adversos de diversos Corticoides Sintéticos

En la tabla a continuación se muestran usos y efectos adversos de otros Corticoides:

TABLA II: Otros Corticoides Sintéticos:

<i>Corticoides Sintéticos</i>	<i>Uso Farmacológico</i>	<i>Efectos Adversos</i>
Cortisona ^[14]	Antiinflamatorio. Inmunosupresor	Úlcera péptica, pancreatitis, acné, arritmias, estrías rojizas, debilidad muscular.
Prednisolona ^[14]	Antiinflamatorio esteroide. Inmunosupresor.	Úlcera péptica, pancreatitis, disminución del crecimiento en niños, aumento de sed,
Triamcinolona ^[14]	Antiinflamatorio esteroide. Inmunosupresor.	Reacciones alérgicas, lesiones en tejidos articulares, escaras, melena, aumento de peso,
Fludrocortisona ^[14]	Corticosteroide	Úlcera péptica, pancreatitis, acné, arritmias, estrías rojizas, debilidad muscular, alteración en el ciclo menstrual.
Betametasona ^[14]	Antiinflamatorio esteroide. Inmunosupresor.	Úlcera péptica, pancreatitis, problemas cutáneos, síndrome de cushing, náuseas, vómitos.
Cortivazol ^[14]	Glucocorticoide	Úlcera péptica, pancreatitis, acné, arritmias, estrías rojizas, debilidad muscular, síndrome de Cushing.
Aldosterona ^[12]	Regulador de la excreción de sodio y potasio.	
Desoxicorticosterona ^[14]	Mineralocorticoide	Mareos, cefaleas, hipertensión, retención de sodio con edema, inhibición de la producción endógena de corticoides.

Las drogas que producen un leve aumento en los valores de glucosa son la ACTH, la D-tiroxina, el diazóxido, los estrógenos, la adrenalina, la indometacina, el carbonato de Litio, los anticonceptivos orales, la fenotiazina, la fenitoína, el tiabendazol, los diuréticos y los corticosteroides que son los fármacos de interés en el presente trabajo.

Los valores normales de glucemia en una persona en ayunas oscila entre 80 y 120 mg/L, la glucosa verdadera oscila entre 65 a 100 mg/L, cuando este valor mencionado anteriormente de 120 mg/L de glucemia en sangre se elevan (hiperglucemia) se debe sospechar la presencia de Diabetes Mellitus, la cuál puede confirmarse con una prueba realizada para ver la tolerancia disminuida a los Hidratos de Carbono.^[15]

CAPÍTULO 2: Planteamiento del problema

Es conocido que uno de los efectos adversos que produce el uso de Corticosteroides es el aumento de la glucemia en los pacientes tratados con dichos fármacos.

CAPÍTULO 3: Objetivos

3.1. Objetivo General:

- ✓ Estudiar las variaciones de glucosa en pacientes tratados con “corticosteroides”

3.2. Objetivos Específicos:

- ✓ Calcular, para ambos fármacos estudiados, el promedio de variación en los niveles de glucemia posterior al tratamiento con ellos, en relación con la glucemia basal.
- ✓ Determinar el porcentaje de pacientes que superan el valor máximo de 120 mg/L de glucemia, tanto el primer día como el segundo posterior al inicio del tratamiento.
- ✓ Precisar con qué frecuencia se necesita realizar rescate con insulina posterior al tratamiento con dichos fármacos.

CAPÍTULO 4: Materiales y Métodos

4.1. Tipo de estudio:

El presente trabajo es de tipo descriptivo, observacional y retrospectivo.

4.2. Población:

Los datos se obtuvieron a través de las historias clínicas de aquellos pacientes que se encontraban hospitalizados en el Hospital Aeronáutico Córdoba, perteneciente a la Fuerza Aérea Argentina, y a los cuales se les había administrado dexametasona y/o hidrocortisona por vía parenteral. Para ello se realizó una búsqueda retrospectiva en el sistema de farmacia de los pacientes que habían recibido durante el mes de Marzo de 2011, los Corticosteroides mencionados con anterioridad.

4.3. Criterios de inclusión:

- Todos los pacientes internados en el hospital durante el mes de marzo de 2011; que recibieron tratamiento con Hidrocortisona y/o Dexametasona parenteral;
- Que cuenten con los datos de laboratorios necesarios en sus historias clínicas para realizar el seguimiento farmacoterapéutico planteado.

4.4. Criterios de exclusión:

- Pacientes que utilizan corticosteroides (cualquiera sea) como medicación habitual o que haya comenzado con el tratamiento en días previos a la internación;
- Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus, con tratamiento previo con insulina o antidiabéticos vía oral;
- Pacientes que no tengan datos de glucemias que permitan analizar las relaciones buscadas.

4.5. Materiales Y Métodos:

Para realizar este estudio se tuvieron en cuenta los valores de glucemia basal (GB) y los obtenidos durante el primer y segundo día de administración de los corticoides.

Los pacientes se trataron de la misma manera independientemente de la patología que originó su internación y de la dieta que llevaban a cabo antes de ser hospitalizados, teniendo en cuenta qué porcentaje de ellos supera el valor máximo de 120 mg/L de GB y qué porcentaje es el que se mantiene dentro de los niveles normales de glucemia.^X

También se tuvo en cuenta si alguno de los pacientes necesitó dosis de insulina como tratamiento correctivo luego de la administración de corticosteroides debido a que su glucemia se elevó por encima de 250 mg/L^[16] o presentó alguna patología asociada que influyera sobre los valores obtenidos.

Para el desarrollo del trabajo se diseñó una planilla de recolección de datos (ver Anexo I), en la que se tiene en cuenta la fecha de ingreso del paciente, su diagnóstico, sus antecedentes patológicos y medicamentosos, los datos de laboratorio de glucemia, el tipo de corticosteroide administrado y la dosis, etc.

En dicha planilla se consignaron los datos recabados de las historias clínicas de aquellos pacientes que recibieron como parte de su tratamiento corticosteroides, para llevar a cabo el estudio de las variaciones de los niveles de glucemia.

El análisis de datos se realizará a través del análisis de proporciones (Gdel paciente/GB) en función a la GB y porcentaje (%) de las mismas. Se utilizarán planillas de Excel para tabular los datos y los resultados obtenidos.

^X Valores Normales de Glucemia de personas en ayunas: 80 a 120 mg/L^[15]

CAPÍTULO 5: Resultados

En el estudio realizado se incluyeron inicialmente 35 pacientes que recibieron corticoterapia en el período indicado, luego de la tabulación de datos se eliminó a todos aquellos que no cumplían con al menos uno de los requisitos de inclusión planteados al inicio del presente trabajo. Luego del análisis de los datos sólo 7 pacientes cumplían con dichos requisitos.

Estos pacientes fueron divididos en dos grupos según la corticoterapia que recibían al momento del estudio, de los que recibieron *Dexametasona* (**2 pacientes**) se observaron las siguientes variaciones (ver tabla III):

- **Día 1:**

*Paciente 1: al administrar 4 mg de Dexametasona cada 24 horas el paciente presenta una modificación en sus valores de glucosa de **1.18 veces** mayor a la GB con la que ingresa al hospital.

*Paciente 4: al administrar 8 mg de dexametasona cada 12 horas el paciente presenta una variación en sus valores de glucemia **1.43 veces** superior al valor que presenta en su GB al inicio del tratamiento.

- **Día 2:**

*Paciente 1: en su segundo día de internación este paciente presenta un aumento de glucosa respecto al valor de su GB en **1.14 veces** pero este valor es menor que la variación que sufre el primer día de internación.

*Paciente 4: en este caso el paciente en su segundo día de internación presento una baja en **0.91 veces** respecto a su GB como así también al valor del primer día.

Para resumir lo antes detallado:

TABLA III: Dexametasona

PACIENTE	DROGA	DOSIS	GB	GLUCOSA DÍA 1	GLUCOSA DÍA 2	G1/ GB	G2/ GB
1	Dexametasona	4 mg c/24 hs	116 mg/L	138 mg/L	132mg/L	1,19	1,14
4	Dexametasona	8 mg c/12 hs	118 mg/L	169mg/L	107mg/L	1,43	0,63

Fuente: datos obtenidos de la investigación (marzo 2011).

Del grupo de pacientes a los que se les administró *Hidrocortisona* (*5 pacientes*) se observaron las siguientes variaciones (ver tabla IV):

- **Día 1:**

*Paciente 6: al administrar 100 mg de Hidrocortisona cada 24 horas presenta un incremento en **1.01 veces** respecto a su valor de GB antes de la administración del corticosteroide.

*Paciente 7: al administrar 100 mg de Hidrocortisona cada 12 horas el valor en su glucemia luego de la administración de corticoterapia disminuye **0.98 veces** respecto a su GB no siendo significativo su valor.

*Paciente 10: al administrar 100 mg de Hidrocortisona cada 24 horas el valor de glucosa en sangre disminuye **0.91 veces** respecto a su GB no siendo significativa esta variación.

*Paciente 12: al administrar 100 mg de Hidrocortisona cada 8 horas en este paciente que tiene la característica de presentar valores Bórdeline ($1 > 120$ mg/L) se observa un aumento en los valores de glucosa de **1.5 veces** respecto a su GB demostrando un comportamiento similar al de la Dexametasona.

Paciente 13: al administrar 100 mg de Hidrocortisona cada 6 horas se puede observar que sufre una modificación en sus valores de glucemia con un aumento de esta en **1.38 veces** respecto a su GB luego de recibir terapia con corticoides.

- **Día 2:**

*Paciente 6: en el segundo día de terapia con Hidrocortisona presenta un aumento del valor de glucemia de **1.06 veces** respecto a su GB.

*Paciente 7: presenta un aumento de **1.08 veces** de la glucosa en relación a su valor de GB, mientras que en el primer día de administración de Hidrocortisona había presentado una baja en los valores de glucosa.

*Paciente 10: en este caso el valor de glucemia en el segundo día aumenta **1.17 veces** a diferencia del primer día que el valor de glucemia había disminuido respecto a su GB.

*Paciente 12: en este caso en el segundo día de terapia con corticoides presenta una baja en **0.99 veces** de su glucemia, mientras que en el primer día de terapia este paciente sufre un aumento respecto a su GB.

*Paciente 13: se puede apreciar un aumento de **1.94 veces** de la glucemia en relación al valor de su GB.

Resumiendo lo antes descripto:

TABLA IV: Hidrocortisona

PACIENTE	DROGA	DOSIS	GLUCOSA BASAL	GLUCOSA 1	GLUCOSA 2	G1/ GB	G2/ GB
6	Hidrocortisona	100 mg c/24 hs	87 mg/L	88mg/L	92mg/L	1,01	1,06
7	Hidrocortisona	100 mg c/12 hs	97 mg/L	95mg/L	105mg/L	0,98	1,08
10	Hidrocortisona	100 mg c/24 hs	81 mg/L	74mg/L	95mg/L	0,91	1,17
12	Hidrocortisona	100 mg c/6 hs	118 mg/L	177mg/L	117mg/L	1,5	0,99
13	Hidrocortisona	100 mg c/8 hs	102 mg/L	141mg/L	198mg/L	1,38	1,94

Fuente: datos obtenidos de la investigación (marzo 2011).

- Variación promedio en los valores de glucemia posterior al tratamiento con *Dexametasona*, teniendo en cuenta una GB promedio de 117 mg/L:

- **Día 1**: la variación promedio fue de **1.31 veces** mayor.
- **Día 2**: la variación promedio fue de **1.02 veces** mayor.

- Variación promedio en los valores de glucemia posterior al tratamiento con *Hidrocortisona*, teniendo en cuenta una GB promedio de 117 mg/L:

- **Día 1**: la variación promedio observada fue de **1.19 veces** mayor.
- **Día 2**: la variación promedio observada fue de **1.25 veces** mayor.

Luego de analizar todos los valores de glucosa en sangre obtenidos se pudo determinar que el **57.14 %** de los pacientes tratados con Corticosteroides superaron el valor límite normal de 120 mg/L el primer día de la terapia y solamente un **28.6 %** de dichos pacientes superaron ese valor el segundo día de administración de Corticoides.

En ninguno de todos los pacientes tratados con corticoterapia fue necesaria la aplicación de insulina para la corrección de glucosa, debido a que no presentaron un valor de glucemia mayor a 250 mg/L durante el tratamiento, a pesar que cuatro de ellos presentaban patologías asociadas como por ejemplo distintos tipos de infecciones que podrían haber aumentado por sí mismas el valor de glucosa en sangre.

CAPÍTULO 6: Discusión

La hiperglucemia producida por los corticosteroides es un problema frecuente. En la práctica clínica general, se generan ingresos hospitalarios y no se suele obtener una solución adecuada al problema. Aún así, este problema sigue siendo subvalorado en términos de diagnóstico, y sobre todo de tratamiento.

La diversidad de medicamentos y los esquemas de dosificación de corticosteroides, y sobre todo, el bajo nivel de participación de los profesionales que prescriben los esteroides, la ausencia de estudios clínicos y las recomendaciones específicas para el diagnóstico y tratamiento, son los principales contribuyentes a los problemas ocasionados por estos fármacos.^[17]

Los autores Diaz, J. C; Bonilla, D; Ramírez, A. F; et. Al. incluyeron en su trabajo a 7 pacientes que padecían del síndrome de Stevens Johnson por lo que se encontraban bajo tratamiento con corticosteroides, de todos ellos sólo un paciente (14.29 %) presentó hiperglucemia y requirió manejo con insulina. Se observa una diferencia significativa en el porcentaje de aumento de la glucemia respecto a nuestro trabajo (57, 14% de los pacientes), se debe aclarar al mismo tiempo que el corticosteroide estudiado, la Metilprednisolona es diferente a los analizados en el presente trabajo.^[18]

Los autores Ramírez Torres A., Pérez Monter M. E; Espino S; et. Al. en su trabajo “Efecto de la betametasona en la glucemia de diabéticas embarazadas en riesgo de nacimiento pretérmino”, llevaron a cabo el análisis de dos estudios realizados en mujeres embarazadas sanas que demostraron que frente a la administración de betametasona se observa un incremento mínimo y transitorio en las concentraciones séricas de la glucosa materna, sobre todo los días 1 y 2 posteriores a su administración, sin alcanzar valores anormales, algo que también fue observado en el presente trabajo a pesar de no analizar los mismos fármacos. Los autores antes mencionados analizaron otros dos grupos de mujeres embarazadas donde la hiperglucemia inducida por la betametasona sí requirió la administración profiláctica de insulina en mujeres no diabéticas.^[19]

A diferencia de la autora Navarro Sarabia, J, quién estudió la hiperglucemia secundaria a la administración de corticoterapia en pacientes con Insuficiencia Respiratoria Aguda (IRA), en nuestro trabajo no se tuvo en cuenta la patología que motivó el ingreso del paciente al hospital, por otro lado dicha autora no especifica la corticoterapia utilizada por sus pacientes. De los 92 pacientes monitorizados por Navarro Sarabia, 90 fueron sometidos a corticoterapia y presentaron hiperglucemia, sin embargo sólo dos precisaron una dosis subcutánea de Insulina para corregir el valor obtenido. ^[20]

CAPÍTULO 7: Conclusión

A partir de los resultados obtenidos en este trabajo podemos afirmar la hipótesis que afirma que la terapia con corticosteroides tiene un efecto hiperglucemiante sobre la población. En este estudio se observó que la Dexametasona presenta un aumento mayor de la glucemia en relación con la Hidrocortisona, esto se debería a que esta última presenta un efecto rápido siendo, de esta manera, elevados los valores de glucemia en las primeras horas luego de su administración, también se pudo observar que el aumento producido por la Dexametasona se mantiene por más tiempo, debido a que presenta un metabolismo más lento que la Hidrocortisona.

CAPÍTULO 8: Proyecciones

En un trabajo futuro y con la ampliación de la población en estudio se podrían hacer determinaciones de la prevalencia de aparición de hiperglucemia en los pacientes según el sexo y por otro lado si es que existe alguna relación entre dosis/ posología y aumento de los valores de glucemia.

ANEXOS

Anexo 1:

Hoja de Seguimiento

N°HC:					
Nombre y Apellido:					
Fecha de Ingreso:	Edad:	Peso:	Altura:		
Diagnóstico:					
APPatológico					
Antecedentes Medicamentosos					
Fecha:					
Medicación:					
Fecha	Glucemia Sg	Glucemia Tira			
Tipo de Corticoides		Dosis	Motivo de la Prescripción		
Tratamiento en caso de Hiperglucemia					

BIBLIOGRAFIA

- [1] Jesús Flórez, editor; Juan Antonio Armijo, Africa Mediavilla, editores asociados. Esteroides corticales y antiinflamatorios esteroideos. Farmacología Humana 3º ed. Barcelona; España: Masson, S.A. 1997. p. 901-915.
- [2] Hernandez Trejo, Cirenía. “La importancia clínica del cortisol”. Ed. El cid editor/apuntes. Fecha de publicación original: 2009. Disponible en URL: <http://site.ebrary.com/lib/bibliotecas-uccsp/docDetail.action?docID=10312042&p00=la%20importancia%20cl%C3%ADnica%20de%20cortisol>
- [3] Nicandro Mendoza Patiño. Farmacología Médica. Editorial Médica Panamericana México 2008. Cap. 2.3.1, P. 372.
- [4] Ma. Cecilia Botino; Claudia Lanari. “Localización extra nuclear de receptores esteroides y activación de mecanismos no genómicos”. . Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME-CONICET), Buenos Aires. MEDICINA (Buenos Aires) 2010; 70: 173-184. Disponible en URL: <http://web.ebscohost.com>.
- [5] Celia Villar Rodríguez. Diccionario Espasa de Medicina. Editorial: Espasa Calpe, 2000.
- [6] Stephen Nussey and Saffron Whitehead. “Endocrinology. An Integrated Approach.” St. George's Hospital Medical School, London, UK Oxford: [BIOS Scientific Publishers](#); 2001. [Copyright](#) © 2001, BIOS Scientific Publishers Limited. Disponible en URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22/>
- [7] Diéguez González, Carlos Yturriaga Matarranz. “Actualizaciones en endocrinología: glándulas suprarrenales” 2º Ed. Editorial: McGraw-Hill Interamericana de España, 2008. Disponible en URL: <http://site.ebrary.com/lib/bibliotecas-uccsp/docDetail.action?docID=10491418&p00=actualizaciones%20endocrinolog%C3%ADa%3A%20gl%C3%A1ndulas%20suprarrenales>

[8] Farreras, Rozman. Medicina Interna. Sec. 16: Endocrinología, 14ª Edición, Ediciones Harcourt, S. A. 2000, Madrid, España. Versión electrónica

[9] Antonio Blanco Química Biológica 8º edición.. Editorial: El Ateneo Buenos Aires, Argentina, 2006. P. 239

[10] David Male, Jonathan Brostoff; et. Al. “Trasplante y rechazo.” Inmunología 7º ed. España: Elsevier; 2007. p. 394.

[11] <http://themedicalbiochemistrypage.org/spanish/steroid-hormones-sp.html>

[12] C. Eaton, Douglas P. Pooler, John. “Fisiología Renal de Vander.” 6º Ed. Editorial: McGraw-Hill Interamericana. México, 2006. P. 21. Disponible en URL: <http://site.ebrary.com/lib/bibliotecas-uccsp/docDetail.action?docID=10433813&p00=aldosterona>

[13] <http://www.quimica.es/enciclopedia/Dexametasona.html>

[14] P. R. Vademecum 2001. Edición 8. Argentina 2001. Sección III p. 61, 93, 98, 146, 219, 243.

[15] Remington Farmacia. 20º edición, tomo I. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires (2003). Cap. 32, P. 657

[16] F. J. Tébar Massó; F. Escobar Jiménez. “La Diabetes Mellitus en la práctica clínica.” Editorial Médica Panamericana. España (2009). P. 79.

[17] Saigí, I; Pérez, A. “Manejo de la hiperglucemia inducida por corticoides.” Revista Clínica Española [Rev Clin Esp], Septiembre de 2010; Vol. 210 (8), pp. 397-403. Disponible en URL: <http://web.ebscohost.com/ehost/results?sid=b1395148-1d82-4928-bc62-5b5d53bfl12f%40sessionmgr115&vid=3&hid=126&bquery=%28hiperglucemia+corticoides%29&bdata=JmRiPWx0aCZkYj1tbmgmbGFuZz1lcyZ0eXBIPtAme210ZT1laG9zdC1saXZl>

[18] Díaz, Juan Carlos; Bonilla, Diego; Ramírez, Ana Francisca; et. Al. “Treating Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis with high dose of glucocorticosteroids: report of seven cases and review of the literature.” *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica*, mar2011, Vol. 19. Disponible en URL: <http://web.ebscohost.com/ehost/results?sid=b1395148-1d82-4928-bc62-5b5d53bf112f%40sessionmgr115&vid=3&hid=126&bquery=%28hiperglucemia+corticoides%29&bdata=JmRiPWx0aCZkYj1tbmgmY2xpMD1GVVCZjbHYwPVkmbGFuZz11cyZ0eXBIPtAmc210ZT1laG9zdC1saXZl>

[19] Aurora Ramírez; Torres, María; Elia, Pérez Monter; et. Al. “Efecto de la betametasona en la glucemia de diabéticas embarazadas en riesgo de nacimiento pretérmino.” *Ginecología y Obstetricia de Mexico*; sep2011, Vol. 79 Issue 9, p569-575. Disponible en URL: <http://web.ebscohost.com/ehost/detail?sid=f755a4d8-a4ab-4ff5-b9fd-4932dce07a88%40sessionmgr11&vid=6&hid=14&bdata=Jmxhbm9ZXMmc210ZT1laG9zdC1saXZl#db=lth&AN=66872658>

[20] Navarro Sarabia, Julia. “Hiperglucemia Secundaria a la administración de corticoterapia.” Unidad de Neumología del Complejo Hospitalario Torrecárdenas de Almería. Disponible en URL:

<http://www.neumosurenfermeria.org/AAA/jerez/cd/carps/terceras/textos/c03.htm>

