

## Tema 17.

# Antiinflamatorios esteroídicos: glucocorticoides

# INTRODUCCIÓN

- Glándulas suprarrenales → encima de los riñones
- A nivel macroscópico, la glándula se compone de 2 partes:
  - ✓ La médula → secreta catecolaminas
  - ✓ La corteza → secreta esteroides suprarrenales. 3 zonas concéntricas:
    - Glomerular (capa + externa) → mineralocorticoides (**aldosterona** y desoxicorticosterona) → retienen  $\text{Na}^+$  y  $\text{H}_2\text{O}$
    - Fasciculada → glucocorticoides (**cortisol** y corticosterona) → antiinflamatorio
    - Reticular (+ interna) → hormonas gonadales (andrógenos)

# SÍNTESIS Y SECRECIÓN

- Precursor → colesterol
  - ✓ Proviene de las lipoproteínas del plasma (mayoritariamente)
    - Colesterol libre y esterificado presente en las LDL

LDL interactúan con R LDL → membrana de células suprarrenales

Endocitosis → hidrolisis → libera colesterol



La corticotropina (ACTH) acelera captación de LDL

↑ disponibilidad de sustrato



Estimula la secreción de hormonas corticoides

En las mitocondrias → rotura de la cadena lateral del colesterol → pregnenolona

- La ACTH estimula
  - ✓ La producción de cortisol > corticosterona
  - ✓ Síntesis de aldosterona y de andrógenos (o proandrógenos)
  - ✓ Acción trófica → estimula síntesis de ARN y proteínas

# SÍNTESIS Y SECRECIÓN

- Ritmo circadiano de secreción de cortisol
  - ✓ Mínima → últimas horas de la tarde y primeras de la noche
  - ✓ Máxima → alrededor de las 8 de la mañana
- Autorregulación por sistemas de retroalimentación
  - ✓ Acción inhibitoria (cortisol y GC sintéticos) directa
    - Células corticotropas (hipófisis) y células secretoras de CRH (hipotálamo)
    - Todo ↑ por encima de la secreción diaria fisiológica → inhibición endógena
- Además, secreción de cortisol → influencias neurógenas y químicas
  - ✓ El estrés psicológico y el esfuerzo físico → ↑↑ la secreción de cortisol
  - ✓ Hipertermia, hipoglucemia, frío, quemaduras, radiaciones, hipotensión, hipovolemia, intervenciones quirúrgicas, etc. → favorecen la secreción de cortisol

# QUÍMICA Y MECANISMO DE ACCIÓN

- A partir cortisol → numerosos derivados sintéticos
  - ✓ Mantienen algunas propiedades y mejoran otras
  - ✓ Modificar propiedades → p.e., ↓ actividad mineralocorticoidea
- ↑ número de derivados y vías de administración por las que se pueden utilizar
  - ✓ Ésteres distintos de un mismo producto → vías diferentes
    - V.t. → actividad antiinflamatoria y ↓ capacidad de difusión (acción local)
- Efectos → interacción con 2 tipos de R nucleares:
  - ✓ R glucocorticoide (GR)
  - ✓ R mineralocorticoide (MR)
- Afinidad por MR > GR
  - ✓ GR → mayoría de células del organismo (cerebro)
  - ✓ MR → localización + restringida
- El GR humano adopta 2 formas:
  - ✓ GR $\alpha$  → con capacidad de unirse a la molécula esteroide
  - ✓ GR $\beta$  → no se une al esteroide

# QUÍMICA Y MECANISMO DE ACCIÓN

- El GR $\alpha$   $\rightarrow$  factor de transcripción activado por ligando
  - ✓ En ausencia de ligando  $\rightarrow$  GR está en el citoplasma como un complejo proteico
  - ✓ En presencia del ligando
    - El complejo se disocia
    - El R se traslada al núcleo  $\rightarrow$  se une a secuencias de ADN
- La regulación promovida por GC puede ser:
  - ✓ Positiva  $\rightarrow$  si fomenta la síntesis de una determinada proteína
  - ✓ Negativa  $\rightarrow$  si la inhibe
- Esta acción reguladora positiva o negativa es ejercida:
  - ✓ Interacción directa GR-ADN (interacción proteína-ADN)
  - ✓ Interacción con otras proteínas nucleares (interacción proteína-proteína)

# ACCIONES FISIOLÓGICAS

## I. Efectos fisiológicos

- Los GC → influyen en la  $f(x)$  de casi todas las células del cuerpo
- Principales consecuencias → acciones directas en las células
- Muchos efectos guardan relación con la dosis y ↑ si se administran ↑ cantidades
- También hay otros efectos *permissivos* →  $f(x)$  normales
  - ✓ P. e. → respuesta del músculo liso vascular y bronquial a catecolaminas ↓ en ausencia de cortisol y se restablece con cantidades fisiológicas de estos GC

## II. Efectos metabólicos

- Efectos importantes → metabolismo de CH, proteínas y grasas (dosis)
- = procesos → algunos efectos adversos graves (dosis terapéuticas)

# ACCIONES FISIOLÓGICAS

## II. Efectos metabólicos (cont.)

- Estimulan y se necesitan para → gluconeogénesis y síntesis de glucógeno
- ↑ concentraciones de glucosa sérica
  - ✓ Estimulan secreción de insulina
  - ✓ Inhiben la captación de glucosa por las células musculares
  - ✓ Estimulan la lipasa sensible a hormonas (catecolaminas) → lipólisis
- Útil en ayuno → aporte de glucosa adecuado al cerebro
- ↑ el apetito y la ingesta calórica

## III. Efectos catabólicos y antianabólicos

- En algunos tejidos (linfoide y conjuntivo, músculo, grasa periférica y piel)
- Cantidades suprafisiológicas → ↓ masa muscular, debilita y adelgaza la piel
- En el hueso → osteoporosis en el síndrome de Cushing (limitación uso a largo plazo)
- En niños → ↓ crecimiento

# ACCIONES FISIOLÓGICAS

## IV. Efectos antiinflamatorios e inmunodepresores

- ↓ de manera notoria las manifestaciones de la inflamación
  - ✓ Extravasación de leucocitos e infiltración de los tejidos afectados
  - ✓ Interacciones moléculas de adhesión de leucocitos - moléculas sobre superficies endoteliales → inhibido por los GC
- ↓ de la síntesis de PGs, LTs y factor activador de plaquetas
- ↓ la excreción de la COX-2
- Provocan vasoconstricción (aplicación directa sobre la piel) y ↓ permeabilidad capilar
  - ✓ ↓ cantidad de histamina liberada
- La producción de Ac puede atenuarse → uso de ↑ dosis
  - ✓ No se afecta con dosis moderadas
- Estos efectos → también son causa de algunos de los efectos adversos + graves

# ACCIONES FISIOLÓGICAS

## V. Otros efectos

- Sistema nervioso
  - ✓ ↑ de la cantidad de GC → cambios conductuales
    - Inicialmente insomnio y euforia y después depresión
  - ✓ Dosis ↑↑ → pueden ↑ la presión intracraneal (seudotumor cerebral)
  - ✓ En forma crónica → suprimen secreción hipofisaria de ≠ hormonas
- Dosis grandes → aparición de úlcera péptica
  - ✓ Supresión inmunidad local contra *Helicobacter pylori*
- Favorecen redistribución de grasa corporal
  - ✓ ↑ mitad superior del cuerpo (visceral, facial, supraclavicular y de la nuca)
- Antagonizan efecto de la vitamina D sobre absorción de  $\text{Ca}^{2+}$
- Efectos sobre sistema hematopoyético
  - ✓ ↑ el número de plaquetas y eritrocitos
- Deficiencia de cortisol → altera filtración glomerular, ↑ vasopresina y ↓ excreción  $\text{H}_2\text{O}$
- Efectos sobre el desarrollo de los pulmones fetales
  - ✓ Estimula cambios estructurales y funcionales cerca del término de la gestación

# CORTICOESTEROIDES SINTÉTICOS

- Fármacos importantes para tratamiento de trastornos inflamatorios, inmunitarios, hematológicos y de otros tipos

- ✓ Desarrollo de esteroides sintéticos → actividad antiinflamatoria e inmunodepresora

## Farmacocinética

- Suelen sintetizarse a partir de:

- ✓ Ácido cólico (ganado)

- ✓ Sapogeninas de esteroides vegetales

- Modificaciones adicionales → extenso grupo de esteroides sintéticos

- La mayoría se absorben en su totalidad y con rapidez cuando se administran por v.o.

- Transporte y metabolismo ≈ a endógenos. Modificaciones de las moléculas influyen:

- ✓ Afinidad por GR y MR

- ✓ Unión a proteínas

- ✓ Tasas de eliminación y productos metabólicos

- ✓ En algunos casos → profármaco (p.e. prednisona → prednisolona)

# CORTICOESTEROIDES SINTÉTICOS

## Farmacodinámica

- Acciones ≈ cortisol
- Se unen a los R intracelulares específicos y producen = efectos
  - ✓ Tienen ≠ razones de potencia de GC a MC

CORTICOIDE	POTENCIA ANTIINFLAMATORIA	EQUIVALENCIA ORAL (mg)	RETENCIÓN DE Na <sup>+</sup>
Hidrocortisona (cortisol)	1	20	1
Cortisona	0,8	25	0,8
Prednisona	4	5	0,8
Prednisolona	4	5	0,8
Metilprednisolona	5	4	0,5
Triamcinolona	5	4	0
Deflazacort	5-10	6	0
Betametasona	25-40	0,6	0
Dexametasona	30	0,5	0
Fludrocortisona	10	2	250

# **APLICACIONES TERAPÉUTICAS**

# INTRODUCCIÓN

- Terapia sustitutiva en los diversos cuadros de insuficiencia suprarrenal
- Extendido uso → acción sintomática antiinflamatoria e inmunodepresora
- Dosis → fluctuaciones extraordinarias
  - ✓ Sustitutivas de secreción diaria de cortisol - cantidades 1000 veces superiores
- Dosis ↑ aisladas (o únicas) no lesionan → relativamente inocuas
  - ✓ Problemas → administración prolongada (la + frecuente)

# ALTERACIÓN DE LA F(X) RENAL

## 1. Insuficiencia suprarrenal

### a. Crónica (enfermedad de Addison)

- Corteza suprarrenal → ↓ de la producción de gluco y/o mineralocorticoides
- Causas:
  - ✓ Enfermedad autoinmune
  - ✓ Infecciones como la tuberculosis, VIH o infecciones micóticas
  - ✓ Hemorragia dentro de las glándulas suprarrenales
  - ✓ Tumores
- Debilidad, fatiga, ↓ de peso, hipotensión, hiperpigmentación e incapacidad de mantener la glucemia en ayuno en cifras normales
- Hidrocortisona + mineralocorticoide (p.e. fludrocortisona)
- Los glucocorticoides sintéticos de acción prolongada → no deben administrarse
- Estímulos menores (nocivo, traumático e infeccioso) → insuficiencia suprarrenal aguda con estado de shock e incluso la muerte

# ALTERACIÓN DE LA F(X) RENAL

## 1. Insuficiencia suprarrenal (cont.)

### b. Aguda (crisis addisoniana)

- Sospecha insuficiencia corticosuprarrenal aguda
  - ✓ Tratamiento de inmediato → grandes cantidades de hidrocortisona parenteral + corrección de líquidos y electrolitos + corrección de los factores precipitantes

## 2. Hipofunción corticosuprarrenal

### a. Hiperplasia suprarrenal congénita

- Grupo de trastornos → defectos específicos en la síntesis del cortisol (enzima)
  - ✓ ↑ compensatorio de la secreción de ACTH
- La glándula se torna hiperplásica → cantidades anormalmente ↑ de precursores
  - ✓ 17- OH-progesterona → vía de andrógenos causa virilización

# ALTERACIÓN DE LA F(X) RENAL

## 3. Hiperfunción corticosuprarrenal

### a. Síndrome de Cushing

- Trastorno por nivel ↑ de cortisol
- Causas:
  - ✓ Casi siempre consecuencia de enfermedad de Cushing
  - ✓ Tumores o hiperplasia nodular de la glándula suprarrenal
  - ✓ Producción ectópica de ACTH por otros tumores
- Las manifestaciones → presencia crónica de un exceso de GC
  - ✓ Cara redonda y pletórica con obesidad central
  - ✓ Pérdida de proteínas → consunción muscular
  - ✓ Adelgazamiento, estrías purpúricas y fácil formación de hematomas en la piel
  - ✓ Mala cicatrización de heridas
  - ✓ Osteoporosis
  - ✓ Trastornos mentales, hipertensión y diabetes

# ALTERACIÓN DE LA F(X) RENAL

## 3. Hiperfunción corticosuprarrenal (cont.)

### a. Síndrome de Cushing (cont.)

#### ▪ Tratamiento

- ✓ Ablación quirúrgica del tumor productor de ACTH o cortisol
- ✓ Radiación del tumor hipofisario
- ✓ Resección de una o ambas glándulas suprarrenales
- ✓ Administrar cortisol durante y después del procedimiento quirúrgico

### b. Resistencia primaria generalizada a los glucocorticoides (síndrome de Chrousos)

- Anomalía esporádica que puede heredarse (mutaciones que inactivan al gen del GR)
- Compensación → ↑ producción de ACTH por el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal
- Hipertensión, virilización, pubertad precoz en niños, acné, hirsutismo, alopecia de patrón masculino e irregularidades menstruales
- Tratamiento dosis ↑ de GC sintéticos como dexametasona (no actividad mineralocorticoide)

# ALTERACIÓN DE LA F(X) RENAL

## 3. Hiperfunción corticosuprarrenal (cont.)

### c. Aldosteronismo

- Producción excesiva de aldosterona por adenoma suprarrenal
- Hipertensión, debilidad y tetania
- Tratamiento
  - ✓ Espironolactona → antagonista del R de aldosterona
  - ✓ Respuesta a este fármaco es de utilidad diagnóstica y terapéutica

# TRASTORNOS NO SUPRARRENALES

- Análogos sintéticos del cortisol. Útiles:
  - ✓ Trastornos en los que la respuesta del hospedador es causa de las principales manifestaciones de la enfermedad
  - ✓ Proceso patológico → respuesta inflamatoria o inmunitaria
    - Prevenir el daño de una reacción inflamatoria
    - + tratamiento específico del proceso patológico
- Los corticoesteroides no suelen ser curativos
  - ✓ El proceso patológico avanza mientras se suprimen las manifestaciones clínicas
  - ✓ Tratamiento crónico → sólo cuando se han agotado las medidas menos peligrosas

# TRASTORNOS NO SUPRARRENALES

- En general
  - ✓ GC de potencia media a intermedia (prednisona y prednisolona)
  - ✓ + medidas auxiliares para mantener dosis ↓
  - ✓ Si es factible → tratamiento en días alternos
  - ✓ Tratamiento no interrumpirse de manera abrupta → insuf. suprarrenal aguda
  - ✓ Tratamiento prolongado → solicitar radiografías de tórax y una prueba de tuberculina
  - ✓ Considerar diabetes, úlcera, osteoporosis, trastornos psicológicos, f(x) cardiovascular

## 1. Enfermedades reumáticas

- Alivio de los síntomas
  - ✓ Hasta que otros antirreumáticos surtan efecto
  - ✓ Fracaso otros tratamientos con AINEs
- Dosis inicial ↓ → aumentándola hasta obtener respuesta (mínima dosis eficaz)
- Si síntomas en unas pocas articulaciones → inyección intraarticular (acetónido de triamcinolona o equivalente)
  - ✓ Intervalos de varios meses → evitar destrucción de la articulación

# TRASTORNOS NO SUPRARRENALES

## 2. Enfermedades alérgicas

- Reacciones alérgicas graves (anafilaxia)
  - ✓ Tratamiento rápido con adrenalina
  - ✓ Los corticoides tardan + tiempo en hacer efecto (metilprednisolona i.v.)
- Enfermedades alérgicas (fiebre del heno, urticaria, dermatitis por contacto, rinitis alérgica)
  - ✓ Vía oral, vía nasal, tópica
  - ✓ Complemento de tratamientos 1<sup>arios</sup>

## 3. Asma bronquial

- Budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, etc. (vía inhalatoria)
  - ✓ No tienen muchos efectos sistémicos
- En crisis de asma grave
  - ✓ 1º metilprednisolona (o equivalente) vía i.v.
  - ✓ 2º prednisolona v.o.
  - ✓ 3º supresión del tratamiento
- Terapia a largo plazo con corticoides sistémicos → si no respuesta a otros tratamientos

# TRASTORNOS NO SUPRARRENALES

## 4. Trasplante de órganos

- En el momento de la intervención
  - ✓ ↑ dosis de prednisona
  - ✓ + otros inmunosupresores
- Posteriormente
  - ✓ Tratamiento de mantenimiento con dosis + ↓

## 5. Enfermedades renales

- Tratamiento del síndrome nefrótico
  - ✓ Prednisona 6 semanas
  - ✓ ↓ la dosis gradualmente durante 6-8 semanas
  - ✓ Mantenimiento de modo prolongado días alternos

# TRASTORNOS NO SUPRARRENALES

## 6. Enfermedades oculares

- Corticoides locales en enfermedades de la parte externa y del segmento anterior del ojo
- En las del segmento posterior → vía sistémica
- Preparados + frecuentes son
  - ✓ Fosfato sódico de dexametasona → solución o ungüento oftálmico
  - ✓ Por vía sistémica → prednisona o su equivalente
- ↓ la inflamación del ojo
- Por vía local → los GC ↑ la presión intraocular
- En casos de conjuntivitis infecciosa → pueden enmascarar la progresión de la infección
- Tampoco deben usarse si lesiones mecánicas del ojo
  - ✓ Retrasan la cicatrización y favorecen la aparición y diseminación de las infecciones
- Preparados pueden usarse en aplicación ótica
  - ✓ Siempre prescripción facultativa

# TRASTORNOS NO SUPRARRENALES

## III. Corticoesteroides y trastornos no suprarrenales (cont.)

### 7. Enfermedades de la piel

- Gran variedad de dermatosis inflamatorias → múltiples preparados vía local
  - ✓ Absorción sistémica → cuidado esteroides muy potentes
- Elección de forma farmacéutica = importante como el propio principio activo
  - ✓ Condiciona efectividad del tratamiento → influye en la absorción y la duración de acción
    - > cuanto + graso es el excipiente
  - ✓ A igualdad de principio activo, dosis y concentración → orden de potencia:
    - Ungüento > pomada > crema > gel > loción > aerosol > polvos
  - ✓ Otros componentes capaces de modificar el efecto de los corticosteroides
    - La urea (produce hidratación) o el ácido salicílico (queratolítico)
  - ✓ Patologías

Psoriasis (no ungueal)	Eczema	Dermatitis (Atópica, de contacto, del pañal, ¿seborreica?)	Liquen plano
Lupus eritematoso	Quemaduras solares graves	Picaduras de insecto	

# TRASTORNOS NO SUPRARRENALES

## III. Corticoesteroides y trastornos no suprarrenales (cont.)

### 8. Enfermedades del aparato GI

- En enfermedades inflamatorias como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn
  - ✓ Crisis agudas
- Cuidado → GC pueden enmascarar síntomas de complicaciones graves
  - ✓ Peritonitis o perforación intestinal

### 9. Otras

- Enfermedades vasculares del colágeno
- Miastenia grave
- Alteraciones hematológicas y oncológicas
- Enfermedades hepáticas
- Hipercalcemias agudas
- Enfermedades neurológicas

**REACCIONES ADVERSAS**

**CONTRAINDICACIONES**

**INTERACCIONES**

# PRECAUCIONES

## Reacciones adversas

- Principales efectos indeseables → acción hormonal (síndrome de Cushing yatrógeno)
- Durante períodos breves (< 2 semanas) → no efectos adversos graves (incluso con dosis ↑)
  - ✓ En ocasiones → insomnio, cambios conductuales (hipomanía 1<sup>aria</sup>) y úlceras pépticas
- Pancreatitis aguda → raro pero grave por dosis ↑ de GC

## Contraindicaciones

- Úlcera péptica; cardiopatía o hipertensión con insuficiencia cardíaca; ciertas enfermedades infecciosas (varicela, tuberculosis, VHB); psicosis, diabetes, osteoporosis o glaucoma

## Interacciones

- Inductores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína, rifampicina) → ↓ su actividad
- Inhibidores enzimáticos (anticonceptivos, ketoconazol, ritonavir) → ↑ actividad
- Con tiazidas y diuréticos del asa → ↑ pérdida de K<sup>+</sup>
- Con AINEs → ↑ incidencia de úlceras gástricas
- ↓ actividad de hipoglucemiantes y antihipertensores

**OTROS**

# INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS Y ANTAGONISTAS

- Situaciones clínicas que cursan:
  - ✓ Con hipercortisolismo (enfermedad de Cushing)
  - ✓ Origen hipofisario (adenomas de células corticotropas)/suprarrenal (tumores e hiperplasia)
- Ketoconazol → antifúngico
  - ✓ ↓ niveles de cortisol y testosterona
  - ✓ Mejora síntomas clínicos (diabetes, hipopotasemia, hipertensión, hirsutismo y depresión)
  - ✓ Daño hepático → no sistémica, sólo tópica
    - Síndrome de Cushing → uso de medicamentos en situaciones especiales
- Metirapona
  - ✓ Diagnóstico para la evaluación de la f(x) hipofisaria
    - Identificación niveles insuficientes de ACTH o para diagnosticar síndrome de Cushing
  - ✓ Tratamiento signos y síntomas del síndrome de Cushing endógeno → ↓ niveles ↑ de cortisol
- Mitotano
  - ✓ Tratamiento sintomático del carcinoma avanzado de la corteza suprarrenal
- Pasireótida (Medicamento huérfano)
  - ✓ Tratamiento enfermedad de Cushing (adultos) → fracaso cirugía o no es una opción

*“La experiencia no es lo que te sucede, sino lo que haces con lo que te sucede”*

**Aldous Huxley**