

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 Na^+ y H_2O
 - 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 α → con capacidad de unirse a la molécula esteroide
 - ✓ GR β → no se une al esteroide

QUÍMICA Y MECANISMO DE ACCIÓN

- El GR α \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 \uparrow si se administran \uparrow cantidades
- También hay otros efectos *permissivos* → $f(x)$ normales
 - ✓ P. e. → respuesta del músculo liso vascular y bronquial a catecolaminas \downarrow 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 Ca^{2+}
- Efectos sobre sistema hematopoyético
 - ✓ ↑ el número de plaquetas y eritrocitos
- Deficiencia de cortisol → altera filtración glomerular, ↑ vasopresina y ↓ excreción H_2O
- 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 ⁺
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^{arios}

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^{aria}) 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⁺
- 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