



GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides son potentes antiinflamatorios

Siguen siendo parte integral del manejo farmacológico de pacientes con enfermedades inflamatorias o autoinmunes a pesar de sus numerosos efectos secundarios.



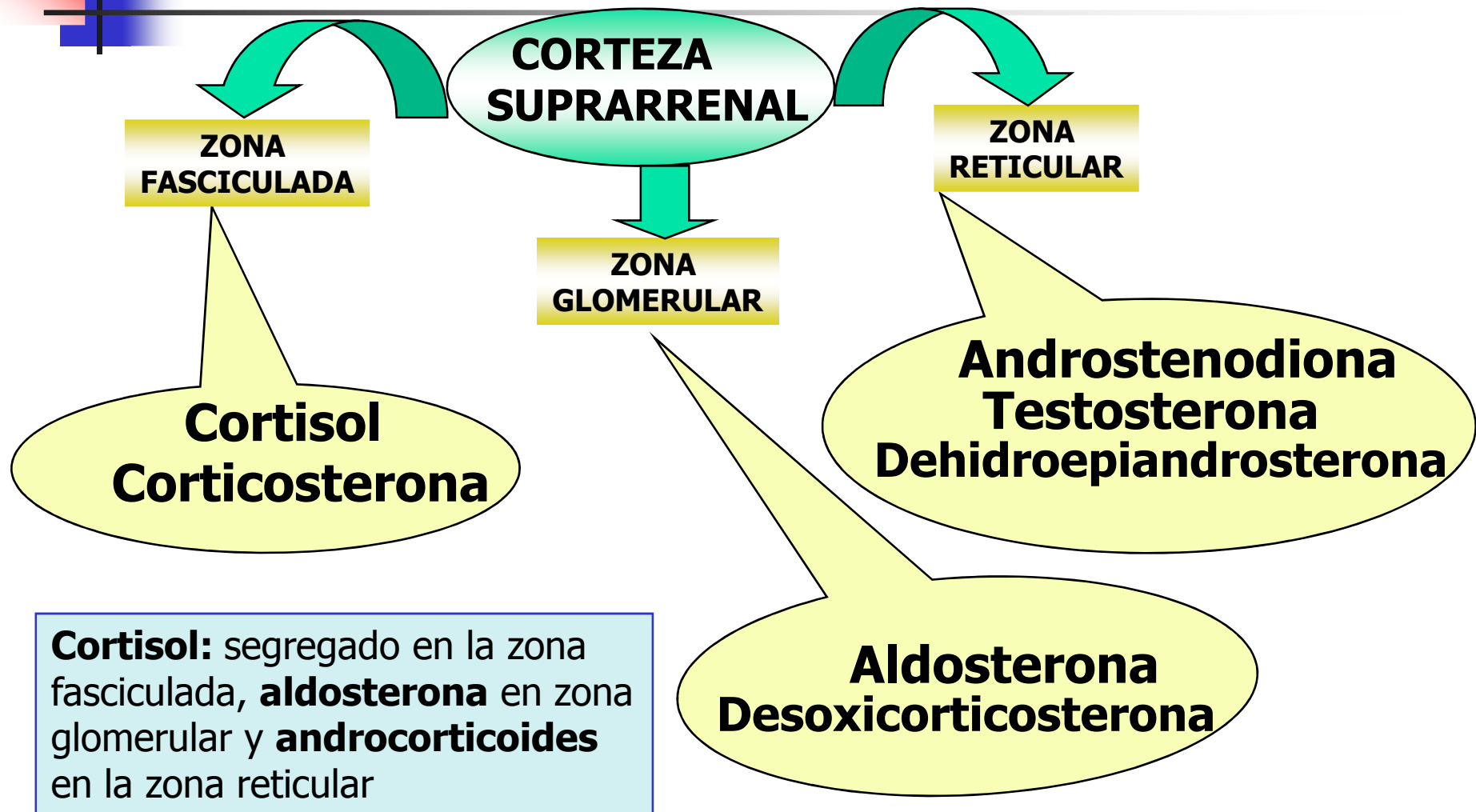
GLUCOCORTICOIDES

- **ASPECTOS MORFOLÓGICOS CORTEZA SUPRARRENAL:**

Las glándulas suprarrenales están ubicadas en el espacio retroperitoneal, cerca del polo superior de los riñones. Tienen dos órganos endócrinos separados: a) **La médula suprarrenal:** que segrega catecolaminas(adrenalina) y

b) **La corteza suprarrenal:** produce corticoides.

GLUCOCORTICOIDES

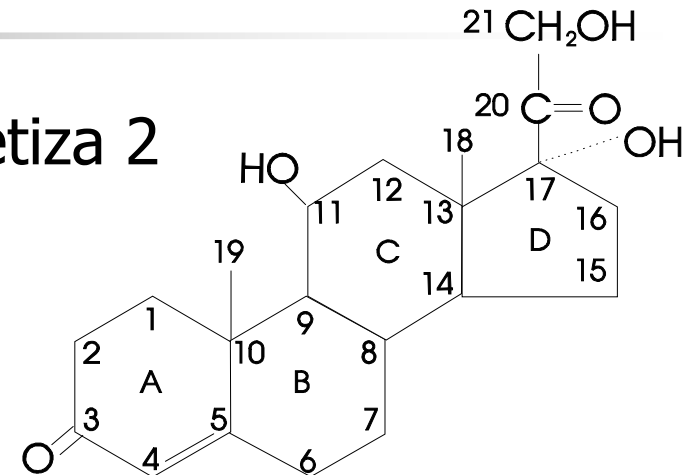


ESTRUCTURA QUIMICA

CICLO PENTANO PERHIDROFENANTRENO

A partir del colesterol la corteza sintetiza 2 clases de corticosteroides:

Corticosteroides de 21C: Son las hormonas más importantes y responsables de las funciones endócrinas de corteza SR: los **glucocorticoides**: cortisol o hidrocortisona y los **mineralocorticoides**: aldosterona.



Cortisol

Corticoides de 19C: andro y estrocorticoides: dihidroepiandrosterona, débil acción androgénica y pequeñas cantidades de testosterona y estradiol

RELACIÓN ESTRUCTURA QUÍMICA- ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA:

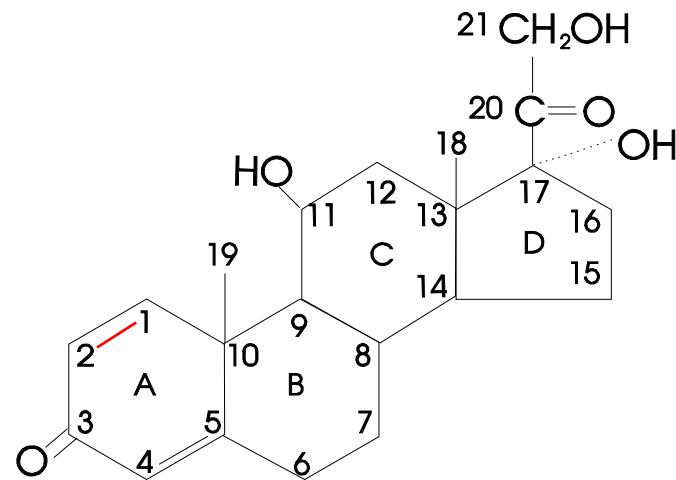


- Cortisona: primer corticoide utilizado por sus acciones antiinflamatorias.
- Sin embargo los efectos colaterales de retención de sodio, efectos metabólicos, indujeron a tratar de sintetizar nuevos esteroides con $>$ propiedades antiinflamatorias $<$ efectos adversos

RELACIÓN ESTRUCTURA QUÍMICA- ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA:

- Se han realizado modificaciones teniendo en cuenta los cuatro anillos del núcleo corticoide:

ANILLO A; el grupo cetónico en C3 y la doble ligadura entre C4 y C5 son **imprescindibles para la actividad farmacológica**. La introducción de una doble ligadura entre C1 y C2 (deshidrogenación) produce un marcado \uparrow en actividad antiinflamatoria, originándose la **Prednisona y Prednisolona**.

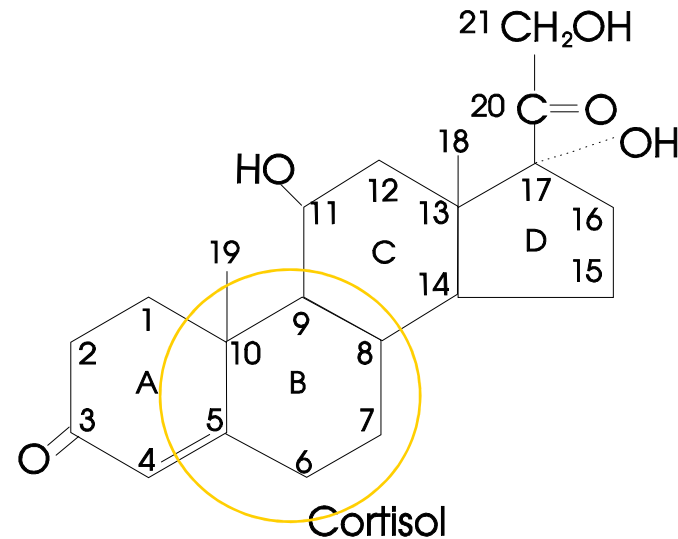


Cortisol

Deshidrogenación: Doble enlace C1 y C2
Prednisona y Prednisolona, deshidrogenación
de cortisona e hidrocortisona respectivam.

RELACIÓN ESTRUCTURA QUÍMICA- ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA:

ANILLO B: La metilación en C6, ↑ propiedades antiinflamatorias y GCC, y ↓ la acción sobre el metabolismo hidrosalino (Metil-prednisolona). La fluoración en C6 o en C9, incrementa todas sus acciones farmacológicas. Si la fluoración se produce en la molécula de Prednisolona, la actividad antiinflamatoria y GCC aumenta, desapareciendo prácticamente la actividad mineralocorticoide (Triamcinolona, F en C9).

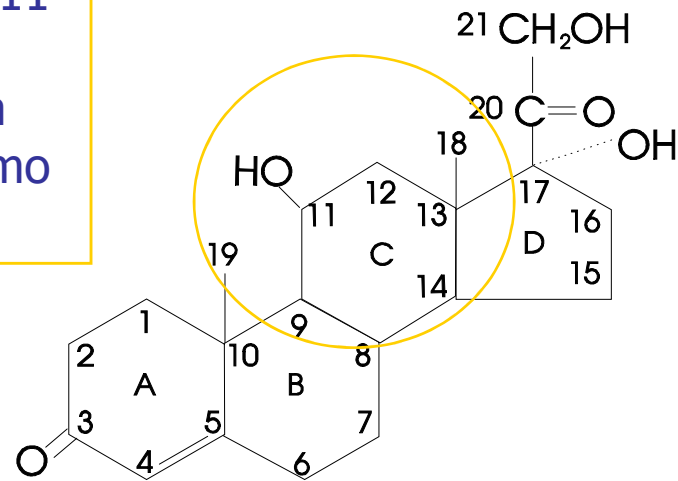


Metilación C6 metilprednisolona,
C9 Meprednisona

Cloración: beclometasona, posee un sólo halógeno, el Cl- en C9.

RELACIÓN ESTRUCTURA QUÍMICA- ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA:

ANILLO C: La presencia de OH en C11 es indispensable para las acciones antiinflamatorias y GCC, pero no para las funciones mineralocorticoides, como por ej. la Desoxicorticosterona.

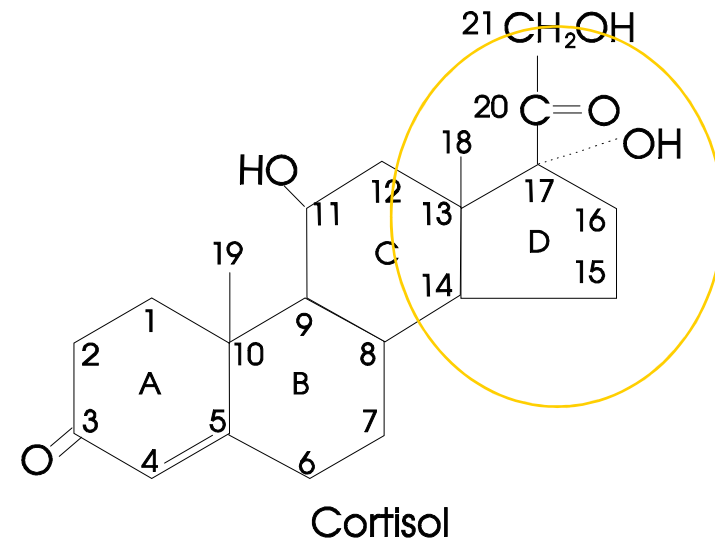


Cortisol

RELACIÓN ESTRUCTURA QUÍMICA- ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA:

ANILLO D; La metilación en C16 o la hidroxilación aumenta marcadamente la potencia antiinflamatoria (Parametasona, Triamcinolona, Dexametasona, Betametasona).

El grupo hidroxilo en C17, en posición alfa, es indispensable para las acciones antiinflamatorias de todos los corticoides.



Fluoración: C6: Fluprednisolona, Parametasona, Flucortolona, estos dos también metilados en C16. Fluoración en C19: Triamcinolona, Dexametasona, Betametasona, éstos dos también metilados en C16. La Fluocinolona y la Flumetasona son fluorados en C6 y C9 , siendo el último metilado en C16.

GLUCOCORTICOIDES

VIA SISTEMICA

Hidrocortisona
Betametasona
Dexametasona
Prednisona
Prednisolona
Metilprednisolona
Deflazacort

VIA TOPICA

Betametasona
Clobetasol
Fluocortolona
Hidrocortisona
Mometasona
Diflucortolona
Fluocinolona
Flumetasona

AEROSOL

Beclometasona
Budesonide
Fluticasona

Mecanismo de acción



GCC: difusión pasiva → receptor intracelular → complejo E-R

R = polipéptido 777 aa, 90.000 d P.M. 3 dominios

- 1) un dominio enlazador de esteroides carboxiterminal
- 2) un dominio enlazador de DNA en el centro de la molécula, homólogo al dominio de todas las hormonas esteroideas y tiroideas y del onco-gene erbA
- 3) un dominio amino-terminal, llamado *dominio inmunogénico*, cuya función es desconocida.



Mecanismo de acción

se une el GCC-R → *transformación o activación*: pérdida de proteína del receptor llamada proteína 90 de shock térmico (HSP 90), y se pierden otras proteínas intracelulares, se produce dimerización del complejo y la traslocación al núcleo.

la liberación de esta proteína es importante para la transformación del receptor y que el complejo ER llegue al núcleo y reaccione con la cromatina.

El complejo modula su transcripción. La secuencia de DNA en la región regulatoria de genes que responden a los GCC se llama *elementos que responden a GCC*

Los efectos específicos de los GCC sobre las funciones celulares son ejercidos por un ↑ o ↓ en la síntesis proteica.



Acciones farmacológicas

Metabolismo HC y proteico: Estimula gluconeogénesis, la glucogénesis y eleva glucosa y piruvato en sangre. (balance N y calcio =negativo/consecuencia osteoporosis- miopatias)

Metabolismo lipidico: redistribución, aumento del apetito y de la ingesta calorica

Metabolismo agua y electrolitos: retención de sodio y agua, excreta potasio e hidrógeno, ↓ absorción intestinal de Ca^{++}

Acciones s/CVC: retiene líquidos, edemas, sensibiliza a catecolaminas



Acciones farmacológicas

Músculo, huesos, piel: Miopatía metacorticoidea, altera metabolismo calcio (osteoporosis), atrofia piel estrias rojizas

Acciones hematopoyesis y células sangre:

GR↑ (indirecto) ↑Epo, **Linfocitos** linfopenia transitoria
Macrófagos ↓, **Eosinófilos** ↓ (redistribución)
Basófilos ↓, **Neutrófilos** ↑ (↓ adherencia, ↑ salida y t 1/2)



Acciones antiinflamatorias

Macroscópicas: ↓ tetrada inflamatoria (rubor, calor, dolor y edema) local

Microscópicas: ↓ acumulación líquidos, depósito fibrina, dilatación capilar, migración de leucocitos al área

Inhiben movilización y reclutamiento de macrófagos:

Bloquean los efectos del **MIF**, inhiben la producción del **PAF**, impiden la interacción entre el factor quimiotáctico específico y neutrófilos

La producción de **Ac**, no es afectada por los GCC. Solo en dosis altas.

GCC pueden **inhibir la unión del Ac o el complemento con la célula blanco y al receptor Fc para IGGs**

Inhiben PGs y Leucotrienes y liberación de histamina



TEJIDO LINFOIDES Y RESPUESTAS INMUNOLÓGICAS

- Utilizados en inmunosupresión, ayudan a evitar el rechazo de injertos.
- No tienen efecto sobre la producción de Ac que juegan un rol importante en los procesos inmunológicos y alérgicos (IgG e IgE), ni alteran el título de Ac circulantes.
- Tampoco inhiben la unión antígeno-anticuerpo (Ag-Ac), pero si previenen la reacción inmunológica inflamatoria que se desencadena.



TEJIDO LINFOIDES Y RESPUESTAS INMUNOLÓGICAS

- El efecto global s/ reacciones inmunológicas: **inhibir las manifestaciones de hipersensibilidad retardada**, inmunoreacciones mediadas por células.
- ↓ disponibilidad linfocitos y monocitos-macrófagos en las reacciones de hipersensibilidad retardada. No poseen acción lítica celular, (salvo células neoplásicas de leucemias agudas linfoblásticas o linfomas), sino que impiden el reclutamiento de leucocitos hacia la zona de contacto con el antígeno sensibilizante, tampoco impiden el desarrollo de las células inmunes o de linfocitos ante la presencia de antígenos, ni la producción de linfocinas como MIF, MAF, PAF, etc. Se oponen en cambio a los efectos de éstos mediadores, interfiriendo en la unión de estas sustancias con sus receptores celulares de superficie específicos.



Acciones antineoplásicas de los GCC

- Acción lítica sobre ciertas células neoplásicas, principalmente en leucemias agudas linfoblásticas, linfomas y algunos otros tumores linfáticos.
- En leucemias linfoblásticas agudas pueden inducir remisiones prolongadas y en combinación con otros agentes antineoplásicos han incrementado la posibilidad de que dichas remisiones se mantengan indefinidamente.



Acciones sobre SNC

- Elevación del estado de ánimo, euforia, insomnio, inquietud e incremento de la actividad motora.
- En algunos casos puede observarse depresión psíquica o reacciones psicóticas. Todas éstas alteraciones son reversibles y desaparecen cuando se suspende la administración de GCC.
- Alteraciones del EEG, reducción de amplitud y frecuencia de las ondas alfa principalmente, pueden también observarse.



Acciones sobre tejido conectivo y enfermedades del colágeno

- Acción supresiva frente a las enfermedades del colágeno, que tienen en común la degeneración fibrinoide de las fibras colágenas, de los fibroblastos y sustancia fundamental del mesénquima, de etiología desconocida y generalmente diseminadas.
- Las más comunes: lupus eritematoso diseminado, periarteritis nudosa, dermatomiositis, esclerodermia, artritis reumatoidea
- inhiben el depósito de colágeno, ↓ la rapidez de procesos de granulación y cicatrización de heridas
- Las acciones s/tejido conjuntivo y colagenopatías, estarían relacionadas con sus acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras.



Acciones sobre aparato digestivo

- estimulan la secreción gástrica, ↑ producción de ácido clorhídrico y pepsina.
- La producción de UGD, es una de las reacciones indeseables que pueden ocurrir.
- El síndrome ulceroso puede llegar a ser una contraindicación o determinar la instalación de un tratamiento antiulceroso mucho más severo en pacientes que deben además recibir GCC.



Acciones sobre el crecimiento

- Los GCC, sobre todo en administraciones prolongadas y con dosis altas, son capaces de retardar o interrumpir el crecimiento corporal.
- Su mecanismo no es bien conocido, presumiéndose una influencia importante, relacionada con el incremento de la catabolia proteica, de la interferencia con el metabolismo cálcico, la catabolia de la matriz ósea proteica, y sobre el cartílago epifisario.

1- bloquean acción de estímulos s/ liberación de hormona del crecimiento

2- acción inhibidora directa sobre los cartílagos de crecimiento



Acciones sobre sistema endócrino

- produce por retroalimentación negativa una supresión de ACTH, provocando hipotrofia o atrofia de la corteza suprarrenal, sobre todo en sus zonas reticular y fascicular, que están bajo el control de ACTH. El grado de atrofia puede ser grave, si se administran dosis moderadas o altas por más de 2-3 semanas.
- La secreción de hormona melanocito estimulante es también inhibida, por los GCC, y la función tiroidea, puede ser ligeramente disminuída, por una acción directa a nivel tiroideo. La función de la glándula paratiroidea, puede ser afectada secundariamente.
- La gonadotrofina puede también ser inhibida, y en la mujer puede haber pérdida de la libido, alteraciones menstruales, amenorrea, e incluso virilización.



FARMACOCINÉTICA

Se absorben por todas las vías : sistémica, local, tópica, conjuntival, intraarticular, iontoforesis

Las sales solubles succinato sódico, fosfato sódico se absorben rápidamente por vía intramuscular, llegando al torrente circulatorio en pocos minutos, La vía intravenosa: también se utiliza.

Los ésteres insolubles: acetatos y acetona, se utilizan en suspensión acuosa, para retardar la absorción y prolongar su acción terapéutica.

La aplicación local en los espacios sinoviales es también factible



FARMACOCINÉTICA

Circulan unidos a proteína 90 % y más , y en forma libre.

Mayor afinidad por alfa globulina, llamada transcortina.

Cuando la transcortina se satura , se unen a albúmina, y alfa 1 glucoproteína ácida



FARMACOCINÉTICA

La Beclometasona, es un GCC de acción local, se lo utiliza en aerosol , vía inhalatoria , para el tratamiento crónico del asma bronquial; o en la mucosa nasal para el tratamiento de la rinitis alérgica. Su absorción a través de las mucosas respiratorias es muy escasa o nula y por lo tanto carece prácticamente de acciones sistémicas.



FARMACOCINÉTICA ABSORCIÓN VÍA TÓPICA

Cremas , unguentos: escasa absorción en piel normal, la penetración aumenta en piel inflamada.

La oclusión prolongada con una película impermeable como una cinta plástica constituye un método eficaz para potenciar la penetración y 10 veces la absorción .

VARIACION ANATOMICA REGIONAL EN LA ABSORCION

-Se absorbe:

- 1% de una dosis de hidrocortisona en el antebrazo ventral**
- 0.14 veces en el arco plantar**
- 0.83 en las palmas**
- 3, 5 cuero cabelludo**
- 6 veces a través de la frente**
- 9 veces piel vulvar**
- 42 veces piel escrotal**



METABOLISMO- EXCRECION

El metabolismo hepático de todos los preparados es muy abundante, originando numerosos derivados esteroideos inactivos que sufren procesos de conjugación, con ácido glucurónico, y sulfatos, formando glucuroconjugación y sulfoconjugación.

La reducción del doble enlace (C4y5) y la reducción del grupo cetónico por hidroxilación da origen a los tetrahydroderivados (Tetrahydrocortisol y Tetrahydrocortisona).

En hígado y riñón, se combinan a través del grupo hidroxilo de C3, con ácido glucurónico o sulfatos, formándose ésteres solubles que se excretan fácilmente por la orina.



METABOLISMO- EXCRECION

Los tetrahydroderivados pueden sufrir reducción en C20, (transformándose el cortisol en cortol y la cortisona en cortolona), formando los 17-hidrocorticosteroides, que son metabolitos sin actividad corticoidea.

La oxidación de los corticoides a nivel del hidroxilo del C17, origina los 17-cetoesteroides, metabolitos de nula actividad corticoidea y muy débil actividad androgénica.

La vía de excreción más importante es la urinaria.

Los GCC sintéticos son metabolizados y excretados en forma similar.

La vida media oscila entre 90 y 190 minutos



USOS TERAPEUTICOS –VIA SISTEMICA

1-TERAPEUTICA DE SUSTITUCION

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL
CRONICA

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL AGUDA
HIPERPLASIA ADRENAL CONGENITA

2- ENFERMEDADES RENALES
(S.nefrótico)

3- ENFERMEDADES ALERGICAS :

A- Asma bronquial

B- Reacciones alérgicas agudas

C- dermatosis alergica

4- ENFERMEDADES DE LA PIEL

5 - ENFERMEDADES DEL
COLAGENO

7 – ENFERMEDADES OCULARES
(blefaritis alérgica, uveítis, coroiditis,
iritis, conjuntivitis no infecciosa ni
viral)

8- LEUCEMIAS Y ENFERMEDADES
HEMATOLOGICAS

9- ENFERMEDADES HEPATICAS

10- EDEMA CEREBRAL



USOS TERAPEUTICOS –Vía Tópica

- Debe conocerse la Farmacocinética y la Farmacodinamia, la polaridad de la droga a utilizar por esta vía
- Su uso se restringe a pocas patologías por la eficacia que presentan por esta vía y por los efectos sistémicos que producen

-1- CAPSULITIS ADHESIVA (Síndrome del hombro congelado)

2- SINDROME DEL TUNEL CARPIANO

3- TENDINITIS CUNEANA

4- SINDROME DE LA BANDA ILIOTIBIAL

EFECTOS ADVERSOS SISTEMICOS



1- SUPRESION DEL EJE HIPOTALAMO – HIPOFISARIO

2-DEBIDO AL USO CONTINUADO

METABOLISMO HIDROELECTROLÍTICO: Edemas– ↑ Presión Arterial

METABOLISMO HIDROCARBONADO: hiperglucemia- Diabetes

METABOLISMO PROTEICO osteoporosis – Miopatía

METABOLISMO LIPIDICO redistribución de lípidos- Síndrome iatrogénico de Cushing

3- AUMENTA LA SUSCEPTIBILIDAD A LAS INFECCIONES

4- – GASTRITIS- ULCERA PEPTICA

EFECTOS ADVERSOS SISTEMICOS



5- ↑ SUSCEPTIBILIDAD INFECCIONES, ↓ CICATRIZACION DE HERIDAS

6- SISTEMA NERVIOSO: ALTERACIONES DEL HUMOR – PSICOSIS

7- VIA AEROSOLTERAPIA: CANDIDIASIS OROFARINGEA – DISFONIA

8- VIA OCULAR: CATARATA SUBCAPSULAR – GLAUCOMA – QUERATOCONJUNTIVITIS

9- CARDIOVASCULAR: HIPERTENSION – EDEMA



EFFECTOS ADVERSOS CORTICOIDES TOPICOS

utilizados por largo tiempo, aumentan los efectos sistémicos

SUSPENSION DEL EJE HIPOTALAMO – HIPOFISARIO inhibe la función endógena suprarrenal

- RETARDO EN EL CRECIMIENTO

-ACNE ESTEROIDE- ROSACEA ESTEROIDE- ERITEMA PERSISTENTE

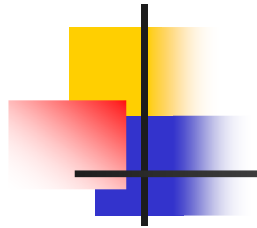
ATROFIA DE PIEL : apariencia de papel de cigarrillo , arrugada, quemada , brillante

TELANGIECTASIAS PROMINENTES – EQUIMOSIS

PUSTULAS- PAPULAS

HIPERMINERALOCORTICISMO

NECROSIS DE CABEZA DE FEMUR Y HUMERO



Hipertensión
endocraneana

Cara luna llena

giba búfalo

Euforia (o depresión o
síntomas psicóticos,
labilidad emocional)

Cataratas

Osteoporosis,
tendencia
hiperglucemia, balance
N negativo, ↑ apetito,
> sensibilidad
infecciones, obesidad

HTA

↑ Grasa
abdominal

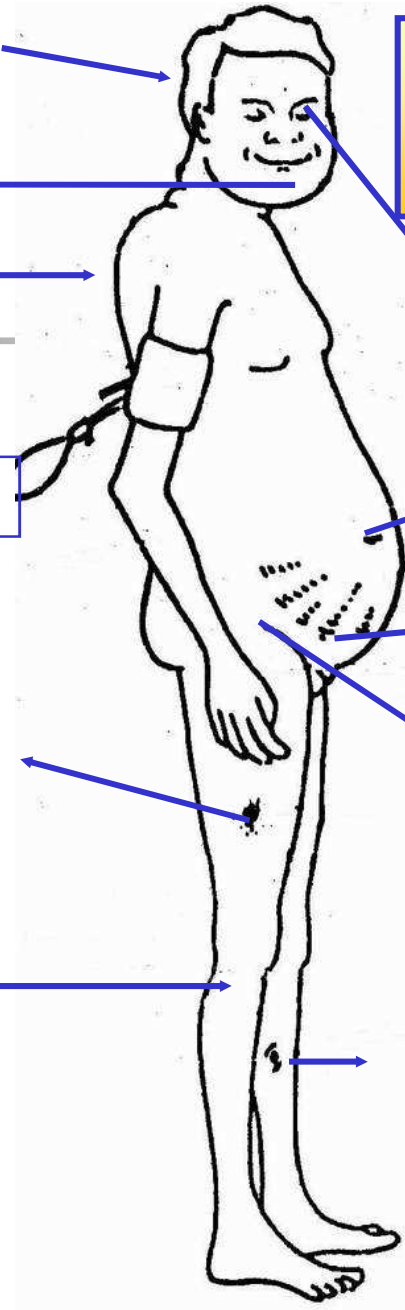
estrías

Necrosis avascular
cabeza fémur

hematomas

Piernas y brazos
delgados (atrofia
muscular)

Mala cicatrización
heridas





EFECTOS SECUNDARIOS GCC

Inmunológicos	Aumento, susceptibilidad infecciones. ↓ respuesta inflamatoria ↓hipersensibilidad retardada Neutrofilia, linfocitopenia
Musculoesqueléticos	Miopatía, osteoporosis, necrosis ósea
Gastrointestinales	Pancreatitis, úlcera péptica
Cardiovasculares	Hipertensión Retención de líquidos
Dermatológicos	Acné, hirsutismo, estrías Fragilidad piel, equimosis
Neuropsiquiátricos	Alteraciones en el humor, labilidad emocional Euforia, insomnio, depresión, psicosis
Oftalmológicos	Cataratas posteriores subcapsulares Glaucoma
Endocrinológicos y metabólicos	Intolerancia a la glucosa, diabetes Sobrepeso, hiperlipidemia, Supresión del crecimiento Amiotrofía Retención de sodio y agua, hipokalemia Supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal