



✚ MAESTRA: LIC. AMBAR BELEN TRINIDAD GÓMEZ

✚ ALUMNO: DARWIN KEVIN MORENO AGUILAR

✚ MATERIA: FARMACOLOGÍA I

✚ FECHA DE ENTREGA: 02/07/2020

Realizar un resumen de cómo actúan a nivel celular, cuál es su clasificación, cuáles son sus acciones farmacológicas, cómo es que contribuyen a un efecto inmunosupresor, y antialérgico.

ANTIINFLAMATORIOS ESTEROIDES-CORTICOIDES

La denominación de corticoides o corticoesteroides, se aplica a las hormonas específicas de la corteza suprarrenal, así como a los fármacos que producen efectos análogos. La corteza suprarrenal produce dos tipos principales de hormonas, los glucocorticoides, que intervienen de preferencia en el metabolismo de los hidratos de carbono facilitando la gluconeogénesis; mientras que los mineralocorticoides, actúan principalmente sobre el metabolismo hidroelectrolítico facilitando la retención de agua y sodio, además de favorecer la excreción de potasio.

Mecanismo de acción: La mayoría de los efectos de los glucocorticoides se produce por la interacción con el receptor de glucocorticoides (RG), lo que provoca la activación o represión de ciertos genes. Mientras que la activación requiere la unión del ADN con el receptor (mecanismo directo), los procesos de represión están generalmente mediados por interacción proteína-proteína con factores de transcripción (mecanismo indirecto).

Los glucocorticoides, después de entrar por difusión pasiva en las células, se unen al RG en el citoplasma. El RG inactivo se encuentra en el citoplasma formando un complejo con otras proteínas: proteínas de choque térmico 90 y 70, inmunofilinas y ciclofilinas. Cuando el glucocorticoide se une al GR, el receptor se disocia del complejo y sufre un cambio de conformación de exponer un lugar de unión al ADN. Los complejos esteroide-receptor forman dímeros y se dirigen al núcleo, donde interactúan con secuencias de ADN específicas. Estas secuencias de ADN son cortas, localizadas en las zonas de regulación de genes reconocidas por el receptor activado de glucocorticoide, se denominan elementos de respuesta a los glucocorticoides (ERG) y proporcionan especificidad a la inducción o represión de la transcripción de ciertos genes por los glucocorticoides.

La **inducción** consiste en la formación de ARN mensajeros que activan la síntesis y la liberación de proteínas específicas, cuyas acciones median gran parte de los efectos de los corticoides. Además de las enzimas implicadas en la regulación metabólica, los GCC inducen la formación de proteínas antiinflamatorias como: lipocortina 1, interleucina 10, antagonista del receptor interleucina 1 y endopeptidasas neutras.

La **represión** producida por los glucocorticoides da lugar a la inhibición de la expresión de múltiples genes inflamatorios. Entre ellos los que codifican citosinas

(moléculas que participan en la inflamación e inmunidad), colagenasa y estromelisin (enzimas que intervienen la destrucción articular), receptores y moléculas de adhesión. Estas acciones son debidas a la inhibición directa que ejerce la interacción del receptor del glucocorticoide activado con factores reguladores de la transcripción, como el factor nuclear KappaB (NF-KB) y la proteína activadora 1 (AP-1) que regulan la expresión de genes inflamatorios.

Acciones Farmacológicas.

Acción anti-inflamatoria. Los Corticoides disminuyen los signos cardinales de la inflamación independientemente de su causa, lo que los hace ser una terapia muy socorrida en una gran variedad de inflamaciones. Los mecanismos que explicarían este efecto son:

1. Disminución de la permeabilidad capilar aumentada.
2. Supresión de la migración de polimorfonucleares al sitio de la inflamación.
3. Estabilización de las membranas lisosomales. Esto explica la disminución de la acción enzimática de proteasas y fosfolipasas a nivel del proceso inflamatorio, de tal manera que disminuye la capacidad fagocitaria.
4. Inhibición de la desgranulación de mastocitos, con lo cual disminuye la cantidad de histamina a nivel local.

El efecto de los corticoides sobre procesos proliferativos, pueden explicarse por una detención en la producción del tejido conectivo. Hay franca disminución de la proliferación de fibroblastos, aun cuando no hay evidencias que existe una degradación del colágeno, se sabe que disminuye la síntesis de prolina e hidroxiprolina.

Efecto Inmunosupresor y Antialérgico: Los corticoides tienen un marcado efecto inmunosupresor, el cual se explica sobre la base de que:

- a. Interfieren con la fagocitosis del antígeno, disminuyéndola (estabilización de las membranas lisosomales). No hay digestión y posterior procesamiento del antígeno.
- b. Disminuyen las tasas de linfocitos T por depresión del sistema linfoide.
- c. Disminuyen la síntesis de algunas proteínas que bien pudieran ser anticuerpos.

Aunque estos compuestos son utilizados mayoritariamente como antiinflamatorios, deben conocerse la multiplicidad de otros efectos de los cuales son responsables, entre estos tenemos:

1. Metabolismos de los hidratos de carbono. Los corticoides aumentan la gluconeogénesis e inhiben la utilización periférica de la glucosa, aumentando el depósito de glucógeno a nivel hepático. Este efecto ha sido utilizado para restituir cuadros de cetosis del bovino y toxemia de la preñez en ovejas.

2. Metabolismo proteico. En general producen catabolismo proteico con balance nitrogenado negativo, aumentando la eliminación renal de N_2 y ácido úrico.

3. Metabolismo lipídico. En general se plantea como poco claro, sin embargo, es evidente que los corticoides producen una redistribución grasa típica (cara de luna y cuello de búfalo) al menos en terapias prolongadas. Se describe aumento de la lipólisis con aparición de una hiperlipemia moderada, lo que se debería a un efecto indirecto producto del efecto permisivo sobre la acción de las catecolaminas. Si paralelo a un aumento de corticoides circulantes aparece un disminución de las tasas de insulina, se produce una marcada cetosis con la concomitante aparición de cuerpos cetónicos tanto a nivel plasmático como urinario.

4. Balance hidrosalino. Sus efectos son menores que los mineralocorticoides. Inicialmente los glucocorticoides aumentan la diuresis debido a que aumentan la filtración glomerular; pero en altas dosis y/o en terapias prolongadas se describe un claro efecto retenedor de Na^+ , con un aumento en la eliminación de K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} y H_2O , además de fosfatos. Esto puede llevar a edema y alcalosis metabólica. La eliminación de Ca^{++} y fosfatos, más la disminución en la matriz ósea, explican la osteoporosis y fragilidad ósea descrita en terapias sostenidas con corticoides.

5. Efectos sobre sistema circulatorio. Los glucocorticoides tienen un efecto permisivo sobre la eritropoyesis, se reportan policitemias verdaderas en casos de hipercorticalismo y anemias en caso de insuficiencia adrenal.

En general hay atrofia del tejido linfoide, se produce una rápida disminución de los eosinófilos circulantes lo cual a menudo se utiliza como indicador de la intensidad de efecto en una terapia; con dosis alta en tratamientos prolongados se produce linfocitopenia. Además, aumentan los neutrófilos circulantes.

6. Otros efectos.

Aparato respiratorio de feto y parto. Las investigaciones que demostraron el alza importante de los corticoides fetales en momentos previos al parto. Se sabe que esta alza de corticoides fetales incide en la maduración del pulmón fetal dado que promueve la síntesis y liberación de sustancias surfactantes (lecitina y fosfoinositol). Además aparecen involucrados en el aumento de la síntesis de

prostaglandinas $F2\alpha$, la cual juega un rol importantísimo en la iniciación de la mecánica del parto.

Aparato digestivo. En monogástricos se ha comprobado que inducen aumentos en la producción de pepsina y HCl, lo que asociado a su efecto inhibitor de la síntesis de prostaglandinas lleva a un efecto ulcerogénico franco.

SNC. Produce euforia manifiesta, además se plantea que disminuyen el umbral a estímulos convulsivos.

Se describen efectos androgénicos marcados, en casos de terapias prolongadas.

En todo caso, los efectos preponderantes y sobre los que más se ha investigado son: anti-inflamatorios, gluconeogénicos y mineralocorticoides (retención de sodio).

Realizar un cuadro concentrado de información acerca de los antiinflamatorios esteroideos

CORTICOIDES

METABOLISMO	<p>Se absorben en buena forma por todas las vías, pero con algunas diferencias en lo que a velocidad se refiere. Cuando se administra cortisona e hidrocortisona por vía oral las concentraciones sanguíneas máximas se logran entre 4-8 horas; en cambio vía S.C. e I.M. este nivel sanguíneo se logra entre 8-12 horas post administración.</p>
USOS	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamaciones de diversos tipos: artritis, laminitis, otitis en perros, eczemas, alergias, afecciones oculares, mastitis, etc. • Cetosis del bovino y toxemia en la preñez en ovejas. • Inducción de parto. • Trastornos reproductivos asociados a hipercorticalismo y acción exacerbada de los estrógenos adrenales. • En el tratamiento de shock. • Cuadros de hipersensibilidad. • Tratamientos antineoplásicos.
PRINCIPIOS GENERALES EN TERAPIAS CON GLUCOCORTICOIDES.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ejerce una acción de retroalimentación negativa a nivel de CFR y al parecer directamente sobre la Adenohipófisis, por lo tanto produce un desbalance en función del eje hipotálamo-hipófisis suprarrenal. 2. El efecto anti-inflamatorio es absolutamente inespecífico, además que es paliativo y en muchos casos ha resultado ser solo temporal. 3. El efecto anti-inflamatorio promueve la diseminación de los micro-organismos, creando condiciones infecciosas fulminantes. 4. No debe desestimarse el efecto sobre disminución de procesos cicatrizales. 5. El uso de preparados corticoidales oftálmicos han demostrado que fácilmente puede provocar pequeñas ulceraciones de la córnea, además de producir glaucoma y cataratas. 6. Frente a la disyuntiva de la utilización de corticoides sistémicos u orales, se recomienda esta última, dado que los niveles sanguíneos logrados con aplicaciones tópicas reducen en un alto porcentaje los riesgos. 7. La aplicación de corticoides durante la gestación, puede inducir aborto (2 a 7 mg/50 kg de betametasona inducen parto en vaca).

	<p>8. La depresión inmunológica de los corticoides debe tenerse presente para la aplicación de terapias corticoidales en animales recientemente vacunados.</p> <p>9. Se describe que las terapias con corticoides elevan la virulencia y desarrollo de la fasciola hepática en corderos.</p>
	<p>10.</p>
<p>DOSIS</p>	<p>Los glucocorticoides deben dosificarse con mucho cuidado teniendo en cuenta la gravedad del trastorno, el tiempo requerido para la terapia, la sensibilidad del individuo a la acción de los corticoides. Sin embargo, uno de los aspectos más importantes a considerar es el intervalo y la forma de dosificación para evitar la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis por retroalimentación negativa.</p>