

1. Guión nº: 44 Departamento de Farmacología y Terapéutica Facultad de Medicina T44.- ANTIINFLAMATORIOS ESTEROIDEOS (CORTICOSTEROIDES)

1.- INTRODUCCIÓN Son hormonas producidas por la corteza adrenal o semisintéticos 1.1. Corticosteroides naturales: Hormonas sintetizadas por la corteza adrenal. 1.2. Corticosteroides semisintéticos: Son análogos estructurales de los corticosteroides naturales. 1.3. Se utilizan clínicamente como: terapéutica sustitutiva, inmunodepresores y antiinflamatorios

2.- CORTICOSTEROIDES NATURALES

2.1. TIPOS Y LUGAR DE PRODUCCIÓN:

2.1.1. Mineralcorticoides: Aldosterona y corticosterona.

Producidos en la zona glomerular. Responsables de la regulación del equilibrio hidrosalino.

2.1.2. Glucocorticoides: Cortisol (hidrocortisona), cortisona. Producidos en la zona fasciculada. Controlan el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas.

2.2. BIOSÍNTESIS DE LOS CORTICOSTEROIDES NATURALES: Tiene lugar a partir de colesterol sintetizado utilizando acetato, o bien a partir del colesterol obtenido de la circulación sistémica.

2.3. MECANISMOS QUE REGULAN LA BIOSÍNTESIS Y LIBERACIÓN DE LOS ESTEROIDES:

2.3.1. Glucocorticoides

2.3.1.1. CRF (factor liberador de corticotrofina -ACTH-) 2.3.1.2. ACTH: Acción a nivel de la corteza adrenal. Papel del Ca^{2+} y nucleótidos cíclicos

2.3.1.3. Niveles plasmáticos de esteroides y control del sistema hipotalámico-hipofisario-adrenal.

2.3.2. Mineralcorticoides: El sistema renina-angiotensina

3.- CORTICOSTEROIDES SEMISINTÉTICOS: Relación estructura-actividad Se obtienen mediante la modificación de la estructura química de los naturales, cortisona o hidrocortisona mediante introducción de dobles enlaces (los llamados delta corticosteroides) grupos OH, CH₃, F. Así se incrementa la potencia, disminuye la actividad mineralcorticoide y mejora la glucocorticoide (El grupo incluye prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametaxona, entre otros)Curso de Farmacología. 3er Curso 44-1

2. Antiinflamatorios esteroideos (corticosteroides):

44 4.- MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS CORTICOSTEROIDES Los receptores esteroideos están localizados intracelularmente. Los esteroideos penetran en las células por difusión pasiva y se fijan a un receptor específico estoplasmático. En una segunda fase el complejo receptor-esteroide activado, sufre un proceso de translocación y se fija al ADN en el núcleo dando lugar a la formación de ARN y la correspondiente síntesis de proteínas que, en última instancia, median los efectos fisiológicos o farmacológicos del esteroide.

5.- FARMACOCINÉTICA: Buena absorción oral excepto aldosterona y DOCA (desoxicorticosterona). Por vía intramuscular se absorben rápidamente las sales solubles (fosfatos, succinatos), lentamente las insolubles (acetatos). Por vía intravenosa se administran sales solubles: son de acción rápida en casos de emergencia. Los esteroideos fisiológicos (cortisol) circulan unidos a una proteína transportadora en un 95% (transcortina). Los sintéticos se ligan a las proteínas en menor grado. Se metabolizan en hígado y eliminan por riñón. Los esteroideos sintéticos se metabolizan con lentitud.

5.1. VIDA MEDIA

5.1.1. Vida media plasmática: Tiempo que tarda en disminuir al 50% la concentración plasmática del esteroide. Consecuencias.

5.1.2. Vida media biológica: Tiempo que tardan en disminuir el 50% los efectos farmacológicos. Consecuencias.

5.1.3. Tipos de esteroideos: De acción breve: cortisol. De acción intermedia: prednisolona, metilprednisolona. De acción prolongada: dexametaxona.

6.- EFECTOS FARMACOLÓGICOS

6.1. EFECTOS METABÓLICOS:

6.1.1. Metabolismo hidrocarbonado: Favorecen la acumulación de glucógeno en el hígado y estimulan la gluconeogénesis. Disminuyen la captación periférica de glucosa (músculo esquelético, linfocitos, tejido graso y conjuntivo), y tienden a elevar la glucemia (efecto diabetogénico)

6.1.2. Metabolismo proteico: Incremento del catabolismo, con movilización de aminoácidos de los tejidos y balance nitrogenado negativo.

6.1.3. Metabolismo lipídico: Redistribución de las grasas, que se depositan sobre todo en cara (cara de luna llena) y cuello (cuello de búfalo). Efecto lipolítico

6.2. EQUILIBRIO HIDROELECTROLÍTICO: Incremento de reabsorción de Na⁺, H₂O y aniones a nivel del túbulo distal e incremento en la eliminación de K⁺.

6.3. EFECTO ANTIINFLAMATORIO: Representa la base fundamental de su uso en la clínica. Inhiben la vasodilatación, incremento de permeabilidad vascular, exudación y proliferación celular que aparecen en los procesos inflamatorios. El efecto antiinflamatorio es inespecífico e independiente del agente desencadenante sea éste de tipo físico, químico o infeccioso.

6.4. RESPUESTA INMUNOLÓGICA: Inducen disminución de la competencia inmunológica

Curso de Farmacología. 3er Curso 44-2

3. Antiinflamatorios esteroideos (corticosteroides) Guión nº: 44 6.5. EFECTO N Supresión inespecífica de la respuesta inflamatoria?

6.6. ELEMENTOS FORMES DE LA SANGRE: Disminución de linfocitos y eosinófilos e incremento del número de hematíes, plaquetas y neutrófilos.

6.7. APARATO DIGESTIVO: Incrementan la producción de ácido clorhídrico y pepsina. Reducen la barrera protectora de moco en el estómago.

6.8. SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO: Reducen la absorción de Ca²⁺. Reducen la consolidación de las fracturas. Retrasan el crecimiento en niños.

6.9. ESTADO DE ÁNIMO: Pueden ocasionar euforia y a veces depresión.

7.- TOXICIDAD Y EFECTOS COLATERALES

7.1. DEPENDIENTES DE SUS EFECTOS METABÓLICOS: Hiperglucemia, glucosuria, redistribución de grasa (cara de luna llena, cuello de búfalo), debilidad muscular (miopatía esteroidea) secundaria al efecto antianabólico. Riesgo de fracturas y dificultad para su consolidación. Osteoporosis.

7.2. DEPENDIENTES DE SUS EFECTOS SOBRE EQUILIBRO HIDROSALINO. Edemas, hipertensión, agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. Menos los nuevos glucocorticoides.

7.3. INCREMENTO DE SUSCEPTIBILIDAD a las infecciones y agravamiento de las mismas.

7.4. TRASTORNOS PSÍQUICOS. Euforia, depresión. La sensación de bienestar que producen puede incrementar el apetito y el pulso.

7.5. TRASTORNOS OCULARES: Cataratas e incremento de la presión intraocular, sobre todo en niños.

7.6. ALTERACIONES DIGESTIVAS: Dispepsia, riesgo de úlcera gástrica, sobre todo en pacientes predispuestos.

7.7. INHIBICIÓN HIPOFISARIA:

7.7.1. La administración de corticoides exógenos da lugar a inhibición de la secreción de ACTH y en consecuencia de su efecto estimulante sobre la adrenal, lo que ocasiona la atrofia de la glándula a largo plazo. Cuando el esteroide deja de administrarse aparece un cuadro de hipofunción adrenal, que tarda en recuperarse (6- 12 meses). Por ello la retirada de la medicación esteroidea debe hacerse lentamente y con estricta supervisión. El síndrome de hipofunción adrenal producida por la administración de esteroides exógenos depende de la dosis y duración del tratamiento esteroideo.

7.7.2. Terapéutica intermitente o alternante. Implica el uso de dosis dobles a las usuales diarias, administradas en días alternos. Este método de administración aminora el riesgo de inhibición hipofiso-adrenal

Curso de Farmacología. 3er Curso
44-3

4. Antiinflamatorios esteroideos (corticosteroides) Guión nº: 44 8.-
INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS La administración de barbituratos, hidantoínas, antihistamínicos o rifampicina, acelera el metabolismo del esteroide. El uso conjunto de corticosteroides y diuréticos convencionales puede originar hipokalemia severa. El uso simultáneo de corticoides, anticolinérgicos, y antidepressivos tricíclicos puede ocasionar un incremento sustancial de la presión intraocular. Los corticosteroides aumentan los requerimientos de insulina y antidiabéticos orales.

9.- PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES: Contraindicados: en úlcera péptica, osteoporosis, psicosis, micosis sistémicas, tuberculosis activa. Deben manejarse con precaución en: pacientes diabéticos, hipertensos, insuficiencia cardíaca, epilépticos, enfermedades infecciosas en general y en insuficiencia renal

10.- USOS CLÍNICOS DE LOS ESTEROIDES:

10.1. EN ENFERMEDADES HORMONALES COMO TERAPÉUTICA SUSTITUTIVA. Insuficiencia adrenal, primaria o secundaria, hiperplasia adrenal congénita (secundaria a déficit enzimáticos)

10.2. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO EN ENFERMEDADES NO HORMONALES, en razón de su efecto antiinflamatorio, inmunodepresor y antialérgico: Enfermedades reumáticas, lupus eritematoso, enfermedades alérgicas (asma bronquial), eccema, leucemia linfocítica, colitis ulcerosa.

11.- ¿QUÉ ESTEROIDE UTILIZAR? En terapéutica de sustitución: cortisol y 9-alfa-fluorocortisol. Para usos no hormonales: glucocorticoides de acción intermedia y si es posible en terapéutica intermitente para minimizar la inhibición del eje hipófiso-adrenal

Curso de Farmacología. 3er Curso 44-4