

Licenciatura en Medicina Humana

Materia:

Terapéutica Farmacológica

Trabajo:

Reporte de Investigación corticoides

Docente:

Dr. Alfredo López López.

Alumno:

Carlos Alfredo Solano Díaz.

Semestre y Grupo:

4° "A"

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas a; 10 de Septiembre de 2020.

CORTICOIDES.

La corteza suprarrenal sintetiza dos clases de esteroides: los corticosteroides que tienen 21 átomos de carbono, y los andrógenos, que tienen 19 carbonos. Los corticosteroides tienen numerosos efectos, que incluyen alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos; mantenimiento del equilibrio de líquidos y electrolitos; y la preservación de la función normal del sistema cardiovascular, el sistema inmune, el riñón, el músculo esquelético, el sistema endocrino y el sistema nervioso. Además, los corticosteroides dotan al organismo de la capacidad de resistir a los estímulos estresantes y nocivos y a los cambios ambientales. En ausencia de una secreción adecuada de corticosteroides de la corteza suprarrenal, los procesos estresantes como las infecciones, los traumatismos y los extremos de temperatura pueden ser fatales.

Las acciones de los corticosteroides están relacionadas con las de otras hormonas. Por ejemplo, en ausencia de hormonas lipolíticas, el cortisol prácticamente no tiene ningún efecto sobre la tasa de lipólisis por los adipocitos.

Por el contrario, en ausencia de glucocorticoides, la epinefrina y NE tienen sólo efectos menores sobre la lipólisis. La administración de una pequeña dosis de glucocorticoides, sin embargo, potencia notablemente la acción lipolítica de estas catecolaminas.

MECANISMOS GENERALES PARA LOS EFECTOS CORTICOSTEROIDEOS

Los corticosteroides se unen a proteínas receptoras específicas en tejidos blanco para regular la expresión de genes que responden a corticosteroides, cambiando

así los niveles y el conjunto de proteínas sintetizadas por los diversos tejidos blanco.

Aunque los corticosteroides actúan predominantemente al aumentar la transcripción génica, hay ejemplos en los que los glucocorticoides disminuyen la transcripción génica. Además, los corticosteroides ejercen sus efectos inmediatos por mecanismos no genómicos, generalmente a través de GR clásicos o MR

MECANISMO DE ACCIÓN

Los corticosteroides entran en las células blanco y se unen a los GR en el citoplasma, Sólo hay un tipo de GR que se une a los corticosteroides y no existen pruebas de la existencia de subtipos que puedan mediar en diferentes aspectos de la acción de los corticosteroides.

El complejo de esteroides-GR se desplaza hacia el núcleo, donde se une a secuencias específicas en los elementos reguladores aguas arriba de ciertos genes blanco, dando como resultado una transcripción aumentada (o, raramente, disminuida) del gen, con posterior aumento (o disminución) de la síntesis de los productos génicos.

Los GR también pueden interactuar con los factores de transcripción de proteínas y las moléculas coactivadoras en el núcleo y, por tanto, influir en la síntesis de ciertas proteínas, independientemente de cualquier interacción directa con el DNA. La represión de los factores de transcripción, como AP-1 y NF- κ B, es probable que explique muchos de los efectos antiinflamatorios de los esteroides en el asma. En particular, los corticosteroides revierten el efecto activador de estos factores de transcripción proinflamatorios sobre la acetilación de histona mediante el reclutamiento de HDAC2 a genes inflamatorios que se han activado a través de la acetilación de histonas asociadas

EFFECTOS ANTIINFLAMATORIOS EN EL ASMA

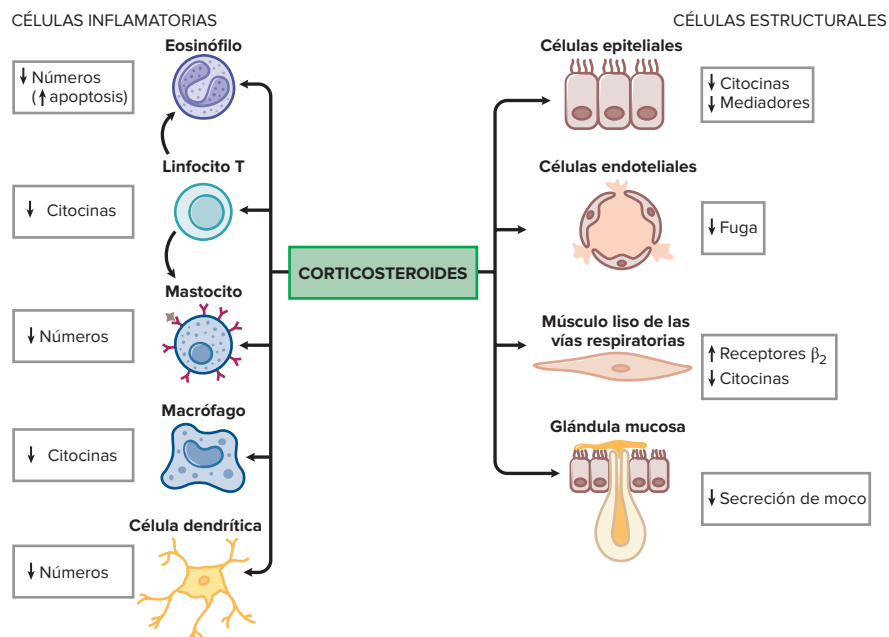
Los corticosteroides tienen efectos amplios en la transcripción génica, lo que aumenta la transcripción de varios genes antiinflamatorios y suprime la transcripción de muchos genes inflamatorios. Los esteroides tienen efectos inhibidores en muchas células inflamatorias y estructurales que se activan en el asma y que evitan el reclutamiento de células inflamatorias hacia las vías respiratorias. En pacientes con asma leve, la inflamación puede resolverse completamente después de inhalar esteroides. Los corticosteroides no tienen efecto directo sobre las respuestas contráctiles del músculo liso de las vías respiratorias; la mejoría en la función pulmonar después de la administración de ICS se debe, presumiblemente, a un efecto sobre la inflamación crónica de las vías respiratorias, el edema y la hiperreactividad de las vías respiratorias.

EFFECTO SOBRE LA RESPUESTA A LOS ADRENÉRGICOS B 2

Los esteroides potencian los efectos de los agonistas β en el músculo liso bronquial y previenen y revierten la desensibilización del receptor β en las vías respiratorias in vitro e in vivo. A nivel molecular, los corticosteroides aumentan la transcripción de los genes de receptores β_2 en el pulmón humano in vitro y en la mucosa respiratoria in vivo, y también aumentan la estabilidad de su RNA mensajero. También previenen o revierten el desacoplamiento de los receptores β_2 con Gs. En los sistemas de los animales, los corticosteroides previenen la regulación descendente de los receptores β_2 .

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de los ICS es importante en relación con los efectos sistémicos. La fracción de esteroides que se inhala hacia los pulmones actúa localmente en la mucosa de las vías respiratorias, pero puede absorberse desde las vías respiratorias y la superficie alveolar. Por tanto, una porción de una dosis inhalada alcanza la circulación sistémica. Además, la fracción de esteroides inhalados que se deposita en la orofaringe se ingiere y se absorbe por el intestino. La fracción absorbida puede metabolizarse en el hígado (metabolismo de primer paso), antes de llegar a la circulación sistémica. El uso de una cámara espaciadora reduce el depósito orofaríngeo y, por tanto, disminuye la absorción sistémica de los ICS, aunque este efecto es mínimo en los corticosteroides con un alto metabolismo de primer paso. El enjuague bucal y la eliminación del líquido del enjuague tienen un efecto similar, y este procedimiento se debe usar con inhaladores de esteroides en polvo seco en dosis altas, cuando no se pueden usar cámaras espaciadoras.



VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIFICACIÓN

Corticosteroides inhalados en el asma

Los corticosteroides inhalados se recomiendan como tratamiento de primera línea para los pacientes con asma persistente. Deben iniciarse en cualquier paciente que necesite usar un inhalador de agonista β_2 para controlar los síntomas más de dos veces a la semana. Son eficaces en el asma leve, moderada y grave, tanto en niños como en adultos.

La totalidad del beneficio se puede obtener a partir de dosis de menos de 400 μg de BDP o equivalentes. Sin embargo, algunos pacientes (con resistencia relativa a los corticosteroides) pueden beneficiarse de dosis más altas (hasta 2 000 $\mu\text{g}/\text{d}$). Para la mayoría de los pacientes, los ICS se deben usar dos veces al día, un régimen que mejora la adherencia una vez que se ha logrado el control del asma (que puede requerir una dosis diaria de cuatro veces inicialmente o un ciclo de esteroides orales si los síntomas son graves). La administración una vez al día de algunos esteroides (p. ej., la budesonida, la mometasona y la ciclesonida en el asma leve y el furoato de fluticasona en todos los pacientes) es efectiva cuando se necesitan dosis de 400 μg o menos. Si se usa una dosis mayor a 800 μg diarios vía pMDI, se debe emplear un dispositivo espaciador para reducir el riesgo de efectos secundarios orofaríngeos.

Corticosteroides inhalados en la COPD

Los pacientes con COPD a veces responden a esteroides, y es probable que estos pacientes tengan asma concomitante. Los corticosteroides no parecen tener ningún efecto antiinflamatorio significativo en la COPD; al parecer hay un mecanismo de resistencia activo, que puede explicarse por la afectación de la actividad de HDAC2 como resultado de la tensión oxidativa. Los ICS no tienen

ningún efecto sobre la progresión de la COPD, incluso cuando se administran a pacientes con enfermedad presintomática; además, los ICS no tienen efecto sobre la mortalidad. Los ICS reducen el número de exacerbaciones en pacientes con COPD grave (FEV1 <50% pronosticado) que tienen exacerbaciones frecuentes y se recomiendan en estos pacientes, aunque existe debate sobre si estos efectos se deben a un análisis inapropiado de los datos. Los corticosteroides orales se usan para tratar las exacerbaciones agudas de la COPD, pero el efecto es muy pequeño.

Esteroides sistémicos

Los esteroides intravenosos están indicados en el asma aguda, si la función pulmonar se predice en menos de 30%, y en pacientes que no muestran una mejoría significativa con el agonista β nebulizado. La hidrocortisona es el esteroide de elección, porque tiene el inicio más rápido (5-6 h después de la administración), en comparación con 8 h de la prednisolona. Es común administrar hidrocortisona en dosis inicial de 4 mg/kg, seguida de una dosis de mantenimiento de 3 mg/kg cada 6 h. La metilprednisolona también está disponible para uso intravenoso. La terapia intravenosa generalmente se administra hasta que se obtenga una respuesta satisfactoria, y más tarde puede cambiarse a prednisolona oral. La prednisona oral o prednisolona (40-60 mg) tiene un efecto similar a la hidrocortisona intravenosa y es más fácil de administrar. Una dosis alta de propionato de fluticasona inhalado (2 000 μ g diarios) es tan eficaz como un tratamiento de prednisolona oral, para controlar las exacerbaciones agudas del asma en la práctica de medicina familiar y en niños en las salas de urgencias, aunque esta vía de administración es más costosa.

EFFECTOS ADVERSOS

Los corticosteroides inhiben la secreción de corticotropina y cortisol por un efecto de retroalimentación negativa sobre la glándula hipófisis.

La supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA) depende de la dosis y generalmente ocurre sólo con dosis de prednisona mayores a 7.5-10 mg/d. La supresión significativa después de ciclos cortos de terapia con corticosteroides no suele ser un problema, pero puede producirse una supresión prolongada después de varios meses o años.

Las dosis de esteroides después de tratamiento oral prolongado se deben reducir lentamente. Los síntomas del “síndrome de abstinencia de esteroides” incluyen lasitud, dolores musculoesqueléticos y, ocasionalmente, fiebre. La supresión de HPA con esteroides inhalados por lo general se observa únicamente cuando la dosis diaria inhalada excede los 2 000 µg de BDP o su equivalente diario.

Los efectos secundarios del tratamiento con corticosteroides orales a largo plazo incluyen retención de líquidos, aumento del apetito, aumento de peso, osteoporosis, fragilidad capilar, hipertensión, úlcera péptica, diabetes, cataratas y psicosis. Su frecuencia tiende a aumentar con la edad. Muy ocasionalmente se han descrito reacciones adversas (como anafilaxia) a la hidrocortisona intravenosa, en particular en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico.

La incidencia de efectos secundarios sistémicos después de la administración de los ICS es una consideración importante, especialmente en los niños (Lipworth, 1999). Los estudios iniciales sugirieron que la supresión suprarrenal se produjo sólo con dosis inhaladas mayores a 1 500-2 000 µg/d. Las mediciones más

sensibles de los efectos sistémicos incluyen índices del metabolismo óseo, como la osteocalcina sérica y los enlaces cruzados de piridinio en orina, y en niños, la knemometría, que puede aumentar con dosis inhaladas tan bajas como 400 µg/d de BDP en algunos pacientes. No obstante, la relevancia clínica de estas mediciones aún no está clara. Sin embargo, es importante reducir la probabilidad de efectos sistémicos mediante el uso de la dosis más baja de esteroides inhalados necesaria para controlar el asma y mediante el uso de un espaciador de gran volumen para reducir el depósito en la orofaringe.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brunton, L., Hilal, R., & Knollmann, B. Las Bases Farmacologicas de la Terapeutica (13a Edicion. ed.). Mexico: Mc Graw Hill.