

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.

Mabel Valsecia Farmacología

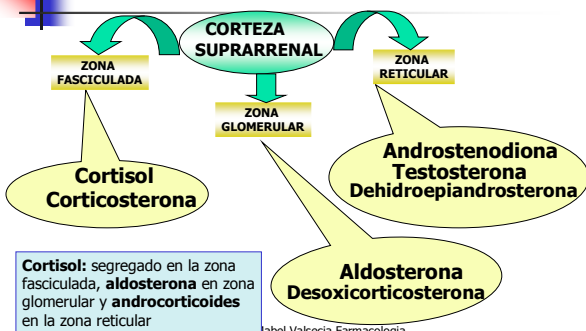
GLUCOCORTICOIDES

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.

Mabel Valsecia Farmacología

GLUCOCORTICOIDES

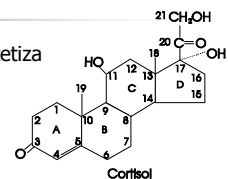


Mabel Valsecia Farmacología

ESTRUCTURA QUÍMICA 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.



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

Mabel Valsecia Farmacología

RELACIÓN ESTRUCTURA QUÍMICA-ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA:

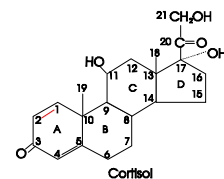
- Cortisona: primer corticoide utilizado por sus acciones antiinflamatorias.
- Sus efectos colaterales de retención de sodio, efectos metabólicos, indujeron a sintetizar nuevos esteroides con > propiedades antiinflamatorias < efectos adversos

Mabel Valsecia Farmacología

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 ↑ en actividad antiinflamatoria, originándose la **Prednisona** y **Prednisolona**.

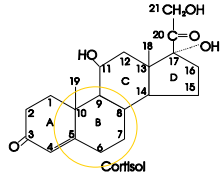


Deshidrogenación: Doble enlace C1 y C2. Prednisona y Prednisolona, deshidrogenación de cortisona e hidrocortisona respectivamente.

Mabel Valsecia Farmacología

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).



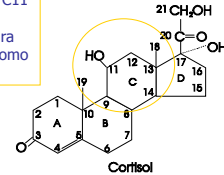
Metilación C6 metilprednisolona, C9 Meprednisona

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

Mabel Valsecia Farmacología

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 mineralocorticoideas, como por ej. la Desoxicorticosterona.

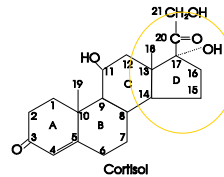


Mabel Valsecia Farmacología

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 Flucinolona y la Flumetasona son fluorados en C6 y C9, siendo el último metilado en C16.

Mabel Valsecia Farmacología

GLUCOCORTICOIDES

VIA SISTEMICA

Hidro cortisona
Betametasona
Dexametasona
Prednisona
Prednisolona
Metilprednisolona
Deflazacort

VIA TOPICA

Betametasona
Clobetasol
Flucortolona
Hidro cortisona
Mometasona
Diflucortolona
Fluocinolona
Flumetasona

Inhalatoria

Beclometasona
Budesonida
Fluticasona

Mabel Valsecia Farmacología

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.

Mabel Valsecia Farmacología

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 reguladora 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 10% en la síntesis proteica.

Mabel Valsecia Farmacología

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 lipídico: 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, sesibiliza a catecolaminas

Mabel Valsecia Farmacología

Acciones farmacológicas

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

Acciones hematopoyesis y células sangre:

GR↑ (indirecto) ↑Epo, **Linfocitos** linfopenia transitoria

Macrófagos ↓, **Eosinófilos** ↓ (redistribución)

Basófilos ↓, **Neutrófilos** ↑ (↓ adherencia, ↑salida y t 1/2)

Mabel Valsecia Farmacología

Acciones antiinflamatorias

Macroscópicas: ↓ tetraada 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:

Inhiben PGs y Leucotrienes y liberación de histamina

Mabel Valsecia Farmacología

TEJIDO LIFOIDES Y RESPUESTAS INMUNOLÓGICAS

- Utilizados p/ 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.
- NO inhiben la unión antígeno-anticuerpo (Ag-Ac), pero si previenen la reacción inmunológica inflamatoria que se desencadena.

Mabel Valsecia Farmacología

TEJIDO LIFOIDES Y RESPUESTAS INMUNOLÓGICAS

- El efecto global s/ reacciones inmunológicas: **inhibir las manifestaciones de hipersensibilidad retardada**, inmuno reacciones mediadas por células.
- ↓ disponibilidad linfocitos y monocitos-macrófagos
- No poseen acción lítica celular, (salvo células neoplásicas de leucemias agudas linfoblásticas o linfomas),
- Impiden reclutamiento de leucocitos a la zona de contacto con el antígeno sensibilizante,
- NO impiden el desarrollo de linfocitos ante la presencia de antígenos, ni la producción de linfocinas
- Se oponen a los efectos de los mediadores, interfiriendo la unión con sus receptores celulares de superficie específicos.

Mabel Valsecia Farmacología

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.

Mabel Valsecia Farmacología

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.

Mabel Valsecía Farmacología

Acciones sobre tejido conectivo y enfermedades del colágeno

- Acción supresiva frente a las enfermedades del colágeno (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.

Mabel Valsecía Farmacología

Acciones sobre aparato digestivo

- estimulan la secreción gástrica, ↑ producción de ácido clorhídrico y pepsina.
- pueden producir ulcera gastro duodenal
- El síndrome ulceroso es una contraindicación (si debe recibir GCC, se realiza un tratamiento antiulceroso estricto)

Mabel Valsecía Farmacología

Acciones sobre el crecimiento

- en administraciones prolongadas y con dosis altas, son capaces de retardar o interrumpir el crecimiento corporal.

- 1- bloquean acción s/ liberación de hormona del crecimiento
- 2- acción inhibidora directa sobre los cartílagos de crecimiento
- 3- catabolia de la matriz ósea proteica, y del cartílago epifisario

Acciones sobre sistema endócrino

- retroalimentación negativa da supresión de ACTH, dando hipotrofia o atrofia CSR, que puede ser grave, si se administran dosis moderadas o altas por más de 2-3 semanas.
- La secreción de hormona melanocito estimulante, hormonas, tiroides y gonadotrofina puede también ser inhibida, y puede haber pérdida de la libido, alteraciones menstruales, amenorrea, e incluso virilización.

Mabel Valsecía Farmacología

FARMACOCINÉTICA

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

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.

Mabel Valsecía Farmacología

FARMACOCINÉTICA

90% unidos a proteína

Mayor afinidad por alfa globulina, llamada transcortina.

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

Mabel Valsecia Farmacología

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.

Mabel Valsecia Farmacología

FARMACOCINÉTICA ABSORCIÓN VÍA TÓPICA

Cremas, ungentos: 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

Mabel Valsecia Farmacología

METABOLISMO- EXCRECION

•Metabolismo hepático: origina derivados esteroideos inactivos que sufren glucuronoconjugación y sulfoconjugación, formándose ésteres solubles que se excretan fácilmente por la orina.

Mabel Valsecia Farmacología

USOS TERAPEUTICOS –VIA SISTEMICA

- | | |
|--|--|
| 1-TERAPEUTICA DE SUSTITUCION
INSUFICIENCIA SUPRARRENAL
CRONICA | 4- ENFERMEADES DE LA PIEL |
| INSUFICIENCIA SUPRARRENAL AGUDA
HIPERPLASIA ADRENAL CONGENITA | 5 - ENFERMEADES DEL
COLAGENO |
| 2- ENFERMEADES RENALES
(S.nefrótico) | 7 – ENFERMEADES OCULARES
(blefaritis alérgica, uveítis, coroiditis,
iritis, conjuntivitis no infecciosa ni
viral) |
| 3- ENFERMEADES ALERGICAS : | 8- LEUCEMIAS Y NFERMEADES
HEMATOLOGICAS |
| A- Asma bronquial | 9- ENFERMEADES HEPATICAS |
| B- Reacciones alérgicas agudas | 10- EDEMA CEREBRAL |
| C- dermatosis alérgica | |

Mabel Valsecia Farmacología

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
- 4- SINDROME DE LA BANDA ILIOTIBIAL

Mabel Valsecia Farmacología

EFFECTOS 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

Mabel Valsecia Farmacología

EFFECTOS 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

Mabel Valsecia Farmacología

EFFECTOS ADVERSOS CORTICOIDES TOPICOS

utilizados por largo tiempo, aumentan los efectos sistémicos
SUSPENSIÓN 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

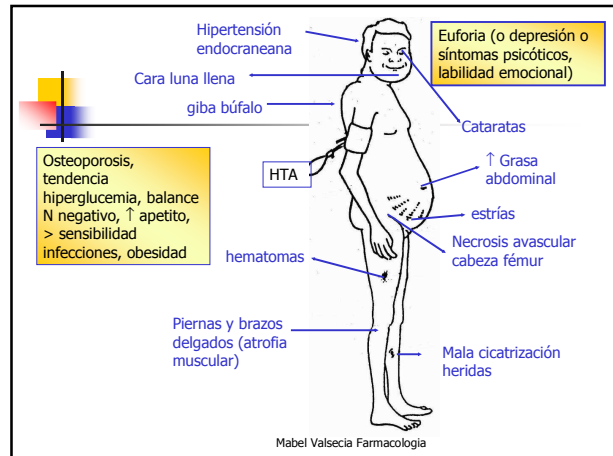
PUSTULAS- PAPULAS

HIPERMINERALOCORTICISMO

NECROSIS DE CABEZA DE FEMUR Y HUMERO

Efectos neurosiquiátricos

Mabel Valsecia Farmacología



Mabel Valsecia Farmacología

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA TERAPIA CON GLUCOCORTICOIDES

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, estrias Fragilidad piel, equimosis
Neuropsiquiátricos	Alteraciones en el estado de ánimo, labilidad emocional Euforia, insomnio, depresión, psicosis
Oftalmológicos	Cataratas posteriores subcapsulares Glaucoma
Endocrinológicos y metabólicos	Intolerancia a la glucosa, diabetes Sobrepeso, hiperlipidemia Supresión del crecimiento Amiotrofia Retención de sodio y agua, hipokalemia Supresión del eje hipotálamo-hipofisis-adrenal

Mabel Valsecia Farmacología

Farmacovigilancia: HIPERTENSIÓN OCULAR ASOCIADA AL USO DE GCC TOPICOS

Gerometta, Rosana M; De Vecchi, Hugo P; Valsecia, Mabel. XIII Reunión Internacional Durg-La, XIV Reunión Anual Gapurmed y III Reunión Gapur-Jóvenes. La Plata, 2-5 octubre de 2006 [Resumen]

Se denomina **hipertensión ocular** al aumento de la presión intraocular (PIO) por encima de 21 mm de Hg. Si persiste en forma crónica puede desarrollar glaucoma, con pérdida progresiva de la capa de fibras nerviosas de la retina, excavación y palidez crecientes de la papila y defectos en el campo visual

4 pacientes atendidos por patologías oculares y dérmicas periorbitarias.

1) mujer 18 años, chalazión en parpado inferior ojo izquierdo. Tratada con medios físicos (calor seco local) y ungüento oftálmico en combinación con Tobramicina (0.3%) más Dexametasona (0.1%), para aplicarse en la piel tres veces al día, 20 días. Al cabo del tratamiento refiere ojo izquierdo enrojecido, con sensación de cuerpo extraño y congestión conjuntival. Presenta una presión intraocular de 30 mm Hg en ojo izquierdo y de 18 mm Hg en el derecho. Sin cambios papilares, al fondo de ojo.

Mabel Valsecia Farmacología

Farmacovigilancia: HIPERTENSIÓN OCULAR ASOCIADA AL USO DE GCC TOPICOS

Gerometta, Rosana M; De Vecchi, Hugo P; Valsecia, Mabel. XIII Reunión Internacional Durg-La, XV Reunión Anual Gapurmed y III Reunión Gapur-Jóvenes. La Plata, 2-5 octubre de 2006 [Resumen]

2) Varón de 24 años con blefaritis escamosa en ambos párpados. Se indica Valerato de Betametasona en crema, cinco veces al día, 30 días. Se presenta con bordes palpebrales edematizados, enrojecidos, descamados. Refiere prurito en esa región, además de intenso enrojecimiento en ambos ojos, con congestión conjuntival. A la tonometría se constata, 31 mm Hg en ojo derecho y 27 mm Hg en el izquierdo. Sin cambios en la oftalmoscopia.

3) Varón de 35 años intenso prurito periocular, frente y mejillas. Diagnóstico: dermatitis atópica. Tratado con cremas con Betametasona y con Hidrocortisona. Luego de 40 días de tratamiento, sufre enrojecimiento de ambos ojos, congestión conjuntival y a la tonometría se observa 28mm Hg en ojo derecho y 26 mm Hg en ojo izquierdo. No refiere antecedentes de hipertensión ocular



4) Mujer de 19 años con dermatitis de contacto ante un nuevo maquillaje, en ambos párpados. Indican crema con Betametasona 6 veces al día, 25 días. Intenso enrojecimiento en ambos ojos. A la tonometría se detecta en ambos ojos 27 mm Hg, hipertensión ocular

Mabel Valsecia Farmacología

Efectos adversos neuropsiquiátricos por corticoides inhalados (Butletí Groc)

- La Agencia británica del medicamento (MHRA) ha alertado del riesgo de efectos adversos neuropsiquiátricos en pacientes tratados con corticoides inhalados e intranasales (Drug Saf Update 2010;4:4).

Corticoides por vía inhalada o intranasal pueden producir, además de los efectos sistémicos conocidos, hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión y agresividad (sobre todo en niños).

- En 2008 en Francia, vieron 95 notificaciones en las que se describen 136 efectos adversos neuropsiquiátricos por corticoides en niños y adolescentes, 15 de los cuales se consideraron graves (Rev Prescrire 2008;28(301):830).

Mabel Valsecia Farmacología