

ESTEROIDES II (CONTINUACIÓN)

ANTIINFLAMATORIOS

Para explicar el mecanismo por el cual los esteroides actúan en procesos agudos como el Asma o el Estatus Asmático, no se puede hablar de un mecanismo de tipo genómico en donde hay una transcripción, formación de RNA mensajero, formación de enzimas encargadas de alterar la respuesta. Si no, se habla de un mecanismo de retroalimentación del eje Hipotálamo–Hipófisis–Adrenal que es mediado por membranas plasmáticas y cambios iónicos, es decir: llega al receptor, se une y produce cambios en la membrana celular en forma rápida (al igual que lo hacen los anestésicos locales.

EFFECTOS DE CORTICOESTEROIDES SOBRE ORGANOS Y TEJIDOS

Metabolismo de Carbohidratos:

–Los esteroides aumentan la desintegración de proteínas, hay neoglucogenesis, las proteínas se desintegran a nivel periférico y viajan hasta llegar al sitio de síntesis de la glucosa formándose esta a través de A.A. que provienen de la desintegración de las proteínas.

–Estimula la neogluconeogenesis hepática, a través del glucogeno que es el precursor de la glucosa, esta formación de la glucosa es mayor cuando hay mayor sustrato del esteroide, mayor transcripción de las enzimas y por tanto hay mayor formación de glucosa. Estos dos mecanismos son importantes para la explicación de la aparición de hiperglicemia.

–Disminuye la utilización tisular de glucosa y con esto aumenta la desintegración de proteínas y se activa la lipólisis. Todo esto conduce al incremento de la glicemia y de la insulina que se comporta como diabetes y además precipita hiperglicemia en aquellos predispuestos.

Metabolismo de los Lípidos:

–En caso de hipercortisismo, ósea aumento de cortisol, ACTH y glucocorticoesteroides que se ejemplifica por medio de un síndrome de Cushing y lo contrario lo observaríamos en la enfermedad de Addison y al utilizar inhibidores de los glucocorticoides, en este caso se produce hipocortisonismo. Esta redistribución de la grasa corporal que se observa en el hipercortisonismo no es uniforme, se acumula grasa en la parte posterior del cuello (giba de búfalo) y en la cara (cara de luna llena).

–También el metabolismo de los lípidos tiene una acción permisiva de la lipólisis, una acción en adipositos por efecto de otros compuestos, lo que quiere decir que los esteroides necesitan de hormonas coadyudantes, neuropeptidos y sustancia P, que trae como consecuencia un aumento de los ácidos grasos.

Equilibrio de electrolitos y agua (Aldosterona):

–Por medio de estimular la hipófisis se estimula la corteza suprarrenal para la producción de mineralocorticoides (Aldosterona) que trae como consecuencia un intercambio renal de Na/K e H en el túbulo proximal y colector que se traduce como un aumento de la reabsorción de Na, aumenta la excreción de K e H, esto trae como consecuencia un hiperaldosteronismo con retención de Na y agua que produce edema, hay un aumento del LEC que produce una expansión o edema. También va a haber normo o hipernatremia, hipopotasemia y alcalosis por la eliminación de H.

–Acontecimientos como el aumento del LEC y retención de Na y agua originan una HTA. Por otro lado hay

una participación permisiva sobre la función tubular y conservación de la misma, por lo que son mecanismos que están trabajando continuamente.

–Al haber síndrome de Addison hay incapacidad para excretar el agua libre porque la Arginina–Vasopresina se encuentra aumentada.

Acciones sobre el Metabolismo del Calcio:

–En el caso del intestino interfiere con su captación a este nivel, que produce una salida de Ca del organismo es decir, sigue su vía de excreción normal por el riñón y se origina un aumento de la excreción que causa una alcalosis hipocalemica.

Acciones sobre el Sistema Cardiovascular:

–Con una síntesis de mineralocorticoides aumentada se origina una HTA que viene dada por la disminución de la excreción renal de Na. Además este aumento de glucocorticoides provoca un aumento de la reactividad vascular y de la concentración de sustancias vasoconstrictoras haciendo los vasos más sensibles a dichas sustancias vasoconstrictoras (norepinefrina) lo que aumenta el tono vascular. Esto se presenta como un síndrome de Cushing en pacientes tratados con glucocorticoides, aunque toda esta serie de cambios también se ve con la ACTH que tiene poco o un ningún uso terapéutico porque no es muy selectiva. Entonces en Cushing observamos HTA y resistencia al Na, en el caso de hiposuprarenalismo (Addison) se ve hipotensión y disminuye la respuesta presora.

–También a nivel cardiovascular se han determinado cambios ateroscleróticos que contribuyen con la HTA y un daño cardiovascular.

Músculo estriado:

–Ocurre una acción permisiva para el funcionamiento normal del músculo estriado, hay insuficiencia suprarrenal que trae como consecuencia debilidad y fatiga, a veces es tan exagerado que produce miopatías que lleva a la suspensión del tratamiento. El exceso de glucocorticoides ya sea exógeno o por catabolismo proteico es decir, endógeno: produce hipercortisismo que se manifiesta con una disminución de la masa muscular y eso es lo que va a llevar a la miopatía esteroidea, por una emancipación de los lípidos que se traduce también en debilidad y fatiga.

Acciones sobre el SNC:

–Se producen acciones indirectas como conservación de la presión arterial, niveles de glucosa y concentraciones de electrolitos; pero cuando se excede traen consecuencias a nivel del SNC.

–También se producen acciones directas, que ya no son por mecanismos de conservación como en diferentes sistemas, sino por medio de su afinidad a nivel de receptores esteroideos centrales que origina un estado de ánimo cambiado y conducta de excitabilidad. En el caso de Addison se observa lo contrario: apatía, depresión y en algunas oportunidades irritabilidad y psicosis, pero estas últimas están más relacionadas con un aumento de glucocorticoides.

Sangre:

–Sobre la sangre tienden a aumentar la Hb y el Hematocrito: se produce policitemia, con una marcada disminución de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos. Esta disminución es más característica de la enfermedad de Addison pero hay que considerar la importancia del tejido linfoide y los linfocitos aumentados, pero esto es cuadro típico de libro. Hay aumento de neutrófilos y de tejido linfático, este último solo en

presencia de una patología maligna como lo es la enfermedad de Paget.

Acciones Inmunosupresoras:

–Ocurren reacciones inmunitarias donde los glucocorticoides actúan inhibiendo la síntesis de citocinas, encontrándose aumentadas el interferón alfa, el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos, la IL-1, IL-2, IL-3, IL-6 y FNT alfa. Hay que relacionar la reacción inmunológica con los glucocorticoides, esto se logra por medio de retroalimentación negativa ejercida por la IL-1 que actúa a nivel del hipotálamo estimulando la liberación de la hormona ACTH.

Acciones Antiinflamatorias:

–Son consecuencia de la disminución de factores vasoactivos, quimiotacticos y disminución de enzimas proteolíticas o lipolíticas así como disminución de la permeabilidad vascular capilar, todo esto favorece el efecto antiinflamatorio de lo glucocorticoides para que sea más rápido.

–En la inflamación crónica actúan citocinas como la IL-1, IL-2, IL-3, Interferón, TNF alfa.

CLASIFICACION DE LOS FÁRMACOS: ESTEROIDES

Según sus efectos metabólicos:

–Glucocorticoides: acción sobre el metabolismo de carbohidratos, pueden ser naturales como el Cortisol o sintéticos (ver cuadro)

–Mineralocorticoides: tienen como prototipo natural a la Aldosterona y como sintético Espironolactona y Amiloride.

Según su duración de acción:

–Corta: entre 8 y 12 horas.

–Intermedia: entre 13 y 36 horas.

–Larga: entre 36 y 72 horas.

Farmacocinética:

–Buena absorción por vía oral, tienen efecto rápido por vía IV y uno prolongado cuando es por vía IM.

–Presenta una unión a proteínas plasmáticas en un 90% como una proteína de unión a glucocorticoides y a la albúmina, que es la unión mas fuerte.

–Poseen un metabolismo hepático que se lleva acabo por medio de esterificación, glucuronoconjugaciones y reducciones. La mayoría no forman compuestos activos, que da como consecuencia compuestos más polares y fácilmente eliminados por la vía renal.

Uso continuo de dosis suprafisiológicas de corticoesteroides:

–La administración IV de Dexametasona no tiene como consecuencia la supresión del eje Hipotalamico–Hipófisis–Suprarrenal.

- Aumenta la susceptibilidad a infecciones.
- Riesgo de ulcera péptica: actúan inhibiendo la Lipocortina que es una enzima que inhibe la Fosfolipasa A que se ubica en el paso inicial de la formación de prostaglandinas, tiene entonces acción antiinflamatoria mas fuerte pero menos selectiva; por disminución de prostaglandinas protectoras de la mucosa.
- Miopatía esteroidea.
- Osteoporosis: se presenta en un 30-40% en mujeres con susceptibilidad menopausica y disminución del metabolismo del Ca. El mecanismo es disminución de osteoblastos y osteoclastos.
- Osteonecrosis aséptica.
- Cataratas supracapsulares (dependiente de dosis y duración de tto)
- Cambios conductuales.
- Retraso del crecimiento.
- Alteraciones en el equilibrio hidroelectrolítico.

NOTA: La miopatía esteroidea y la osteoporosis ameritan suspensión del tratamiento

Efectos adversos:

- Son dados por uso continuo, por suspensión del tratamiento agravamiento de enfermedades preexistentes.

Usos:

- Hay que establecer un balance riesgo-beneficio; estar claro sobre la situación clínica, riesgos, mejoría del cuadro, dosis por ensayo y error, revalorización periódica de la dosis para minimizar la aparición de insuficiencia o supresión del eje Hipotalámico-Hipofisiario-Adrenal.
- Carece de riesgos con dosis únicas.
- Poca toxicidad en tto breves, aumenta con la dosis y duración del tratamiento.
- Alivian sintomatología, pero no curan enfermedades.
- La suspensión repentina del tratamiento lleva a riesgos de insuficiencia suprarrenal.

Inhibidores de los Glucocorticoides:

- Aminoglutetina: actúa inhibiendo la P-450 SCC (transforma el colesterol en Pregnenolona) con disminución de la producción de hormonas esteroideas. Bloquea también la P-450 11B por medio de aromatasas, que trae como consecuencia que se utilicen en Carcinoma de mamas porque no son selectivas para Andrógenos - Estrógenos.
- Trilostano: Inhibe la 3B-Hidroxiesteroide deshidrogenasa, disminuye la síntesis de cortisol y de aldosterona. Se usan en enfermedades donde existe aumento de cortisol y aldosterona como en el síndrome de Cushing. Tienen riesgo de Insuficiencia suprarrenal relacionado con la disminución de la actividad del eje.

–Ketoconazol: antimicótico que a altas dosis inhibe la esteroidogenesis del sistema suprarrenal y del sistema gonadal. En dosis altas inhibe la P-450 17 alfa y a dosis mucho mayores la P-450 SCC. Se usa en tto de Cushing con Insuficiencia suprarrenal, no suprime el eje.

Uso terapéutico no endocrino de los Glucocorticoides:

- LES.
- Trastornos Reumáticos.
- Artritis Reumatoidea.
- Osteoartritis.
- Vasculitis.
- Sd. Nefrótico.
- Enf. Alérgicas (anafilaxia previamente tratada con Adrenalina).
- Rinitis (con tto supervisado y bien estudiado).
- Asma bronquial.
- Infecciones.
- Afecciones oculares.
- Dermatosis inflamatoria severa (eritematosas con un cuadro clínico bien exagerado).