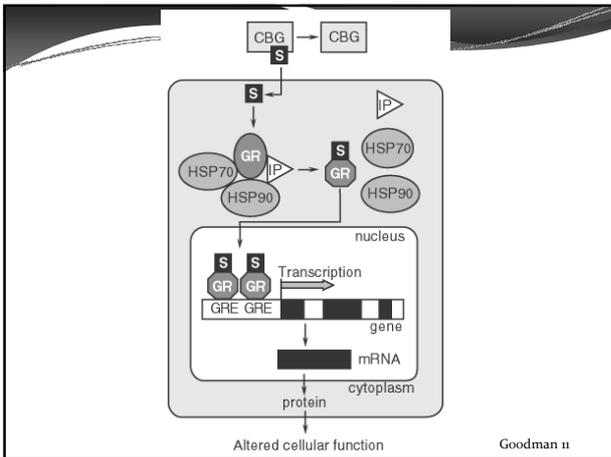


REGULACION DE LA SECRECION DE MINERALOCORTICOIDES

- La secreción de aldosterona no depende de la ACTH
- El mayor estímulo para la secreción de aldosterona es la angiotensina II, y por tanto de todos aquellos factores que estimulen la secreción de renina.
- Depleción de sodio y agua, reducción en la presión de perfusión renal, actividad adrenérgica, prostaglandinas, sobrecarga de potasio, algunas drogas (metoclopramida).

MECANISMO DE ACCION DE LOS GC

- Los GC actúan a través de su unión a receptores para GC (GR) citoplasmáticos que permanecen inactivos.
- Ingresan a la célula por difusión pasiva e interactúan con su receptor.
- La interacción GC-GR produce un cambio conformacional en el receptor y el complejo se trasloca al núcleo celular.
- En el núcleo el complejo interactúa con genes específicos modulando la transcripción de proteínas.
- Las secuencias de ADN donde actúa el complejo GC-GR se denominan *glucocorticoid responsive elements* o GRE's.
- Los efectos de los GC son ejercidos por un incremento o una disminución de la síntesis proteica final.



ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LOS CORTICOSTEROIDES

- Tienen efectos extensos y numerosos sobre todos los órganos y sistemas, afectan profundamente el metabolismo hidrocarbonado, proteico y lipídico.
- Se agrupan según sus potencias relativas en cuanto a la retención de sodio y agua, sus efectos sobre el metabolismo hidrocarbonado, y su potencia antiinflamatoria.
- **Mineralocorticoides:** Mayor efecto sobre la retención de sodio y agua, la pérdida de potasio e hidrogeniones.
- **Glucocorticoides:** Mayor efecto sobre el metabolismo, mayor potencia antiinflamatoria.

CORTICOIDE	POTENCIA ANTIINFLAMATORIA	RETENCION DE SODIO Y AGUA	EQUIVALENCIA ORAL EN MG	DURACION DE ACCION
Cortisol	1	1	20	Corta (t½ 8-12 hs)
Cortisona	0,8	0,8	25	Corta (t½ 8-12 hs)
Prednisona	4	0,8	5	Intermedia (t½ 12-36 hs)
Prednisolona	4	0,8	5	Intermedia (t½ 12-36 hs)
Metilprednisolona	5	0,5	4	Intermedia (t½ 12-36 hs)
Triamcinolona	5	0	4	Intermedia (t½ 12-36 hs)
Betametasona	30	0	0,6	Larga (t½ 36-72 hs)
Dexametasona	30	0	0,5	Larga (t½ 36-72 hs)
Aldosterona	0	300	*	*
Desoxicorticosterona	0	20	*	*
Fludrocortisona	10	125		Intermedia (t½ 12-36 hs)

ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LOS CORTICOSTEROIDES

EFFECTOS SOBRE EL METABOLISMO HIDROCARBONADO Y PROTEICO

- Estimulan la gluconeogénesis hepática a partir de los aminoácidos y el glicerol.
- Reducen la captación de glucosa en los tejidos.
- Aumentan indirectamente la secreción de insulina.
- Estimulan el catabolismo proteico para la provisión de aminoácidos para la gluconeogénesis (equilibrio nitrogenado negativo)
- **Resultado:** Hiperglucemia (diabetes metacorticoidea).

ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LOS CORTICOSTEROIDES

EFFECTOS SOBRE EL METABOLISMO LIPÍDICO

- Tienen un efecto permisivo sobre la acción lipolítica de otras hormonas como las catecolaminas, pero no tienen actividad lipolítica en sí mismos.
- La lipólisis aporta ácidos grasos libres y glicerol para la gluconeogénesis hepática.
- Producen una redistribución característica del tejido adiposo en el organismo, concentrándose de manera centripeta (dorso, cara, cuello, abdomen, etc.)

ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LOS CORTICOSTEROIDES

EFFECTOS SOBRE EL EQUILIBRIO HIDROELECTROLÍTICO

- Efecto propio de los mineralocorticoides.
- Los GC ejercen efectos sobre el metabolismo hidroelectrolítico de manera diversa, según el compuesto.
- Retención de Na⁺ y agua y pérdida de K⁺ e H⁺, principalmente renal.
- **Hiperaldosteronismo:** Expansión de volumen, hipertensión arterial, natremia normal o ligeramente elevada (mecanismos de escape), hipopotasemia y alcalosis metabólica.
- Los GC aumentan el FG, el FSR y el aclaramiento de agua libre.
- Reducen la absorción de Ca⁺⁺ a nivel intestinal y aumentan su excreción renal. (Balance negativo de Ca⁺⁺)

ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LOS CORTICOSTEROIDES

EFFECTOS SOBRE EL APARATO CARDIOVASCULAR

- Los efectos más importantes derivan de la actividad mineralocorticoidea.
- La aldosterona también estimula el remodelado cardíaco y vascular (fibrosis).
- A nivel vascular, los GC facilitan la acción de sustancias vasoconstrictoras (catecolaminas, angiotensina, etc.)
- Inhiben la óxido nítrico sintetasa, puede tener algún papel en situaciones de shock

ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LOS CORTICOSTEROIDES

EFFECTOS SOBRE EL MÚSCULO ESQUELÉTICO Y EL HUESO

- El exceso de GC provoca pérdida de masa muscular y debilidad (miopatía esteroidea o metacorticoidea)
- En el hueso, aumentan el catabolismo de la matriz ósea, inhiben la actividad osteoblástica y estimulan a los osteoclastos por hiperparatiroidismo secundario

EFFECTOS SOBRE EL TEJIDO CONECTIVO

- Inhiben el depósito de colágeno.
- Disminuyen la rapidez de los procesos de granulación y cicatrización de heridas.

ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LOS CORTICOSTEROIDES

EFFECTOS SOBRE EL SISTEMA ENDOCRINO

- Retraso del crecimiento en niños (bloquean estímulos de liberación de la GH, inhiben cartílagos de crecimiento)
- Inhiben la liberación de hormonas hipofisarias en respuesta a sus estímulos hipotalámicos (TSH, gonadotropinas)
- Reducen la formación de T₃ a partir de T₄

EFFECTOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- No son bien conocidos, pero la carencia o el exceso de cortisol originan cuadros psiconeurológicos varios, desde la euforia hasta la psicosis.

ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LOS CORTICOSTEROIDES

EFFECTOS SOBRE LA HEMATOPOYESIS

- Aumentan los glóbulos rojos circulantes y las células madre eritroides.
- Disminuyen el número de linfocitos, basófilos, eosinófilos y monocitos circulantes.
- Producen un aumento del número de neutrófilos circulantes por prolongación de su vida media, aumento de su salida desde la médula y por disminución de moléculas de adhesión al endotelio.

ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LOS CORTICOSTEROIDES

EFFECTOS SOBRE EL SISTEMA INMUNE Y LA INFLAMACION

- Los efectos sobre el sistema inmune son muy complejos
- Tienen mas efecto sobre la inmunidad celular que sobre la inmunidad humoral. A dosis bajas no afectan la producción de anticuerpos, los títulos de anticuerpos circulantes ni la unión antígeno - anticuerpo.
- Son antiinflamatorios e inmunosupresores (a dosis altas)
- Dosis inmunosupresión: Prednisona 1 mg/kg

ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LOS CORTICOSTEROIDES

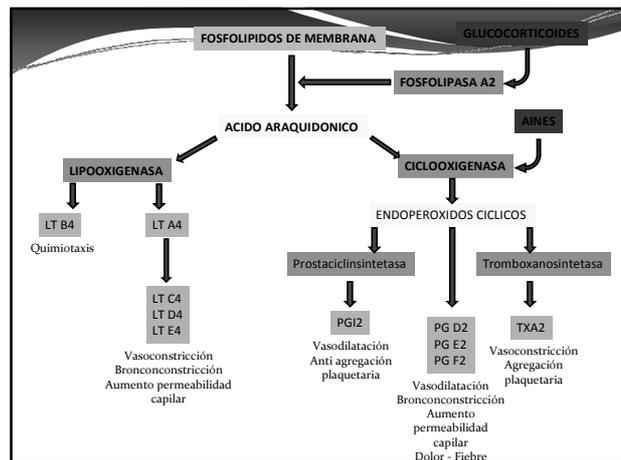
EFFECTOS SOBRE EL SISTEMA INMUNE Y LA INFLAMACION

- Linfocitopenia a expensas de los linfocitos T, por redistribución. Inhiben también la activación de los linfocitos T. Acción sobre tumores linfoides.
- Los linfocitos B son relativamente resistentes a la acción de los corticoides a dosis bajas.
- Inhiben la entrada de neutrófilos al foco inflamatorio por el bloqueo de la expresión de moléculas de adhesión al endotelio (neutrofilia).
- Bloquean parcialmente la función de los neutrófilos (liberación de enzimas lisosómicas, radicales libres, etc.).

ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LOS CORTICOSTEROIDES

EFFECTOS SOBRE EL SISTEMA INMUNE Y LA INFLAMACION

- Evitan la diferenciación de los macrófagos e inhiben la producción de monocitos en la médula ósea.
- Inhiben la expresión de antígenos de histocompatibilidad clase II.
- Bloquean la síntesis de numerosas citocinas inflamatorias, eicosanoides, óxido nítrico sintetasa inducible, etc. etc.
- Reducen el recuento de eosinófilos y basófilos en sangre. Inhiben la liberación de histamina y leucotrienos, inhiben la degranulación de los mastocitos.
- Inhiben la actividad de la fosfolipasa A₂, reduciendo la expresión de ciclooxigenasa 2, mientras que la ciclooxigenasa 1 se ve poco afectada.



CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

- El cortisol se absorbe bien por vía oral. Metabolismo de primer paso variable.
- Existen preparados para ser administrados por cualquier vía (parenteral, oral, tópica, etc.).
- Los corticoides circulan unidos a proteínas, el 15% a la albumina, y el 75-80% a transcortina (o CBG). Los corticoides sintéticos se unen menos.
- La vida media del cortisol es de unos 90 minutos, pero su semivida biológica es mucho mayor.
- Los corticoides sintéticos tienen una biodisponibilidad mayor que el cortisol.
- Todos se metabolizan en hígado a compuestos hidrosolubles y se excretan por riñón.

Corticoide	Biodisp. (%)	V1/2 (min)	Semivida biológica (hs)	Unión a prots (%)	Vía de administración
Cortisol	30 a 90	90	8 a 12	90	Oral, inyectable, tópico
Prednisona	80	200	18 a 36	70 a 90	Oral
Prednisolona	80	200	18 a 36	70 a 90	Oral
Metilprednisolona	80 a 99	200	18 a 36	75	Oral, inyectable, tópico
Triamcinolona		200	18 a 36	80	Oral, inyectable, tópico
Dexametasona	90	300	36 a 54	70 a 80	Oral, inyectable, tópico

REACCIONES ADVERSAS

- Supresión del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal.
- Síndrome de Cushing exógeno.
- Retención de Na⁺ y agua, hipertensión arterial, edemas, alcalosis hipopotasémica e hiperclorémica.
- Diabetes metacorticoidea. Empeoramiento del control glucémico en diabéticos.
- Miopatía esteroidea: Debilidad y atrofia de músculos de las cinturas y las extremidades.
- Osteoporosis, fracturas.
- Retraso del crecimiento en niños.
- Susceptibilidad a las infecciones. Reactivación de infecciones latentes.

REACCIONES ADVERSAS

- Úlcera gastroduodenal. Hemorragia digestiva. Perforación.
- Disminución de la libido. Amenorrea.
- Mala cicatrización de heridas.
- Catarata subcapsular posterior.
- Nerviosismo, insomnio. Distimias. Depresión. Euforia. Psicosis maniaco depresiva. Esquizofrenia. Tendencia al suicidio.
- Complicaciones tromboembólicas.

CONTRAINDICACIONES

- Absolutas: Infecciones micóticas no tratadas.
- Relativas: Infecciones sistémicas activas, TBC pulmonar latente o activa, ICC, HTA, DBT, úlcera péptica, herpes simple, zoster, glaucoma, psicosis, hipertiroidismo.

USOS TERAPEUTICOS

- Insuficiencia suprarrenal aguda y crónica
- Hiperplasia suprarrenal congénita (déficit en alguna enzima que interviene en la síntesis de GC)
- Enfermedades alérgicas: Edema angioneurotico, asma, picaduras, urticaria, dermatitis de contacto, fiebre del heno, anafilaxia?
- Colagenopatías, enfermedades autoinmunes: AR, LES, DM/PM, vasculitis, etc., etc.
- Enfs. hematológicas: Anemia hemolítica autoinmune, PTI, LLA, linfomas, MM, etc.
- Enfs. gastrointestinales: Colitis ulcerosa, hepatitis autoinmune, hepatitis crónica activa.
- Enfs. neurológicas: Traumatismo raquimedular, esclerosis múltiple, edema cerebral vasogénico asociado a tumores o MTS.
- Enfs. respiratorias: Asma, sarcoidosis, prevención del distres respiratorio del recién nacido.
- Enfs. renales: Síndrome nefrótico.
- Enfs. dermatológicas: Psoriasis, pénfigo, dermatitis seborreica, micosis fungoide, dermatitis atópica.
- Enfs. oculares: Exoftalmia maligna, uveítis aguda, coroiditis, neuritis óptica.
- Muchos mas...

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE GC

- Una única dosis, incluso elevada, esta prácticamente libre de RAM.
- Para cualquier paciente y cualquier enfermedad, la dosis efectiva es empirica y debe ser reevaluada periódicamente. Se debe indicar la menor dosis efectiva.
- Utilizar preferentemente la vía tópica a la sistémica, y los preparados de acción corta a los de acción prolongada.
- En el tratamiento de una enfermedad potencialmente letal, se debe comenzar con dosis elevadas, para luego ir las disminuyendo.
- El riesgo de supresión del eje H-H-A es menor cuanto menor es la dosis y el tiempo de tratamiento, y cuando se administran en una única dosis por la mañana, respetando el ritmo circadiano.
- Se debe considerar el retiro gradual de la terapia si: el tratamiento duro mas de tres semanas (independientemente de la dosis), o si recibió el equivalente a mas de 40 mg/día de prednisona (independientemente de la duración), o si recibió pulsos recientes y repetidos de GC o si estuvo tratado en forma prolongada con GC en el ultimo año o si tiene otra causa de supresión adrenal.
- La reducción debe ser lenta, a lo largo de semanas (2,5 mg prednisona cada 2 semanas).
- Si durante la reducción sobreviene una situación aguda (infección, cirugía, etc.), se deberán vigilar los signos de hipocorticalismo y aumentar de nuevo temporalmente las dosis de corticoide.

MUCHAS GRACIAS...