



Fisiopatología y efecto sistémico de los corticosteroides

Consideraciones generales

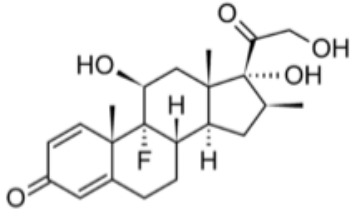


Índice

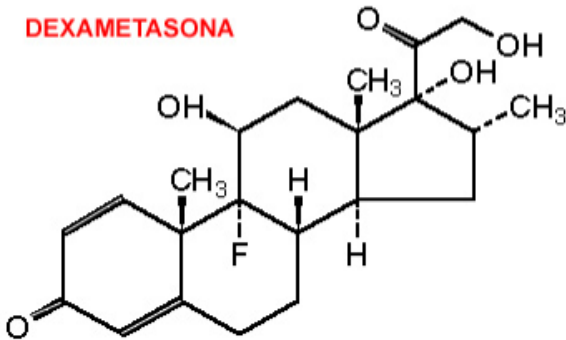
1. Introducción
2. Acción de los corticosteroides a nivel celular
3. Efecto de los corticosteroides a nivel sistémico
4. Consideraciones generales
5. Referencias bibliográficas

”

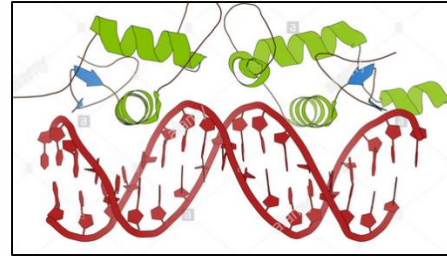
Betametasona



DEXAMETASONA



Corticosteroides: Acercamiento inicial




1. Sintéticos
2. Potencia
3. Vida media larga
4. Sin efecto mineralocorticoide
5. Metilación de carbono 16

Glucocorticoides o corticosteroides: Dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, fludrocortisona, prednisolona.



Mecanismo de acción



El primer paso es la unión de proteínas citoplasmáticas específicas. Las proteínas receptoras del citoplasma tienen afinidad por los esteroides.

El complejo esteroide-proteína migra hacia el núcleo celular donde se liga a un segundo receptor proteico; provoca síntesis de proteínas transcribiendo ADN a ARNm.

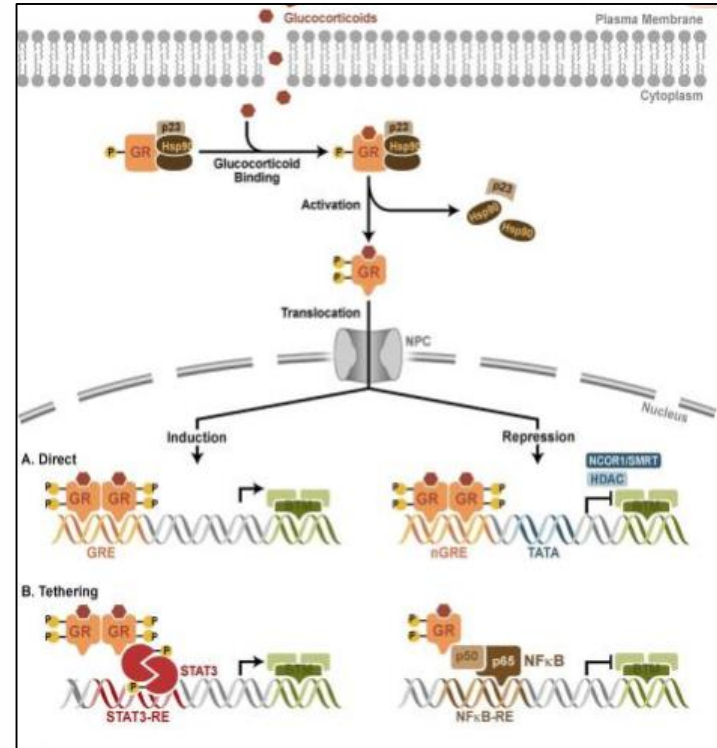
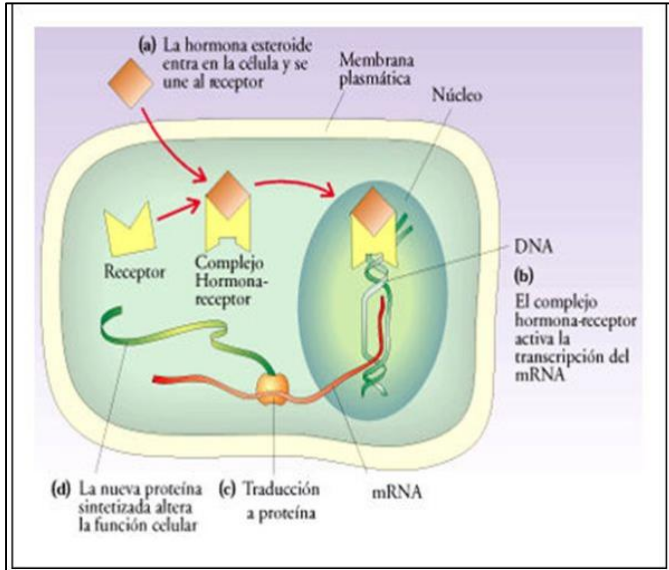
El complejo glucocorticoide receptor se une a sitios específicos de ADN y origina transcripción de moléculas de ARNm para la síntesis de proteínas específicas, por ejemplo, proteínas surfactantes B y C, que tienen importante participación en el desarrollo y la función pulmonar.

Los glucocorticoides endógenos regulan componentes del surfactante como proteína B y C que junto con los fosfolípidos son indispensables para disminuir la tensión superficial en el alvéolo pulmonar. En general, los corticoesteroides actúan incrementando la secreción de surfactante pulmonar en el neumocito tipo II.

Su alta liposolubilidad le permite un paso rápido a través de la membrana celular. Esto facilita que el corticoesteroide interactúe con receptores en el ámbito nuclear. La unión al receptor induce reacciones de desmetilación, con lo que se incrementa la duplicación y transcripción del ADN.

El resultado final es una actividad de síntesis proteica aumentada en el neumocito II, con elevación en la producción de fosfatidilglicerol, fosfatidilcolina y de las proteínas SP-A y SP-B.

Mecanismo de acción a nivel celular





1.

Efecto de los corticoides sobre los diferentes sistemas

Equilibrio riesgo v/s beneficio




EFFECTOS FISIOLÓGICOS U HORMONALES

Se desarrollan, en general, a lo largo de tratamientos prolongados

- 1) Efectos metabólicos:
 - a) *Glúcidos:* Producen hiperglucemia e hiperinsulinemia, como consecuencia de un aumento de la resistencia tisular a la insulina y a una sobreproducción de glucosa.
 - b) *Lípidos:* Incrementan las tasas de lipoproteínas (VLDL, LDL, HDL) y de triglicéridos, como consecuencia de un aumento de la síntesis hepática y a una reducción de su eliminación.
 - c) *Proteínas:* Los corticosteroides desarrollan un efecto catabólico indiscriminado, que afecta a la piel, los tendones, los músculos y los huesos.
 - d) *Minerales:* Afectan al metabolismo óseo, al inhibir la absorción intestinal de calcio, reducir la reabsorción tubular renal de este elemento y suprimir la función osteoblástica, especialmente sobre hueso trabecular.
- 2) Efectos orgánicos:
 - a) *Masa corporal:* La combinación del conjunto de los anteriores efectos metabólicos es capaz de provocar una alteración de la proporción entre tejido muscular estriado y tejido adiposo, a favor de este último, que tiende a acumularse sobre las vísceras y especialmente en abdomen.
 - b) *Riñón:* Los corticosteroides suprimen la actividad de la hormona antidiurética, aumentando la filtración glomerular y otros efectos directos sobre los túbulos renales, todo lo cual conduce a un incremento de la eliminación de agua con la orina. Los corticosteroides con acción **mineralcorticoide** marcada provocan retención de sodio, pero facilitan la eliminación de potasio.
 - c) *Eje Hipotalámico-Hipofisario-Adrenal:* Provocan un efecto supresor a nivel central sobre la gonadotropina y las gonadotropinas (FSH y LH), que es capaz de inducir anovulación e irregularidades menstruales en las mujeres, y oligospermia en los hombres. También puede afectar a la secreción de somatotropina (GH), lo que pueden conducir a retrasos en el crecimiento en niños. La administración exógena de corticosteroides tiende a suprimir, a través de un mecanismo de retroalimentación (*biofeedback*), la liberación de corticotropina (ACTH) y, con ello, la producción endógena (adrenal) de corticosteroides.



Efectos **adversos** de los corticoides antenatales




A nivel del SNC se ha descrito una reducción significativa del perímetro cefálico dado por una disminución del tamaño cerebral. Este efecto tóxico puede ser directo o indirecto al interferir en la función de factores de crecimiento y mecanismos protectores en contra de la hipoxia e hipoglicemia.

El efecto degenerativo neuronal es dosis dependiente, donde múltiples dosis de corticoide prenatal causan alteración de la migración neuronal durante el desarrollo cerebral. Este efecto deletéreo también se evidencia en el desarrollo de los vasos cerebrales en respuesta al CO₂. Clínicamente se ha traducido en un mayor riesgo de parálisis cerebral.



Efectos **adversos** de los corticoides antenatales



A nivel inmunológico altera la función leucocitaria interfiriendo en la quimiotaxis, alteración en la funcionalidad de inmunoglobulinas, por tanto mayor riesgo de sepsis.

La literatura actual no recomienda el uso de cursos repetidos de corticoide prenatal dado los riesgos a corto y largo plazo.



Efectos **beneficiosos** de los corticoides antenatales

Reducción de hasta un 40% en la mortalidad neonatal precoz.

Reducción de la persistencia del ductus arterioso.


Mejor balance hidroelectrolítico, menor incidencia de hiperkalemia.

Reducción del riesgo de desarrollar enterocolitis necrotizante.

Reducción del riesgo de hemorragia intraventricular.

Reducción del riesgo de necesidad de asistencia ventilatoria mecánica.

No hubo efectos beneficiosos obvios en: **enfermedad pulmonar crónica** (CR promedio 0,86; IC del 95%: 0,42 a 1,79; participantes = 818; estudios = 6; $\text{Tau}^2 = 0,38$; $I^2 = 65\%$); **peso promedio al nacer** (g) (DM -18,47; IC del 95%: -40,83 a 3,90; participantes = 6182; estudios = 16; calidad moderada); **muerte en la infancia** (CR 0,68; IC del 95%: 0,36 a 1,27; participantes = 1010; estudios = 4); **retraso del neurodesarrollo en la infancia** (CR 0,64; IC del 95%: 0,14 a 2,98; participantes = 82; estudios = 1); o **muerte en la edad adulta** (CR 1,00; IC del 95%: 0,56 a 1,81; participantes = 988; estudios = 1).





Efecto de los corticoides antenatales

Sobre el sistema respiratorio

Una sola dosis de corticoesteroide es capaz de incrementar la secreción de surfactante pulmonar incluso siete días después de su administración. También puede favorecer el desarrollo estructural pulmonar mediante mayor producción de elastina y colágena, y el adelgazamiento de tabiques alveolares para facilitar el intercambio de gases.

La influencia farmacológica y bioquímica de los corticoesteroides antenatales se manifiesta por una mayor elasticidad y manejo de mayores volúmenes pulmonares, como resultado de la mayor producción de surfactante.

A nivel pulmonar, el exceso de corticoide prenatal altera la alveolización (disminución en el número de alvéolos), lo cual alteraría el intercambio gaseoso, asociándose un incremento en la incidencia de displasia bronco pulmonar.



Mecanismo de acción

El complejo glucocorticoide receptor se une a sitios específicos de ADN y origina transcripción de moléculas de ARNm para la síntesis de proteínas específicas, por ejemplo, proteínas surfactantes B y C, que tienen importante participación en el desarrollo y la función pulmonar.

Los glucocorticoides endógenos regulan componentes del surfactante como proteína B y C que junto con los fosfolípidos son indispensables para disminuir la tensión superficial en el alvéolo pulmonar. En general, los corticoesteroides actúan incrementando la secreción de surfactante pulmonar en el neumocito tipo II.

Su alta liposolubilidad le permite un paso rápido a través de la membrana celular. Esto facilita que el corticoesteroide interactúe con receptores en el ámbito nuclear. La unión al receptor induce reacciones de desmetilación, con lo que se incrementa la duplicación y transcripción del ADN.

El resultado final es una actividad de síntesis proteica aumentada en el neumocito II, con elevación en la producción de fosfatidilglicerol, fosfatidilcolina y de las proteínas SP-A y SP-B.



Efecto de los corticoides antenatales

A nivel esplácnico

Se ha especulado la posibilidad de un efecto protector de los glucocorticoides administrados prenatalmente. Sin embargo, no ha podido demostrarse más que una tendencia no significativa. Ni la toma trófica ni el ritmo de incremento de la toma o la edad de inicio del aporte enteral se asocian al riesgo de ECN.

Otros factores predisponentes propuestos son la administración de soluciones hiperosmolares irritantes, ya sean fármacos, contrastes o fórmulas. Asimismo, existen diferentes situaciones clínicas relacionadas con la aparición de ECN, con la isquemia como denominador común, entre ellas, la asfixia perinatal, persistencia de ductus arterioso, apneas, hipotensión, fallo cardíaco, canalización de arteria umbilical, policitemia o exposición a cocaína.



Efecto de los corticoides antenatales

Sobre el sistema inmune

Los glucocorticoides reducen de manera notoria las manifestaciones de la inflamación, lo cual se debe a sus profundos efectos sobre la concentración, distribución y función de los leucocitos periféricos, y a aquellos sobre la supresión de las citokinas y quimokinas inflamatorias, así como sobre otros mediadores de la inflamación. Cualquiera que sea su causa, la inflamación se caracteriza por la extravasación de leucocitos e infiltración de los tejidos afectados.

Estos sucesos tienen la mediación de una serie compleja de interacciones de moléculas de adhesión de leucocitos con moléculas sobre las superficies endoteliales, que son inhibidas por los glucocorticoides. Así se produce una disminución de la acumulación de neutrófilos en los focos inflamatorios, inhibiendo su salida desde el plasma.

En la serie blanca, después de una sola dosis de un glucocorticoide de acción breve, la concentración de neutrófilos en la circulación aumenta, mientras que las de linfocitos (celulas T y B), monocitos, eosinófilos y basófilos disminuyen. El aumento de los neutrófilos se debe a su mayor paso desde la medula ósea hacia la sangre y por la migración disminuida desde los vasos sanguíneos, lo que lleva a una disminución del número de celulas en el sitio de inflamación.



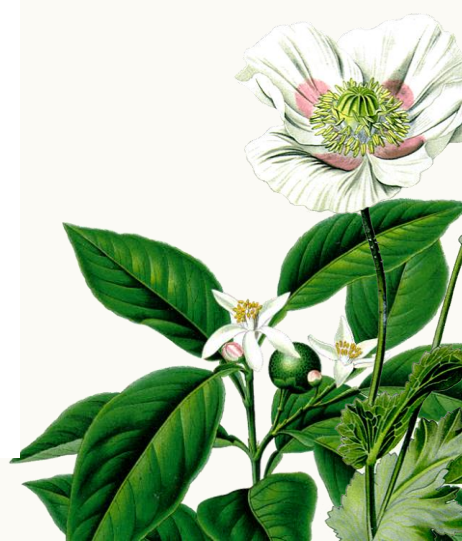
Inhibición de síntesis de citoquinas, inhiben la síntesis de macrófagos, monocitos, linfocitos, células endoteliales

Tabla 2

Relación causa-efecto provocada por los GC sobre la síntesis de factores proinflamatorios.

Causa	Efecto
Inhiben síntesis	Disminuyen
IL-1, IF g	Moléculas adhesión endoteliales Reclutamiento celular
IL3, IL5, GM-CSF	Migración de eosinófilos y basófilos Activación de eosinófilos Sobrevida de eosinófilos Hematopoyesis eosinófilos y basófilos Liberación de mediadores de eosinófilos y basófilos Citotoxicidad
IL-2	Respuesta linfocitaria
IL-4, IL-13	VCAM-1 endotelial Quimiotaxis de eosinófilos, basófilos y linfocitos
Quemoquinas: RANTES, IL-8, MCP-1, MCP-3, MCP-4, eotaxina	Quimiotaxis
Enzimas: Colagenasa, Elastasa, Activador plasminógeno Óxido nítrico sintetasa inducible Ciclooxigenasa inducible (COX2) Fosfolipasa A2 inducible	Inflamación Remodelación

Moléculas de adhesión leucocitaria



En términos económicos

CLOXACILINA 500mg - FA - G - C50	\$	100
CLOXACILINA 500mg - FA - G - C50	\$	522
DEXAMETASONA 4mg 1ml AA - B - C100 - CL	\$	226
DIAZEPAM 10mg 2ml AA - B - C100 -CL-BO	\$	204

CIDOTEN RAPILENTO (MERCK SHARP & D)

PRESENTACIONES

F.Amp. x 5ml	14,990.00
Jer. Prell. x 2ml	12,516.00
Vial x 3ml	12,612.00



Referencias bibliográficas

1. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3.
1. Murguía-de Sierra, María Teresa. (2015). Esteroides en Neonatología: entusiasmo, uso, abuso y desuso: ¿Dónde está el justo medio?. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 62(5), 313-318.
1. Alegría Palazón, Ximena (2006). Corticoides prenatales: Beneficios y riesgos asociados a su uso indiscriminado. *Revista de Obstetricia y Ginecología Hospital Dr. Luis Tisné Brousse*. Vol 1 (1):69-71.
1. Jares, Edgardo. Pignataro, Omar. (2003). Mecanismos moleculares de acción de los corticoides. *Archivos de alergia e inmunología clínica AAIC*. Vol 33 (1).