

REVISIONES

Repercusión de los corticoides sobre el crecimiento de los niños asmáticos. I. Efectos farmacológicos generales

J. M. ALMARAZ ROMO y M. E. GARRIDO BELLIDO

INTRODUCCIÓN

El tratamiento con corticoides es aceptado universalmente como un elemento útil para la terapéutica del asma bronquial grave.

En la última década se ha producido una verdadera revolución en la consideración patogénica del asma, de forma que se insiste vehementemente en el carácter inflamatorio del asma crónico. Con ello, el papel terapéutico de los medicamentos antiinflamatorios se ha visto considerablemente reevaluado.

El fundamento del tratamiento esteroideo es, en gran parte, la experiencia clínica. El mecanismo por el que resulta beneficioso en el asma no se conoce por completo. Probablemente, los corticoides actúan sobre varios componentes de la respuesta inflamatoria.

Todos los preparados de corticoides ejercen efectos farmacológicos análogos a los de los compuestos naturales, sintetizados en la corteza suprarrenal. Las modificaciones introducidas en su estructura molecular afectan a ciertas propiedades farmacocinéticas pero, en mayor o menor medida, estos preparados conservan propiedades glucocorticoides y mineralocorticoides similares a las de la Hidrocortisona.

Los corticoides ejercen esta acción sobre todas las células del organismo y como, tanto los efectos beneficiosos como perjudiciales, constituyen manifestaciones de esa acción, deberán sopesarse las ventajas de aquellos sobre éstos a la hora de indicar su utilización.

La progresiva complejidad de la terapéutica esteroidea del asma infantil nos ha movido a revisar su papel terapéutico en esta patología.

FARMACOCINÉTICA

1. Estructura química

Las hormonas esteroideas poseen como núcleo fundamental el ciclopentano-perhidrofenantreno, de 17 átomos de carbono; con la adición de dos grupos metilo en C10 y C13 se tiene el núcleo del esteroano y con la adición de un grupo etilo en C17 el núcleo del pregnano de 21 átomos de carbono. La cortisona es un derivado del pregnano. La cortisona es biológicamente inactiva, pero «in vivo» es transformada rápidamente en cortisol.

La biosíntesis de las hormonas esteroideas de la corteza suprarrenal parte del colesterol, que procede de la sangre (colesterol circulante), pero que también puede

ser sintetizado por la misma corteza a través de la vía del acetato. (1-4).

2. *Absorción*

Los corticoides se absorben bien por vía oral, con la excepción de la aldosterona y desoxicorticosterona. La absorción está condicionada por su grado de liposolubilidad. Administrados tópicamente, en concentraciones elevadas, pueden absorberse en cantidad suficiente para ocasionar efectos generalizados. Lo mismo sucede cuando se administran por vía rectal.

La rapidez de absorción por vía intramuscular depende de la solubilidad del preparado. Las sales insolubles (acetatos) se absorben lentamente y son de efectos prolongados. Lo contrario sucede con las solubles, tales como fosfatos o succinatos. La administración de sales solubles por vía intravenosa da lugar a una respuesta clínica rápida, alcanzándose concentraciones elevadas en los líquidos corporales (1, 3-6).

3. *Distribución*

Los corticoides se distribuyen ampliamente en el organismo y circulan ligados en un 80 % a una globulina (transcortina), que tiene gran afinidad pero poca capacidad de fijación, y en un 10 % a la albúmina que tiene poca afinidad pero gran capacidad de fijación. Sólo la forma libre del corticosteroide, que supone un 5 %, es activa farmacológicamente y sólo en esta forma se metaboliza.

Cuando la concentración plasmática de corticosteroides aumenta se eleva tanto la fracción ligada a la albúmina como la fracción libre sin que apenas se modifique la parte ligada a globulinas.

Los glucocorticoides sintéticos tienen menos afinidad para las proteínas plasmáticas que los fisiológicos (fijación de un

70 %), su mayor potencia podría explicarse en parte por este hecho y en parte por su más lenta biotransformación (1, 2, 5, 6).

4. *Biotransformación*

Los esteroides adrenales se metabolizan a nivel del hígado. El cortisol, por reducción a nivel del doble enlace entre C4 y C5, se transforma en dihidrocortisol. Posteriormente el grupo cetónico en posición 3 sufre un proceso de reducción, dando así lugar a la formación de tetrahidrocortisol, que finalmente se conjuga con ácido glucurónico y en menor proporción con sulfúrico. Los derivados tetrahidro, al ser posteriormente reducidos en posición 20, dan lugar a cortol y cortolona.

La pérdida de la cadena lateral en posición 17 tiene lugar en pequeña proporción. En esta forma se originan 17-cetosteroides-lloxygenados, desprovistos de actividad corticosteroide, pero dotados de una débil actividad androgénica y pirogénica en algunos casos. La cortisona se transforma en cortisol y finalmente sufre los cambios ya citados.

Los procesos de reducción y conjugación son también los responsables de la biotransformación de los mineralocorticoides.

Los glucocorticoides sintéticos son metabolizados en forma similar a los naturales, aunque más lentamente y con pequeñas diferencias individuales, dependientes del radical químico introducido en su molécula; por lo que su vida media es más prolongada (1, 3, 4).

5. *Eliminación*

La eliminación tiene lugar por la orina. En ella aparecen los productos de biotransformación en proporciones variables. La concentración de cortisol libre en orina

es muy baja, debido a que se absorbe con facilidad en el túbulo renal (1).

6. *Vida media plasmática y biológica*

El cortisol tiene una vida media plasmática (tiempo necesario para que su nivel plasmático disminuya hasta el 50 % de la concentración inicial) de 90 minutos. Sin embargo sus efectos biológicos (por ejemplo el efecto antiinflamatorio) tienen una duración de 8 a 10 horas.

Teniendo en cuenta la vida media biológica, los esteroides se han clasificado en tres grupos:

1. Corta duración: Cortisol y Cortisona.
2. Duración intermedia: Prednisona, Prednisolona, Metilprednisolona.
3. Duración prolongada: Parametasona, Betametasona, Dexametasona (1, 2).

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS GENERALES

1. *Equilibrio hidroelectrolítico*

Los esteroides con actividad mineralocorticoide incrementan la reabsorción renal de sodio, aniones y agua a nivel del túbulo distal y túbulo colector. La eliminación renal de potasio e hidrogeniones aumenta. Estos efectos no se limitan al riñón, aparecen también a nivel de las glándulas sudoríparas y digestivas. Como consecuencia de estas acciones, los mineralocorticoides dan lugar a hipernatremia, acompañada de alcalosis hipokaliémica, retención de líquidos, aumento del volumen sanguíneo y pueden favorecer la aparición de hipertensión, edemas y, en casos extremos, insuficiencia cardíaca.

Los glucocorticoides además, son capaces de estimular directamente el miocardio e incrementar la sensibilidad del músculo

TABLA I. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE LOS CORTICOSTEROIDES*

Esteroides	Actividad antiinflamatoria	Dosis diaria equivalente (mg)	Actividad para retener Na y agua	Vida media (horas) plasmática	biológica
<i>Acción breve</i>					
cortisol (hidrocortisona)	1	50-100	1	1,5	8-12
cortisona	0,8	50-100	0,8	0,5	8-12
<i>Acción intermedia</i>					
prednisona	3,5	20-30	0,8	> 3,5	18-36
prednisolona	4	20-30	0,8	> 3,5	18-36
metilprednisolona	5	20-30	0	> 3,5	18-36
trancinolona	5	20-30	0	> 3,5	18-36
<i>Acción prolongada</i>					
parametasona	10	4-6	0	> 5	36-54
betametasona	25	0,6-3	0	> 5	36-54
dexametasona	30	0,75-3	0	> 5	36-54

* Como elemento de referencia se ha tomado el cortisol, cuya actividad se considera igual a 1. (modificada de Lorenzo Velázquez) (1).

liso vascular a las catecolaminas, probablemente por bloqueo del sistema de captación extraneuronal de aminas (1, 2).

2 Efecto antiinflamatorio

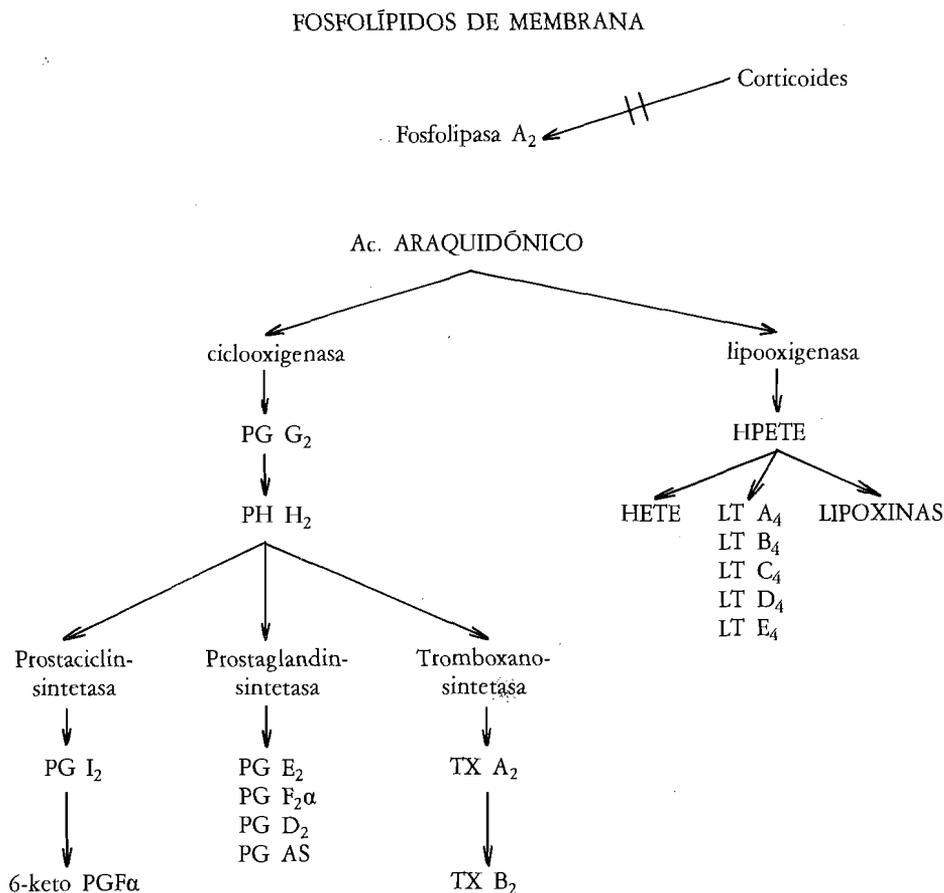
Es inespecífico por cuanto es independiente de la causa desencadenante y depende directamente de la concentración local de la hormona.

La razón fundamental del uso clínico de los glucocorticoides estriba en su efecto antiinflamatorio. Su administración inhibe la vasodilatación, el incremento de la per-

meabilidad vascular, la exudación y la proliferación celular que aparecen en los procesos inflamatorios, independientemente de que el agente desencadenante sea de tipo físico, químico o infeccioso (1, 3).

El efecto antiinflamatorio está ligado a una interferencia con el metabolismo del ácido araquidónico, del que derivan los mediadores más importantes de la reacción inflamatoria: las prostaglandinas, por vía de la ciclo-oxigenasa, y los leucotrienos, por la vía de la lipo-oxigenasa. (2, 7) (Tabla II).

TABLA II. SÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS Y LEUCOTRIENOS



A diferencia de los antiinflamatorios no esteroideos que actúan inhibiendo la ciclo-oxigenasa, los glucocorticoides no poseen ningún efecto directo sobre el metabolismo del ácido araquidónico sino que actúan reduciendo su disponibilidad, ya que inhiben una fosfolipasa A₂, responsable de la liberación del ácido araquidónico por los fosfolípidos de la membrana celular (8-10).

3. Efectos metabólicos

3.a *Metabolismo de los hidratos de carbono.* Los glucocorticoides estimulan la glucogenogénesis, favorecen la acumulación de glucógeno en el hígado y disminuyen el aprovechamiento periférico de la glucosa. Todo esto favorece la aparición de hiperglucemia, glucosuria y disminuye la sensibilidad a la insulina y antidiabéticos orales (1).

3.b *Metabolismo de las grasas.* En dosis altas y continuas los corticoides alteran la distribución de las grasas en el organismo, determinando la típica obesidad del Síndrome de Cushing, con obesidad en tronco y con miembros delgados (obesidad tipo Falstaff).

Aunque los esteroides adrenales favorecen la movilización de los ácidos grasos, el efecto hiperglucemiante que normalmente inducen, estimula la liberación de insulina y ello a su vez estimula la lipogénesis. Teniendo en cuenta este hecho, el balance entre lipólisis y lipogénesis dependería, en último término, del balance insulina-cortisol. (1, 2).

3.c *Metabolismo proteico.* Los corticosteroides incrementan el catabolismo proteico (acción antianabólica) y disminuyen la utilización periférica de los aminoácidos incrementándose la concentración de los mismos en sangre. Los aminoácidos son aprovechados por el hígado en el proceso gluconeogénico. Esto da lugar a un

balance nitrogenado negativo con un incremento de la excreción de nitrógeno urinario. (1).

4. Acción antialérgica

Los glucocorticoides no modifican la síntesis de histamina ni evitan la reacción antígeno-anticuerpo. Se piensa que su efecto antialérgico es secundario o la supresión inespecífica de la respuesta inflamatoria consecutiva a la reacción antígeno-anticuerpo (1). A dosis masivas ejercen un efecto beneficioso en el shock endotóxico, cuando se administran en los 2-3 primeros días de su aparición (2).

5. Efecto inmunodepresor

La interferencia de los glucocorticoides con la respuesta inmune se puede definir genéricamente como de tipo inhibitorio y sus efectos varían según la especie, la dosis y el estado del sujeto. (Tabla III). Se manifiesta en varias de las etapas de la respuesta inmune (2). Actúan de modo preferente sobre la inmunidad celular dependiente de las células T, fundamentalmente sobre las T supresoras. Su acción se manifiesta en forma de lisis o de inhibición del metabolismo de los linfocitos T sensibles.

Los linfocitos B son más resistentes a la acción de los glucocorticoides, por lo que a dosis normales no alteran la producción de anticuerpos, sin embargo pueden interferir en la fagocitosis del antígeno (2).

Por tanto el tratamiento corticoideo, debido al efecto de éstos sobre la respuesta inmune, favorece la aparición de infecciones oportunistas como la candidiasis (11, 12).

6. Elementos formes de la sangre

Los glucocorticoides dan lugar a disminución o desaparición de eosinófilos y de linfocitos y a un incremento de los hemátis y los neutrófilos (1).

TABLA III. EFECTO DE LOS GLUCOCORTICOIDES SOBRE EL SISTEMA INMUNITARIO

Linfocitos circulantes	↓ ↓ ↓
Linfocitos B	↓ ↓
Linfocitos T	↓ ↓ ↓
Linfocitos T «helper»	↓ ↓
Linfocitos T «supresor»	↓ ↓ ↓
Reacciones de hipersensibilidad retardada	↓ ↓ ↓
Inmunoglobulinas circulantes	↓
Respuesta anticuerpos específicos (primaria)	↓
Respuesta anticuerpos específicos (memoria)	=
Reacción Antígeno-Anticuerpo	=
Número macrófagos	↓ ↓
Movilidad macrófagos	↓ ↓
Función macrófagos	↓ ↓
Flogosis inmuno-mediada	↓ ↓ ↓

7. Sistema músculo-esquelético

Administrados en dosis elevadas pueden ocasionar debilidad muscular, debido a la pérdida de potasio y a su acción antianabólica. Además reducen la absorción de calcio y facilitan su eliminación y la de fosfatos. La reducción de la absorción de calcio parece debida al antagonismo de los corticoides y la vitamina D.

La administración continuada de glucocorticoides retrasa la consolidación de las fracturas, en parte como consecuencia de su efecto sobre el metabolismo del calcio y en parte debido a sus acciones antianabólicas (1, 2, 13) (Tabla IV).

8. Piel y tejido conjuntivo

Los glucocorticoides en dosis elevadas y tratamiento continuado producen atrofia de la piel y dan lugar a aparición de estrías rojo-purpúreas en el abdomen, muslos, senos, etc. El número de fibras colágenas se reduce y disminuye la proliferación de fibroblastos. La velocidad de cicatrización de las heridas también disminuye (1, 4).

9. Sistema nervioso central

Tanto los cuadros de hipo como hiper-corticalismo cursan con un porcentaje alto de alteraciones psicológicas.

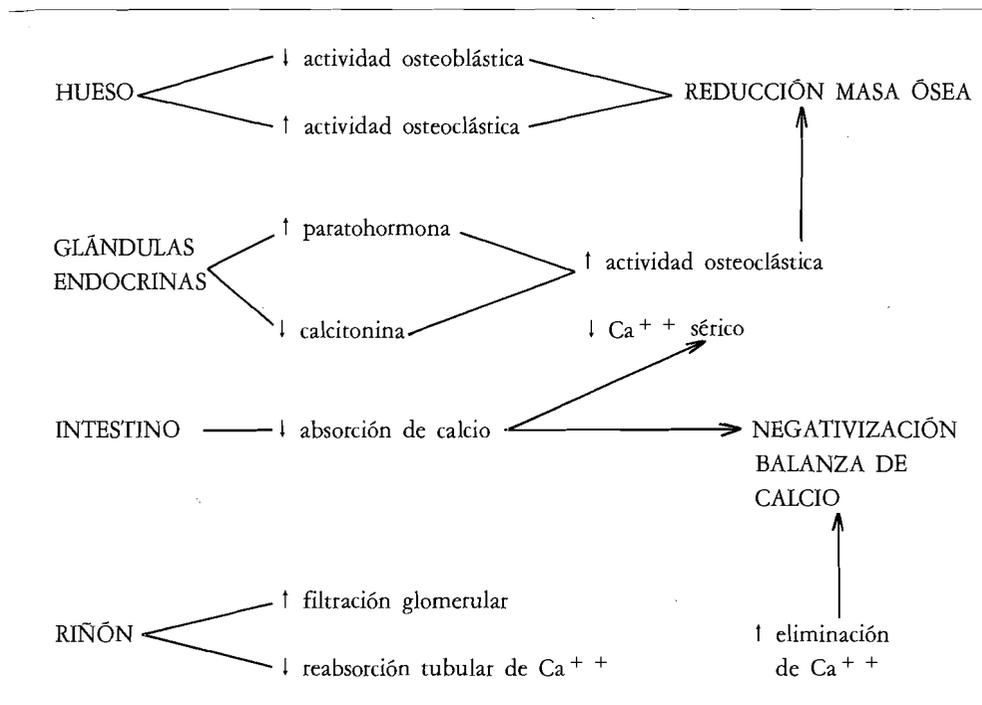
La administración de glucocorticoides produce con frecuencia sensaciones eufóricas y mejorías de humor, no siempre explicables por la mejoría de los síntomas. También se pueden observar síntomas depresivos o esquizoides.

Los glucocorticoides reducen el edema cerebral, por su efecto antiinflamatorio (2). Por otra parte, aumentan la actividad motora y del apetito. En algunos casos, los glucocorticoides pueden facilitar la aparición de convulsiones (1, 12).

10. Aparato digestivo

Los glucocorticoides aumentan la producción de ácido clorhídrico y pepsina y reducen la barrera protectora de moco a nivel de la mucosa gástrica. Cuando se utilizan terapéuticamente existe el riesgo de provocar úlcera gástrica (1, 12).

TABLA IV. EFECTOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES SOBRE EL METABOLISMO DEL CALCIO Y EL HUESO



BIBLIOGRAFIA

- LORENZO VELÁZQUEZ, A.: *Farmacología y su proyección a la clínica*. Fuenlabrada (Madrid) Ed. Oteo, 15 edición. 1987; 725-730.
- FLÓREZ, J.; ARMIJO, J. A.; MEDIAVILLA, A.: *Farmacología humana*. Pamplona. EUNSA. 2 edición. 1983; 529-536.
- PICKUP, M. E.: *Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone*. Clin. Pharmacokin 1979; 4: 111-128.
- URIBE, M.; GO, V. L. W.: *Corticosteroid pharmacokinetics in liver disease*. Clin pharmacokin 1979; 4: 233-240.
- ALTOZANO, J. G.; PINILLA, B.; LÁZARO, S.; PEREDA, C.; MERINO, J.; ORTEGA, A.: *Corticoides*. Jano. 1988; (n.º 811): 67-80.
- SLANWHITE, W. R. (Jr.); SANDBERG, A. A.: *Transcortin: A corticosteroid binding protein of plasma*. J. Clin. Invest. 1959; 38: 384.
- DOUGHERTY, T. F.; STEVENS, W.; SCHNEEBELI, G. L.: *Functional and morphological alterations produced in target cell by anti-inflammatory steroids*. Rec. Progr. Horm. Res. 1973; 29: 287-328.
- FLOWER, R.: *Glucocorticoids, phospholipase A2 and inflammation*. TIPS. 1981; 186.
- DI ROSA, M.: *Mechanism of anti-inflammatory actions of glucocorticoids*. En: Parnham, M. J.; Bruinvelsj (ed.) Discoveries in pharmacology. vol. 2: Haemodynamics, hormones and inflammation. N. Y. Elsevier 1984; 500.

10. CLAMAN, H. N.: *Glucocorticosteroids I: Anti-inflammatory mechanism*. Hosp. Pract. 1983; 18: 123.
11. CUPPS, T. R.; FAUCI, A. S.: *Corticosteroid mediated immunoregulation in man*. Immunol Rev. 1982; 65: 133
12. BAXTER, J. D.; FORSHAM, P. H.: *Tissue effects of glucocorticosteroids*. Am. J. Med. 1972; 53: 573-589.
13. ARONOW, L.: *The glucocorticoid receptor of muscle fibroblast*. Federation proc. 1978; 37: 162-166.
14. SAARNI, M.: *The effect of certain anti-inflammatory steroids on collagen synthesis in vitro*. Biochem pharmacol 1977; 26: 1961-1966.

Petición de Separatas:

Dra. M.^a EMMA GARRIDO BELLIDO
Canalejas, 161, 2.^o A
37008 SALAMANCA