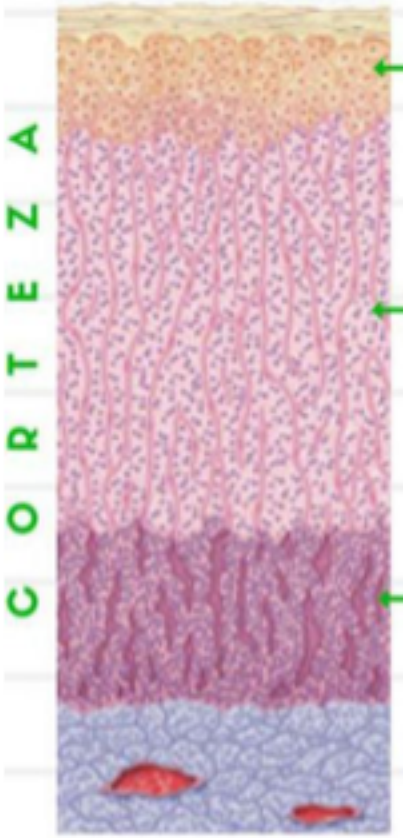
FARMACOLOGÍA DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

Glándula SUPRARRENAL



Cápsula

- Zona Glomerular → Mineralocorticoides (ej. aldosterona)
- Zona Fascicular → Corticoesteroides (ej. cortisona, corticosterona, cortisol)
- Zona Reticular → Andrógenos (ej. dehidroepiandrosterona)
- Médula Adrenal → Catecolaminas (Adrenalina/noradrenalina)

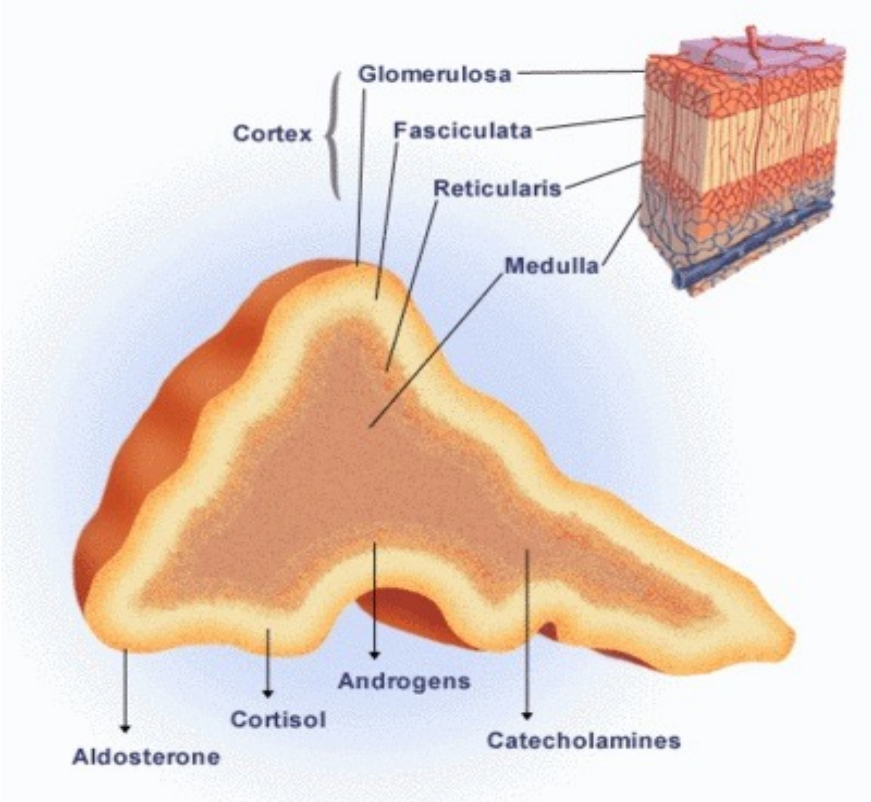
¡RECUERDA!

- Mineralocorticoides → SAL
- Corticoesteroides → AZÚCAR
- Andrógenos → SEXO

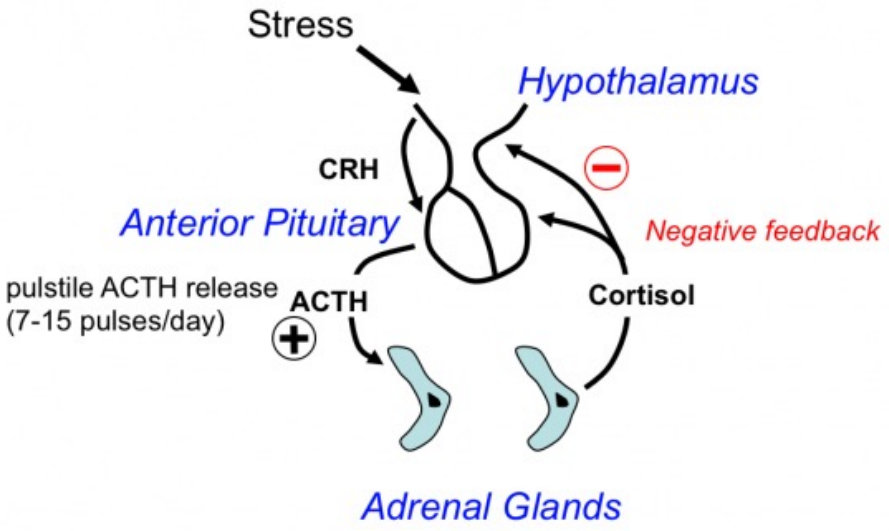
BULLETS By

@ medicina.enarm.zamna

CORTICOSTEROIDES

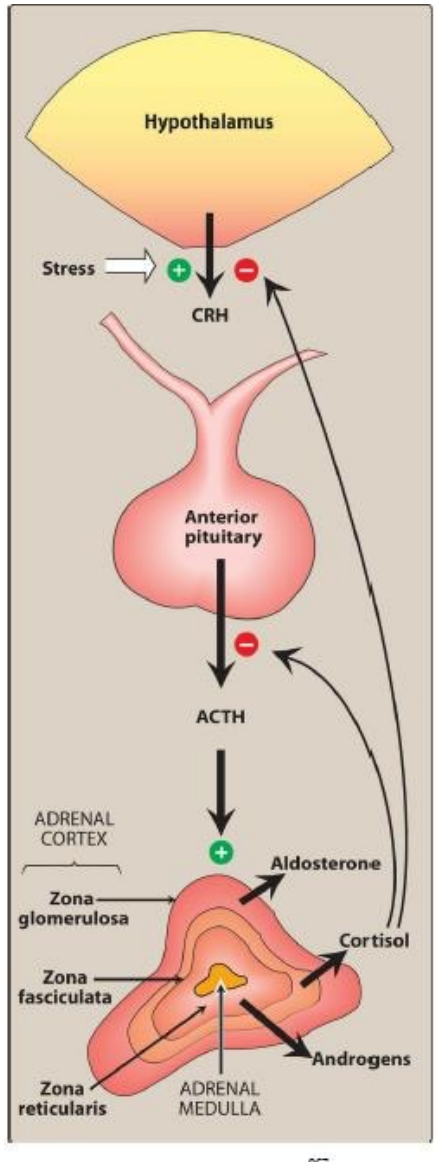


- Glucocorticoides (***cortisol***) : metabolismo intermedio y función inmunitaria
- Mineralocorticoides (***Aldosterona***): Autorretención de sal
- Actividad androgénica o estrogénica (***Dehidroepiandrosterona***):



Glucocorticoides naturales: ***cortisol***

- Síntesis a partir del colesterol
- En el adulto se secretan 10 a 20 mg de cortisol al día
- El cortisol se libera en un patrón diurno circadiano
- los niveles más altos liberados en la mañana (pico alrededor de las 8 AM), con su nivel más bajo entre la medianoche y las 4 AM
- La liberación de cortisol está regulada por el eje HPS.
- La liberación de cortisol también aumenta considerablemente con el estrés (por lo que el **cortisol se conoce con frecuencia como la "*hormona del estrés*").**



Glucocorticoides naturales: *cortisol*

- En el plasma unión a las proteínas (CBG) 90%
- CBG se incrementa en embarazo e hipertiroidismo y disminuye en hipotiroidismo y déficit protéicos
- Semivida 60 a 90 min
- La semivida se incrementa con el estrés, hipotiroidismo o hepatopatías
- La mayor parte se degrada en el hígado por adición de átomos de O2 e H y procesos de conjugación con ac glucorónico hasta generar compuestos inactivos e hidrosolubles.
- El 20 % se convierte en cortsiona en el riñón y otros tejidos antes de llegar al hígado
- Excreción urinaria

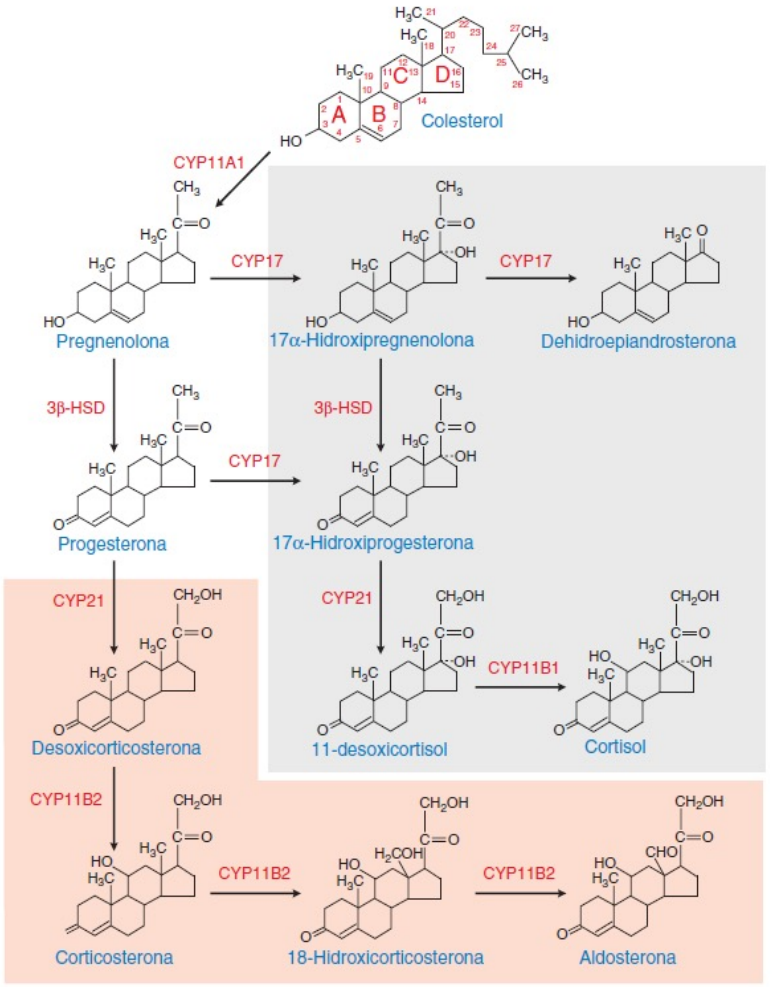
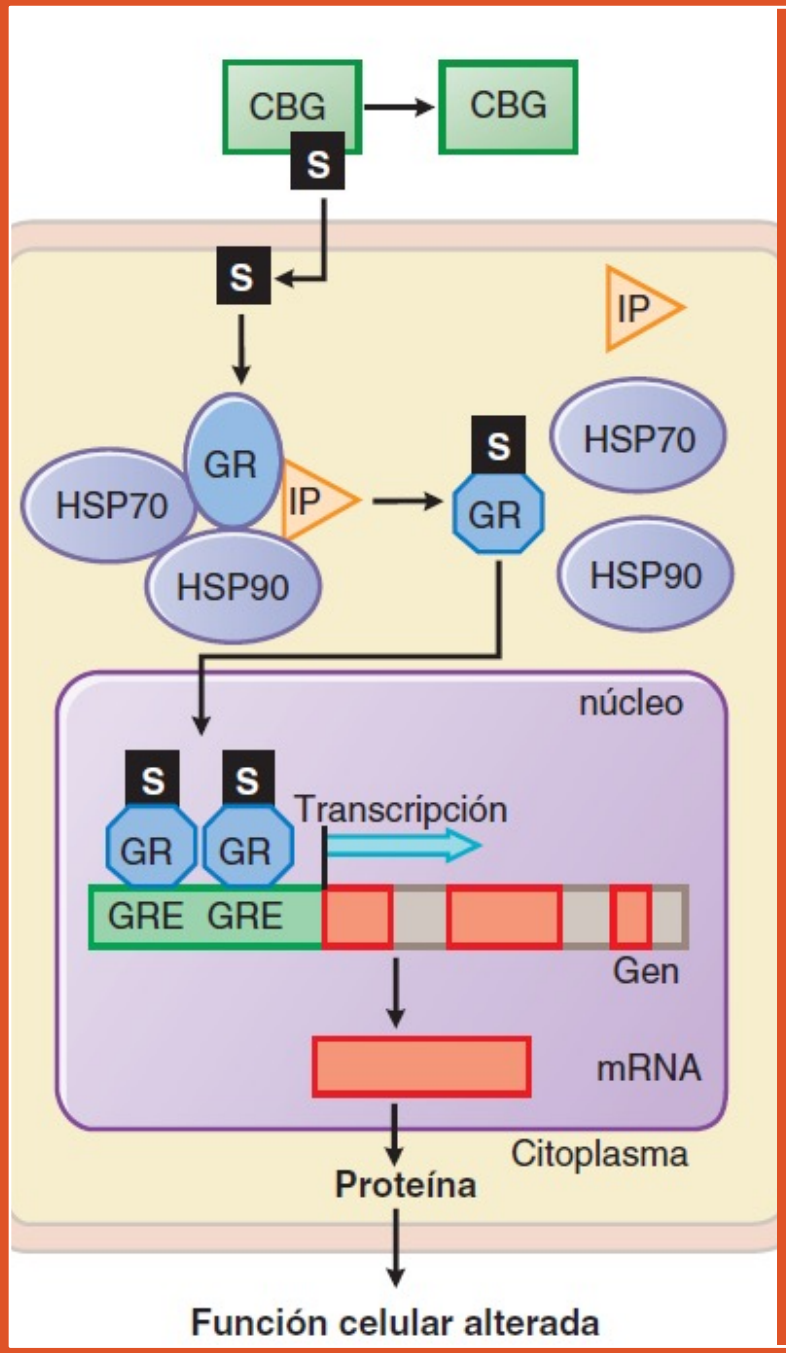


Figura 42-3. *Vías de la biosíntesis de corticoesteroides.* El cuadro incluye las vías esteroidógenas utilizadas en la biosíntesis de los corticoesteroides, junto con las estructuras de los productos intermedios y los finales. Se señalan en color naranja las vías que son peculiares de la zona glomerular, en tanto que las que aparecen en la zona interna, la fasciculada y la reticular se presentan



Glucocorticoides naturales: cortisol (hidrocortisona)

Los corticoides se ligan a receptores protéicos en tejidos efectores

El complejo receptor-ligando, se transporta al núcleo donde interactua con el DNA y las proteínas nucleares..se une a los GRE (elementos de receptor de glucocorticoides)

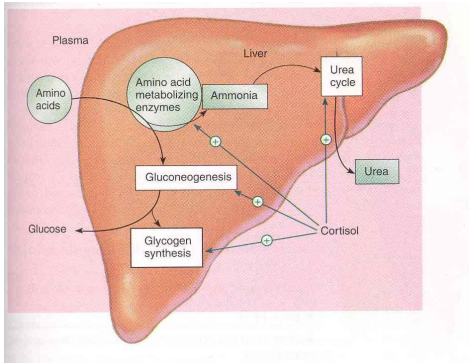
La interacción de receptors con GRE se facilita o inhibe por acción de proteínas correguladoras

Regulan la expression genética y cambian la concentración y disposición de proeteínas sintetizadas por estos tejidos

Los glucocorticoids regulan entre 10 y 20% de los genes expresados en una célula

Otros mecanismos de acción:... mediada por receptores de membrana....efectos más rápidos

Glucocorticoides naturales: *cortisol*

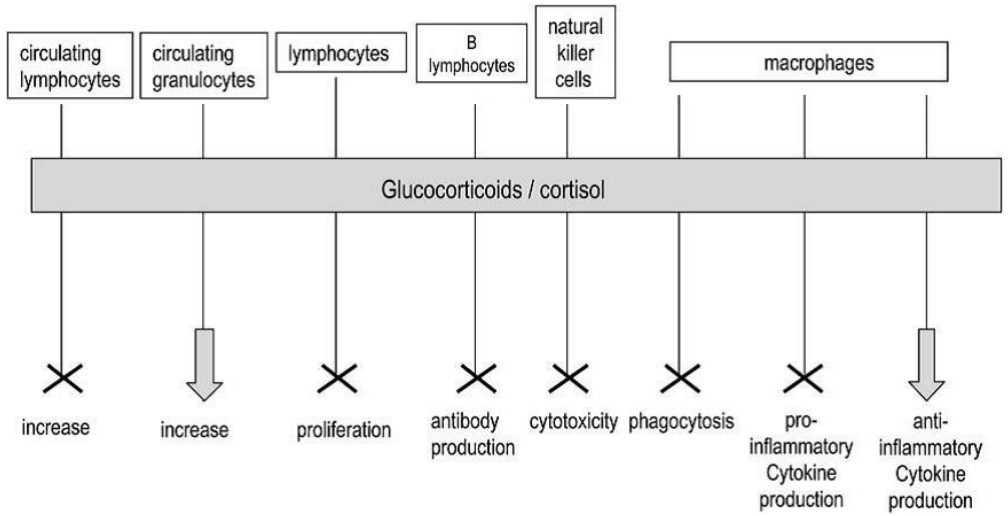


- **EFECTOS METABÓLICOS**
- Aumento de la gluconeogénesis
- Reducen la absorción y utilización de glucosa por parte de los tejidos periféricos
- Aumentar la degradación de las proteínas
- Activa la lipólisis
- ***Metabolismo lipídico:***
- **redistribución dramática de la grasa corporal**.

Resultados clínicos:

- **atrofia del tejido linfoide**
- **disminución de la masa muscular**
- **adelgazamiento de la piel**
- **hiperglucemia, empeoramiento de la diabetes**
- **aumento de la grasa en la parte posterior del cuello (joroba de búfalo)**
- **aumento de la grasa facial (cara de luna)**
- **pérdida de grasa en las extremidades del cuerpo**

Glucocorticoides naturales: cortisol



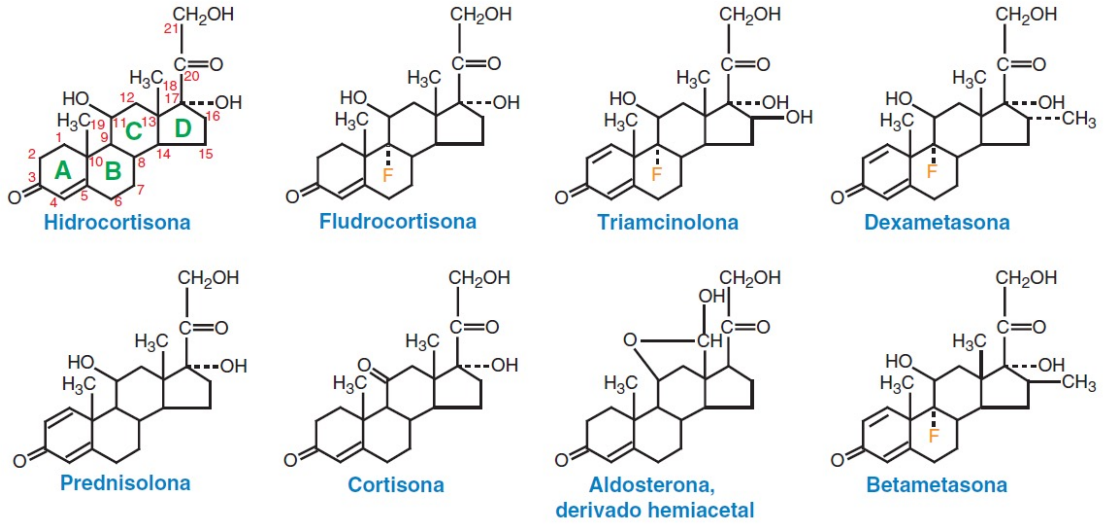
Efectos antiinflamatorios:

- **INHIBICIÓN de genes que regulan la expresión de:**
  - **COX-2**
  - **NOS inducible**
  - **la mayoría de las citocinas inflamatorias** (IL-1 a IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, GM-CSF, TNF-α, Interferón-γ)
- **Incremento de la expresión de anexina A1,** que a su vez:
  - **inhibe directamente el PLA2 (reduce la producción de prostaglandinas y leucotrienos)**
  - **inhibe la COX-2 (actividad post-transcripción)**
  - **promueve la neutrofilia**
  - **reduce la penetración de neutrófilos a través del endotelio de los vasos sanguíneos**
- La migración de neutrófilos a través de la vasculatura a sitios de inflamación se reduce notablemente.
- **El recuento de glóbulos blancos aumenta**

Glucocorticoides naturales: cortisol

- EFECTOS VARIOS
  - Sobre el sistema nervioso: el aumento produce euforia, insomnio y después depresión; dosis grandes pueden elevar la presión intracraneal
  - Suprimen la secreción de ACTH; HC, TSH, HL
  - Dosis grandes pueden producir úlcera péptica…. Supresión de la respuesta a H pylori
  - Favorece la redistribución de grasa corporal con aumento visceral, facial, supraclavicular y en la nuca
  - Antagonizan el efecto de la vit D sobre la absorción del calcio
  - Incrementan el número de plaquetas y eritrocitos
  - Efecto sobre el desarrollo de los pulmones fetales …..surfactante.

Corticoesteroides sintéticos

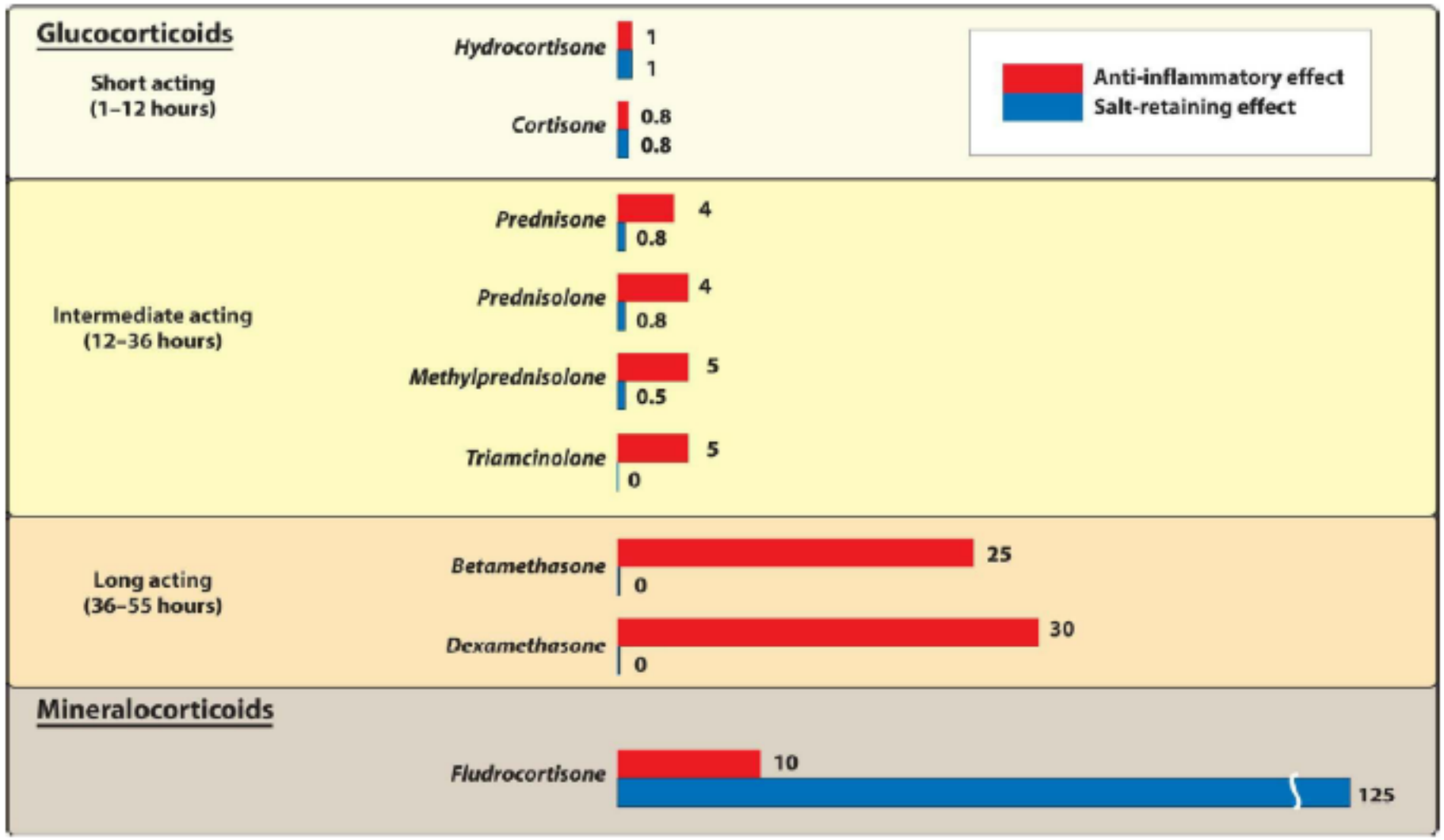


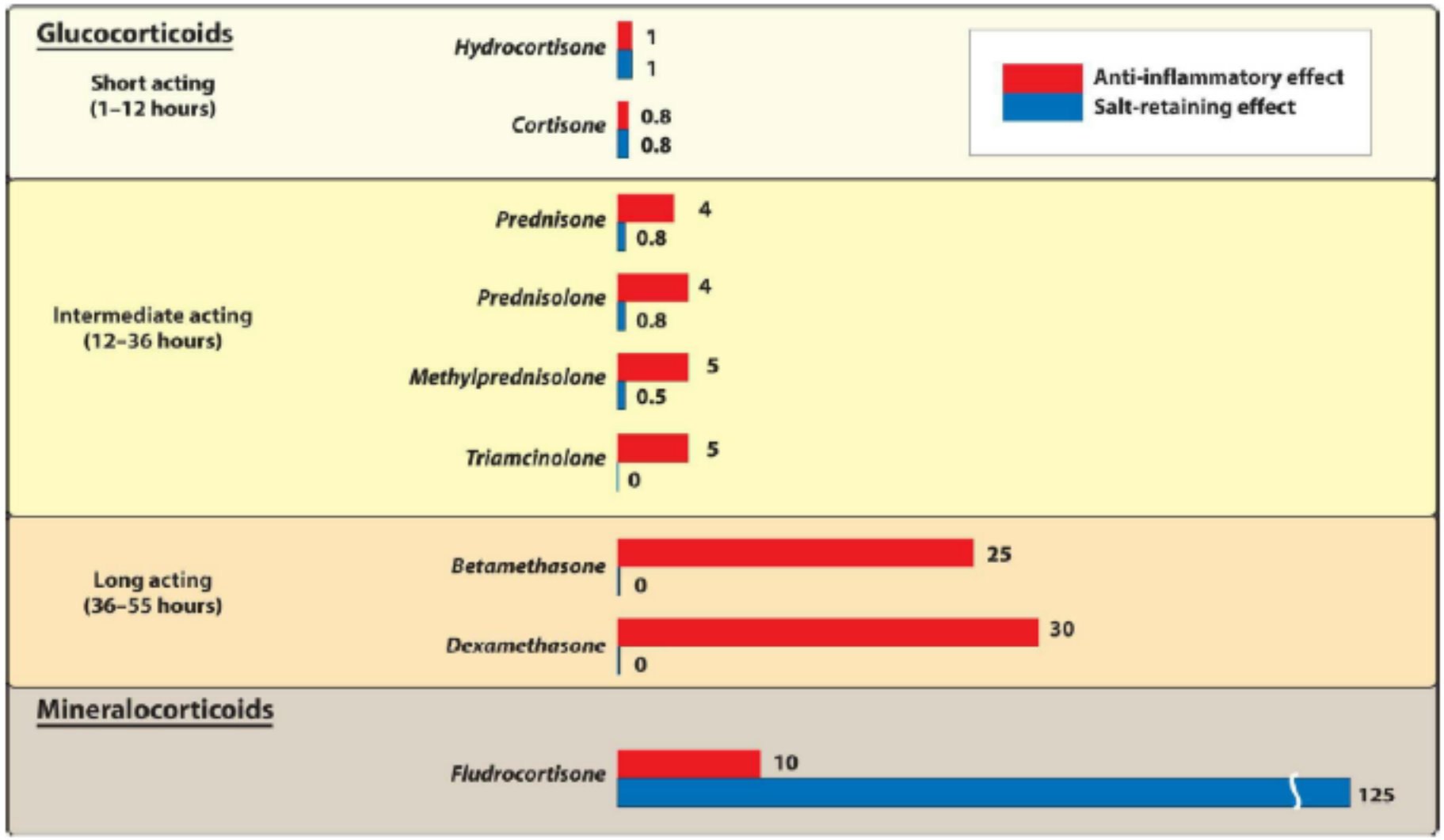
- Obtenidos a partir del ácido cólico de origen animal o vegetal
- Buena absorción oral
- La modificaciones en las moléculas prolongan su semivida en más del 50%
- Muchos son profármacos
- La farmacodinámica es igual a los naturales con modificaciones en su potencia

CUADRO 39–1 Algunos corticoesteroides naturales y sintéticos de uso general

Fármaco	Actividad[1]			Dosis oral equivalente (mg)	Presentaciones disponibles
	Antiinflamatoria	*Tópica*	*De retención de sal*		
Glucocorticoides de acción corta a intermedia					
Hidrocortisona (cortisol)	1	1	1	20	Oral, inyectable, tópica
Cortisona	0.8	0	0.8	25	Oral
Prednisona	4	0	0.3	5	Oral
Prednisolona	5	4	0.3	5	Oral, inyectable
Metilprednisolona	5	5	0.25	4	Oral, inyectable
Meprednisona[2]	5		0	4	Oral, inyectable
Glucocorticoides de acción intermedia					
Triamcinolona	5	5[3]	0	4	Oral, inyectable, tópica
Parametasona[2]	10		0	2	Oral, inyectable
Fluprednisolona[2]	15	7	0	1.5	Oral
Glucocorticoides de acción prolongada					
Betametasona	25-40	10	0	0.6	Oral, inyectable, tópica
Dexametasona	30	10	0	0.75	Oral, inyectable, tópica
Mineralocorticoides					
Fludrocortisona	10	0	250	2	Oral
Acetato de desoxicorticosterona[2]	0	0	20		Inyectable, gránulos

[1]Potencia en relación con la hidrocortisona.


Glucocorticoids
Short acting
(1–12 hours)
Hydrocortisone
1
1
Cortisone
0.8
0.8
Anti-inflammatory effect
Salt-retaining effect
Intermediate acting
(12–36 hours)
Prednisone
4
0.8
Prednisolone
4
0.8
Methylprednisolone
5
0.5
Triamcinolone
5
0
Long acting
(36–55 hours)
Betamethasone
25
0
Dexamethasone
30
0
Mineralocorticoids
Fludrocortisone
10
125


Glucocorticoids
Short acting
(1–12 hours)
Hydrocortisone
1
1
Cortisone
0.8
0.8
Anti-inflammatory effect
Salt-retaining effect
Intermediate acting
(12–36 hours)
Prednisone
4
0.8
Prednisolone
4
0.8
Methylprednisolone
5
0.5
Triamcinolone
5
0
Long acting
(36–55 hours)
Betamethasone
25
0
Dexamethasone
30
0
Mineralocorticoids
Fludrocortisone
10
125

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS CORTICOIDES

Efecto terapéutico	Mecanismo
Antiinflamatorio	Inhibir la inflamación bloqueando la expresión y síntesis de mediadores inflamatorios e induciendo la expresión de mediadores antiinflamatorios
Inmunosupresor	Inhibir directamente la función de los linfocitos T que suprime las reacciones de hipersensibilidad retardadas
Antiproliferativo	Inhibición de la síntesis de ADN y el recambio celular epidérmico

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS CORTICOIDES

Campo de la medicina	Trastornos
Alergia y neumología	Asma (moderada/grave), rinitis alérgica, anafilaxia, urticaria, alergias alimentarias/fármacas
Dermatología	Dermatitis aguda grave
Endocrinología	Insuficiencia suprarrenal
Enfermedades gastrointestinales	Enfermedad de Crohn (EII), colitis ulcerosa
Enfermedades hematológicas	Leucemia/linfoma
Oftalmología	Uveítis (inflamación ocular)
Reumatología/Inmunología	Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, vasculitis
Otros	Esclerosis múltiple, trasplante de órganos, síndrome nefrótico, edema cerebral

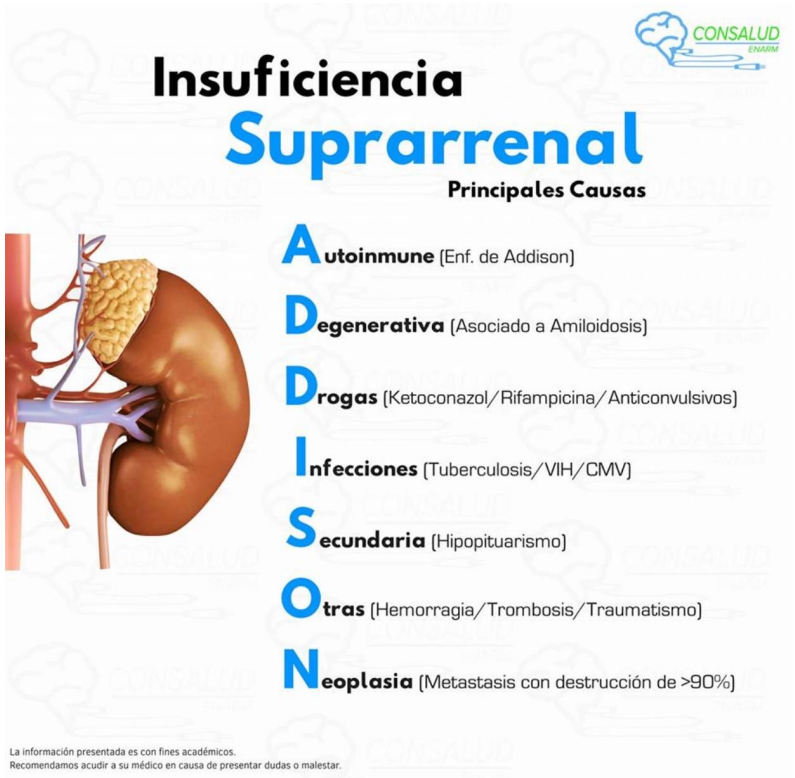
Corticoesteroides sintéticos: utilidad clínica

- Supresión de la reacción inflamatoria e inmunitaria y alteración e la función de logs leucocitos

"Los corticoides no son curativos"

- **Debe intentarse controlar la enfermdad con croticoides de potencia media ..(prednisona, prednisolona)**
- **Mantener las dosis bajas**
- **Tratamiento en días alternos**
- **El tratamiento no debe interrumpirse de manera abrupta.**
- **En tratamientos prolongados solicitar Rx de tórax y prueba de tuberculina**
- **Considerar diabetes, úlcera, osteoporosis, trastornos psicológicos y unción CV**

Corticosteroides sintéticos: utilidad clínica terapia de reemplazo hormonal

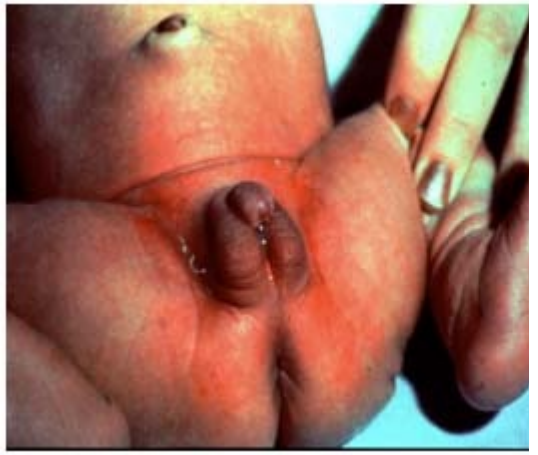


Signo o síntoma	%Pacientes
Debilidad, fatiga	100%
Anorexia	100%
Pigmentación de la piel	90-98%
Pérdida de peso	97 %
Hipotensión <110/70)	90 %
Hiponatremia	90 %
Hiperpotasemia	64 %

Reemplazo con glucocorticoides (por ejemplo, hidrocortisona) 2 o 3 veces al día
Mineralcorticoides (fludrocortisona) según sea necesario

Corticosteroides sintéticos: terapia de reemplazo hormonal

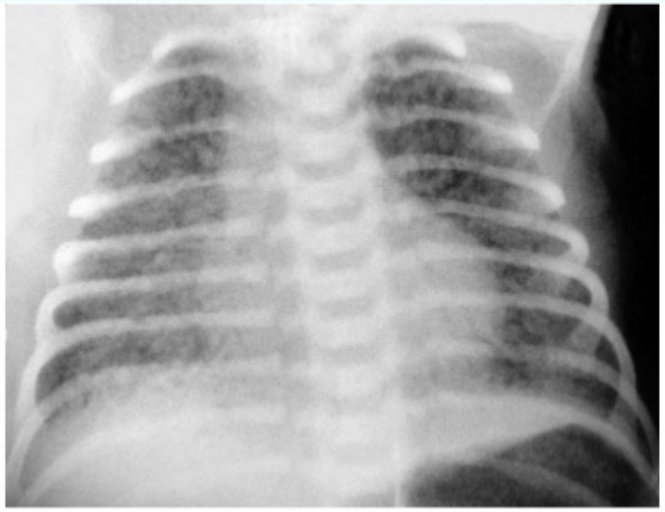
- Hiperplasia suprarrenal congénita
  - Trastorno genético con deficiencia de enzimas necesarias para la síntesis de glucocorticoides
  - Mecanismo de retroalimentación con aumento de ACTH y la producción excesiva de otros esteroides (hidroxiprogesterona, desoxicorticosterona
  - En la fase aguda…..hidrocortisona a dosis de estress
  - Mantenimiento con HCT 12 a 18 mg/m2/d + fludrocortisona
    - 0.05 a0.2 mg/d



Corticosteroides sintéticos: otras utilidades terapéuticas

- USO DE GLUCOCORTICOIDES PARA FINES DIAGNÓSTICOS
- Prueba der supresión con dexametasona
- CORTICOSTEROIDES Y ESTIMULACIÓN DE LA MADURACIÓN PULMONAR EN EL FETO
- Sd de insuficiencia respiratoria del RN prematuro….antes de las 34 semanas
- Betametasona 12 mg im…12 mg adeicional a las 18 y 24 h.
- La betametasona se trasnporta en mayor cantidad hacia el feto.

ENFERMEDAD DE LA MEMBRANA HIALINA MODERADA

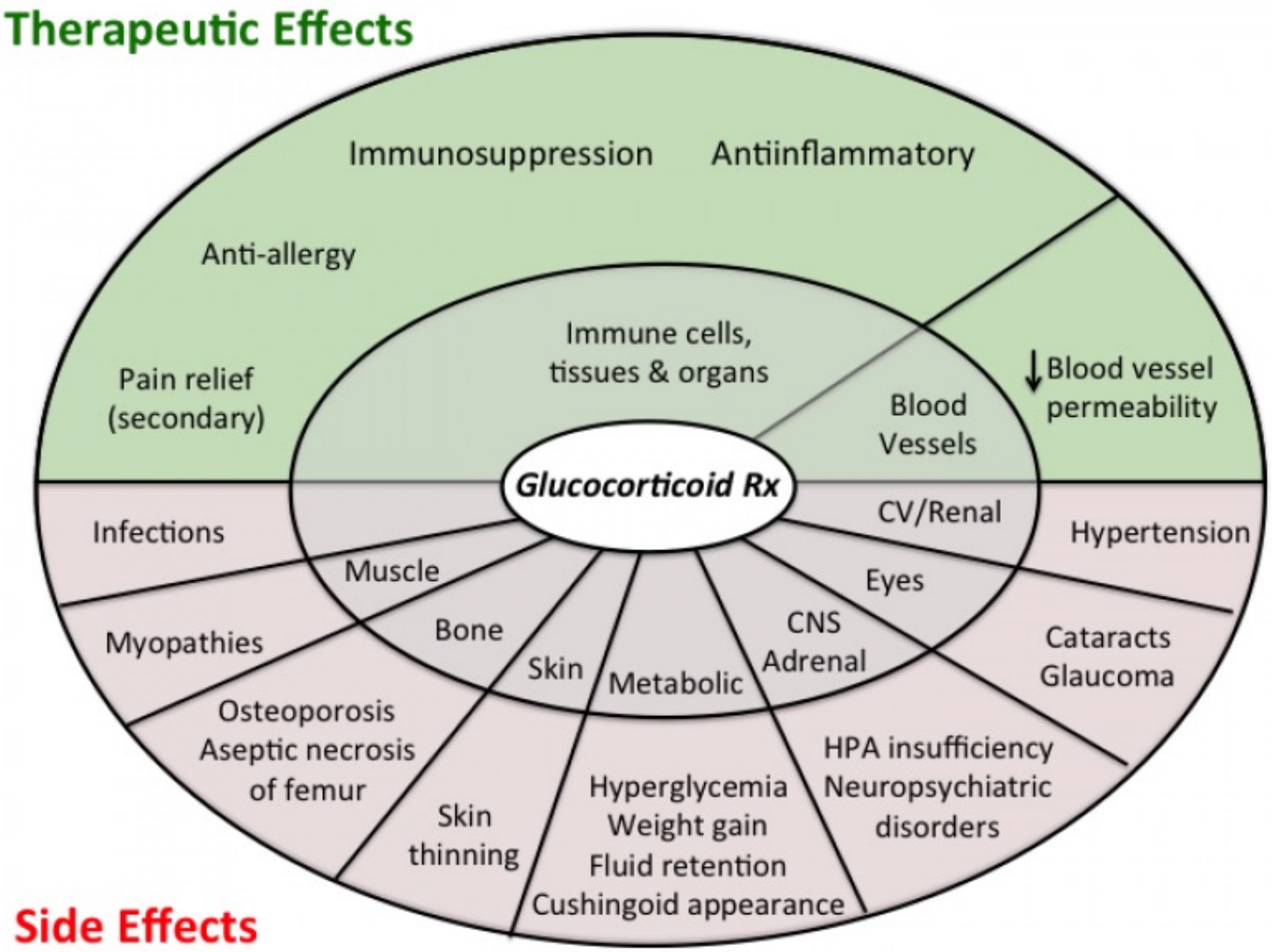


Se observan gruesas sombras nodulares en los pulmones

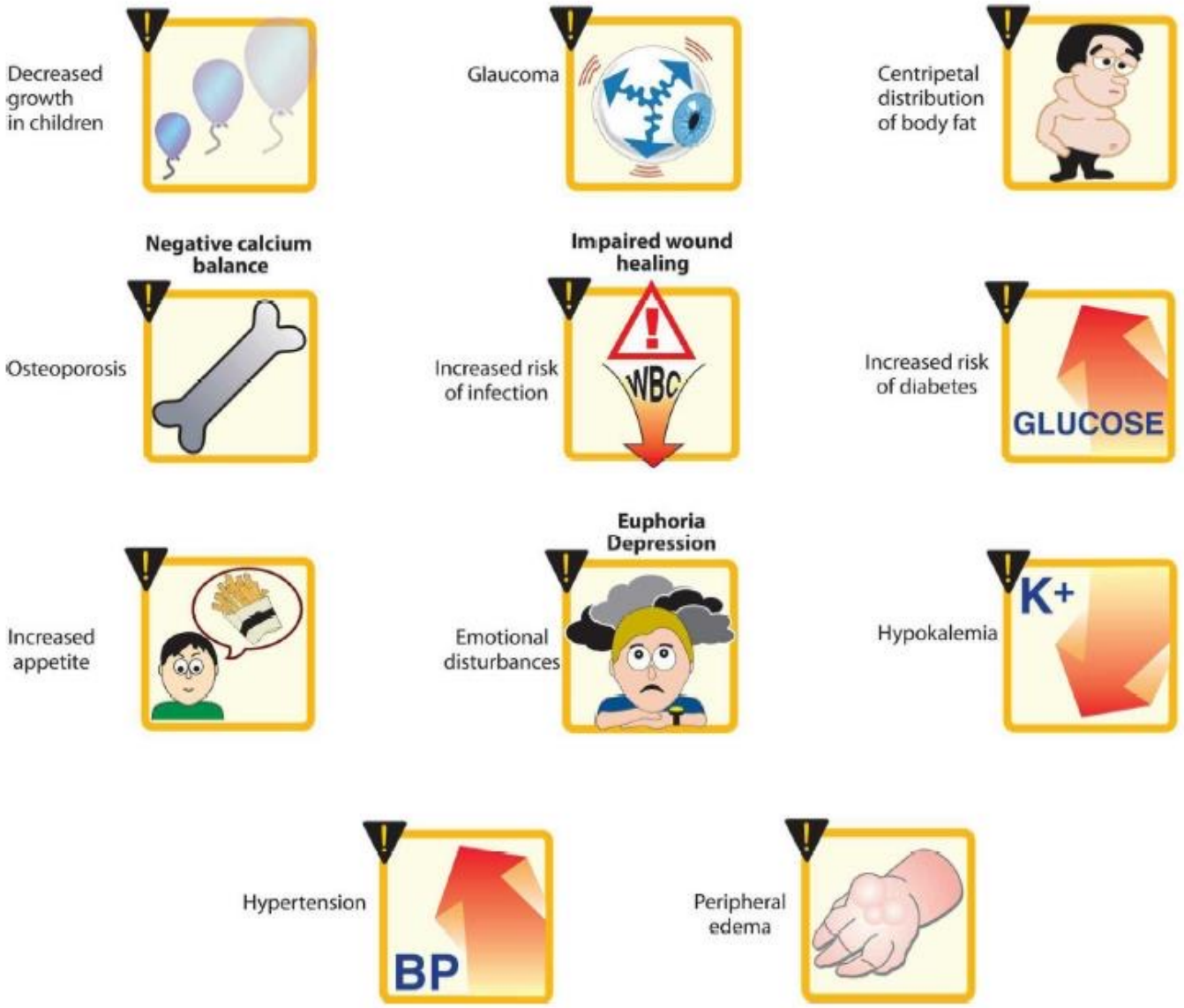
Glucocorticoides Efectos adversos

Efecto secundario	Mecanismo
Hiperglucemia/Diabetes	Aumento de la producción de glucosa hepática y disminución de la utilización de glucosa periférica (diabetes mellitus resistente a la insulina)
Obesidad central, cara de luna, joroba de búfalo	Aumenta el efecto de las señales lipolíticas, lo que lleva a un FFA elevado para alimentar la gluconeogénesis. Redistribución de grasa desde las extremidades hasta el tronco, la parte posterior del cuello y las fosas supraclaviculares
Debilidad muscular y desperdicio	Degradación de proteínas y desviación de aminoácidos a la producción de glucosa
Aumento de peso	El aumento del apetito (efecto SNC) y el aumento de la necesidad de insulina con el tiempo dan como resultado un aumento de peso
Osteoporosis	Disminución de la reabsorción de calcio por el riñón que conduce a hiperparatiroidismo secundario; retraso del crecimiento óseo por acción directa y disminución de la GH. Inhibición de la deposición ósea.
Necrosis avascular de la cabeza del fémur	Los estudios en animales indican que el aumento de los niveles de lípidos séricos inducido por GC en un aumento de la formación de microembolos.Estos mecanismos resultan en **un aumento de la isquemia ósea**, que **afecta más comúnmente a la cabeza femoral**, pero puede ocurrir en cualquier sitio esquelético como la rodilla, el hombro, el tobillo o la mano
Piel delgada que magulla fácilmente y mala curación de heridas	Efecto GC antiproliferativo sobre fibroblastos y queratinocitos, lo que resulta en atrofia dérmica
Hirsutismo y acné	debido al aumento de andrógenos suprarrenales mediado por ACTH
Hiperpigmentación	efecto directo de ACTH sobre los receptores de melanocortina 1
Aumento de las infecciones	Inmunosupresión relacionada con la atrofia tímica, disminución de la producción (número) de neutrófilos y monocitos, disminución de la producción de citocinas
Hipertensión	Aumento de la contractilidad cardíaca, aumento de la reactividad vascular a los vasoconstrictores (catecolaminas, Ang II)
Hipomanía, depresión, psicosis	Los niveles normales de cortisol (eucortisolemia) mantienen el equilibrio emocional
Formación de cataratasy glaucoma	Aumento de la presión intraocular e hipoparatiroidismo

Glucocorticoides
Efectos adversos



Glucocorticoides
Efectos adversos



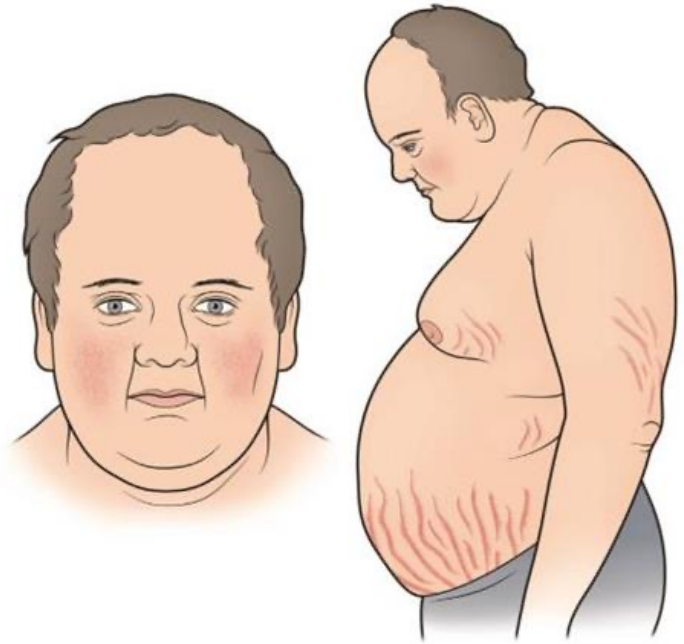
Corticosteroides sintéticos: Sd de Cushing

El síndrome de Cushing : síntomas y signos asociados con la exposición prolongada a niveles inadecuadamente altos de glucocorticoides, sin importar cuál sea la causa. La ingesta exógena de glucocorticoides es la causa más común del síndrome de Cushing.

La enfermedad de Cushing *lleva el nombre del neurocirujano Harvey Cushing, que describió sus características en 1932. La enfermedad de Cushing es el resultado del* ***adenoma*** *apituitario* ***que produce grandes cantidades de ACTH***,

Corticosteroides sintéticos: Sd de Cushing

Signo o síntoma	% de pacientes
Obesidad central	97 %
Aumento del peso corporal	94 %
Fatigabilidad y debilidad	87 %
Hipertensión (>150/90)	82 %
Hirsutismo	80%
Amenorrea	77 %
Estrías cutáneas violetas anchas >1 cm	67%
Cambios de personalidad	66 %
Edema	62 %
Poliuria y polidipsia	23 %
Hipopotasemia	
Osteoporosis	
Diabetes mellitus	
Susceptibilidad a la infección	
Predisposición a la úlcera gástrica	



Tratamientos para reducir la producción de ACTH hipofisaria*

Resección quirúrgica del adenoma hipofisario Radioterapia

Tratamientos para reducir la secreción de cortisol por la glándula suprarrenal*

extirpación quirúrgica bilateral de glándulas suprarrenales (con terapia de glucocorticoides y mineralcorticoides de por vida)

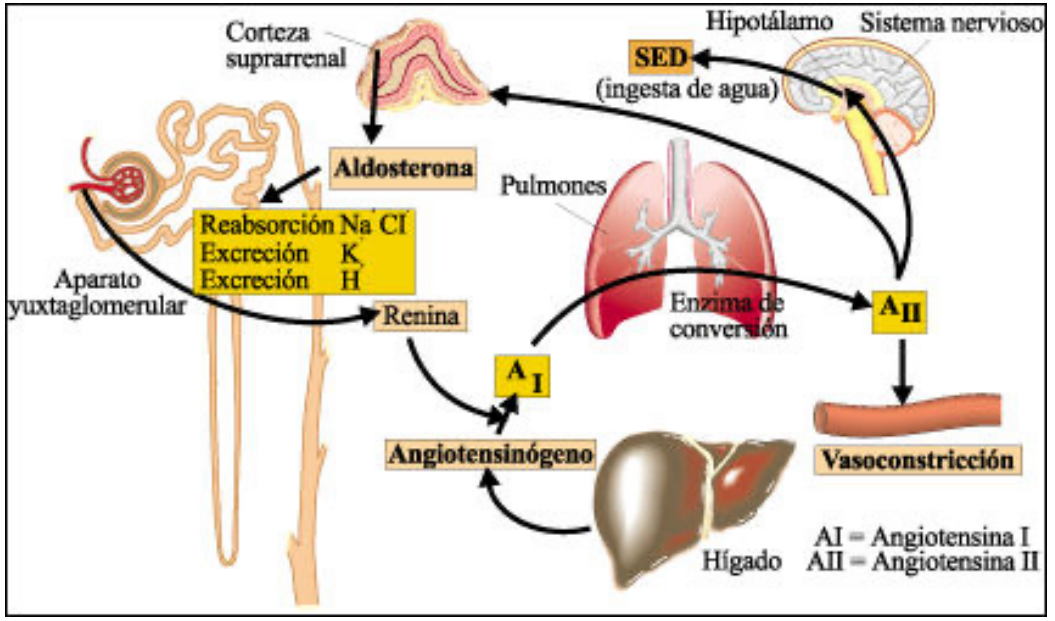
adrenalectomía inducida por medicamentos (por ejemplo, metirapone, aminoglutetimida, ketoconazol) (efectiva, pero no curativa)

ANTAGONISTAN DE LOS FÁRMACOS CORTICOSUPRARRENALES

- Aminoglutetimida
- Impide la conversión de colesterol en pregnenolona, disminución en la síntesis de esteroides y aumenta el metabolismo y eliminación de algunos.
- Utilizado en Ca de mama para reducir la producción de estrógenos
- Sd der Cushing y Ca corticosuprarrenal
- Ketoconazol
  Inhibidor potente no selectivo de la síntesis de esteroides suprarrenales y gonadales
- Metirapona
- Inhibidor enzimático que interfiere en la síntesis de cortisol y costicosterona
- Usos en Sd Cushing; pruebas de función suprarrenal
- Trilostano, Abiraterona
- Mifepristona
- Antagonista del receptor de esteroides
- Mitotano
- DDT….acción citotóxica no selectiva sobre la corteza suprarrenal…tumores
- ANTAGONISTAS DE LOS MINERALOCORTICOIDES
- Compiten por los receptores de aldosterona
- PROGESTERONA
- Espironolactona
- Antagonismta de los andrógenos…….tto de hirsutismo
- Esplerenona
- Drospirenona….progestágeno anticonceptivo oral antagonista de la aldosterona

Mineralocorticoides (Aldosterona, desoxicorticosterona, fludrocortisona)

- Aldosterona
- Se sintetiza en la zona glomerular de la corteza suprarrenal
- Favorecen la resorción de sodio en el TCD y tubos colectores; glándulas salivales, mucosa GI
- Cifras excesiva de aldosterona producen: hipopotasemia, alcalosis metabólica y aumento del volumen plasmático e hipertensión
- Actúan por medio de receptores en el citoplasma de células efectoras, producen una mayor expresión de la Na/k ATPasa.
- Secreción de aldosterona 100 a 20 ug/d
- Concentración en varones 0,007 ug/100 ml; vida media 15 a 20 min; metabolismo similar a l cortisol.



Mineralocorticoides (Aldosterona, desoxicorticosterona, fludrocortisona)

- DESOXICORTICOSTERONA
- Precursora de aldosterona
- Secreción 200 ug/d
- Semivida 70 min
- Depende su secreción de ACTH
- FLUDROCORTISONA
- Efecto glucocorticoide y mineralocorticoide
- Potente actividad de resorción de sal