

Mecanismos de acción de agonistas del receptor de mineralocorticoides

Trabajo Fin de Grado de: Dara Domínguez Auyanet

Curso: 2016-2017

Convocatoria: Marzo

Tutor: Diego Álvarez de La Rosa

Cotutor: Guadalberto Hernández Hernández

Departamento de Ciencias Médicas básicas
Área de Fisiología Humana
Universidad de La Laguna

ABSTRACT

Aldosterone is a steroid hormone secreted by the adrenal gland. Its binding to mineralocorticoid receptors (MR) causes the preservation of sodium, increasing blood pressure. MR is a nuclear receptors that acts as ligand-dependent transcription factor to activate or repress a lot of target genes. Regulation of aldosterone synthesis is elicited by an increase in plasma angiotensin II or potassium. Comparison studies of MR sequence have revealed the similarity between MR and glucocorticoids receptor (GR). The MR has three functional domains in its structure, being decisive in the selectivity of mineralocorticoids. The concentration of glucocorticoids (GC) in plasma is higher than aldosterone's, but both binds to MRs with similar affinity. Selectivity arises from the action of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 enzyme (11 β -HSD2), which transforms glucocorticoids into metabolites with no affinity to MR, allowing the access of aldosterone that regulates the reabsorption of sodium. In addition, aldosterone has a higher potency of action due to higher stability in the hormone-receptor complex. Despite these selectivity mechanisms, an excess of GC may inappropriately activate MR. GCs are among the most prescribed drugs due to their effectiveness in different pathologies, but at the same time it is a drug monitored by healthcare professionals due to their inappropriate effects. One of the most frequent GC side effects is hypertension. The relative role of GR and MR activation on GC side effects is currently being investigated. Activation of MR not only depends on an excess of GC, but also on the route of administration. For this reason it would be interesting to focus on the search for an improved drug, one that prevents the activation of MRs and decreases the side effects of GR activation.

RESUMEN

La aldosterona es una hormona esteroidea secretada por la glándula suprarrenal. Su unión con el receptor de mineralocorticoides (MR) promueve la conservación de sodio, incrementando la presión sanguínea. MR es un receptor nucleares que actúa como factor de transcripción dependientes de ligando para activar o reprimir un gran número de genes diana. La regulación de la síntesis de aldosterona es llevada a cabo principalmente por un incremento de angiotensina II en plasma, o bien de potasio. Los estudios de comparación de secuencia de MR con la de otros receptores esteroideos ha permitido conocer la similitud entre MR y el receptor glucocorticoide (GR). MR tiene tres grandes dominios funcionales en su estructura, siendo determinantes en la selectividad de mineralocorticoides. La concentración de glucocorticoides (GC) en plasma es mayor que la de aldosterona, pero ambos se unen a los MR con afinidad similar. La selectividad de activación de MR por aldosterona se debe en parte a la acción de la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β -HSD2). La enzima 11 β -HSD2 transforma los glucocorticoides en metabolitos que no tienen afinidad por el MR permitiendo el acceso de aldosterona regulando la reabsorción de sodio. Además, la potencia de la aldosterona es superior a la de GC debido a la diferente estabilidad del complejo hormona-receptor. A pesar de los mecanismos de selectividad, un exceso de GC podría activar de forma inapropiada a MR. Los GC figuran entre los fármacos más prescritos, debido a su eficacia en diferentes patologías, pero al mismo tiempo es un fármaco vigilado por los profesionales sanitarios debido a sus efectos inapropiados. Uno de los efectos secundarios más frecuente es la hipertensión arterial. El papel relativo de MR y GR sobre este y otros efectos adversos de GC son motivos de investigación en la actualidad. La activación de los MR no solo depende de un exceso de GC, también depende de la vía de administración. Por este motivo sería interesante centrarse en la búsqueda de ese fármaco ideal, aquel que impida la activación de los MR y que disminuya los efectos secundarios propios de la activación del GR.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Aldosterona: funciones fisiológicas y regulación de su secreción.

1.2. Receptor de aldosterona (receptor de mineralocorticoides, MR).

1.2.1. Estructura del MR: Dominios funcionales.

1.3. Promiscuidad de MR: activación por aldosterona y glucocorticoides.

1.3.1. La selectividad del MR es enzimática.

1.3.2. Diferencias en la potencia de acción de aldosterona vs glucocorticoides.

1.4. Activación no deseada de MR por agonistas de GR con uso terapéutico.

1.5. Diferencias entre los distintos agonistas y repercusión en los usos terapéuticos y formas farmacéuticas.

2. CONCLUSIÓN

3. MATERIAL Y MÉTODOS

4. BIBLIOGRAFÍA

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ALDOSTERONA: funciones fisiológicas y regulación de su secreción.

La glándula suprarrenal está formada por la médula y la corteza suprarrenal. La médula suprarrenal forma la cuarta parte de la masa interna. Una de sus principales funciones es secretar catecolaminas, principalmente adrenalina, cuando es estimulada por el sistema nervioso simpático como parte de la respuesta de lucha o huida o en situaciones de estrés. La corteza suprarrenal forma la mayor parte de la zona externa de la glándula. Secreta distintas hormonas esteroideas, como por ejemplo aldosterona, glucocorticoides y hormonas sexuales. La corteza suprarrenal está dividida en tres zonas. Cada zona o capa secreta diferentes hormonas esteroideas: la zona glomerular externa, aldosterona; la zona reticular interna, principalmente andrógenos; la zona fascicular media, principalmente glucocorticoides [1].

La aldosterona, hormona esteroidea de la familia de los mineralocorticoides, tiene su efecto principal en el riñón, específicamente a nivel del túbulo contorneado distal, túbulo conector y túbulo colector de la nefrona. Actúa promoviendo la conservación de sodio, aumentando la secreción de potasio e incrementando la presión sanguínea. Por esta razón los antagonistas del receptor de mineralocorticoides (MR) tienen interés farmacológico, ya que son utilizados como diuréticos, además de ser beneficiosos para prevenir o mejorar las enfermedades cardiovasculares [2].

La activación de MR en las células de la nefrona distal aumenta la permeabilidad de la membrana apical al potasio y al sodio e incrementa la actividad de la Na^+/K^+ -ATPasa. Por consiguiente habrá reabsorción de Na^+ hacia los capilares sanguíneos adyacentes, manteniéndose la homeostasis de este ion. Asimismo, la aldosterona promueve la excreción de iones potasio, ya que crea un gradiente eléctrico entre el intersticio y el túbulo renal que, unido al aumento de permeabilidad para el potasio y a la actividad aumentada de la Na^+/K^+ -ATPasa, resulta en un aumento de excreción del ion.

La síntesis de aldosterona es estimulada por diferentes factores. Principalmente por un incremento de los niveles plasmáticos de angiotensina II, que a su vez aumenta debido a una disminución en la presión arterial, o bien de potasio. En este último caso, el efecto de la aldosterona, en ausencia de angiotensina II, promueve potentemente la excreción de potasio en el riñón. La aldosterona también se induce por ACTH, lo cual implica que existe una regulación circadiana en la síntesis de esta hormona.

1.2. Receptor de aldosterona (receptor de mineralocorticoides, MR).

El receptor de aldosterona, conocido como receptor de mineralocorticoides (MR), es un miembro de la superfamilia de receptores nucleares. Ésta incluye a los receptores de hormonas tiroideas y esteroideas, retinoides, vitamina D y ciertos metabolitos de carácter lipídico. Estos receptores actúan como factores de transcripción interaccionando con elementos de respuesta en el ADN de sus genes diana, o a través de la regulación de la actividad de otras vías de transducción de señales.

Las hormonas esteroideas lipofílicas son transportadas en el plasma unidas a proteínas transportadoras. Las hormonas deben disociarse de las proteínas para poder atravesar la membrana plasmática, y difundir hacia el interior de la célula uniéndose al receptor nuclear

específico. La unión de la hormona provoca un cambio conformacional del receptor nuclear el cual forma homo o heterodímeros con otros complejos receptor-hormona, y de este modo se une a regiones reguladoras específicas llamadas HRE (elementos de respuesta a hormonas) del ADN adyacente a genes específicos. Esta unión provoca el reclutamiento de co-reguladores transcripcionales, que a su vez modulan la activación o represión del complejo de la ARN polimerasa, enzima responsable de la transcripción de ARN mensajero (ARNm), que a su vez se traduce en el ribosoma para llevar a cabo la síntesis de proteínas. Los co-reguladores pueden ser coactivadores o co-represores, según modulen el complejo de ARN polimerasa II, activando o reprimiendo la transcripción del gen diana respectivamente. Éstos al igual que los receptores sufren modificaciones post-traduccionales (fosforilación, acetilación, etc) afectando a la velocidad de formación del ARNm. [3]

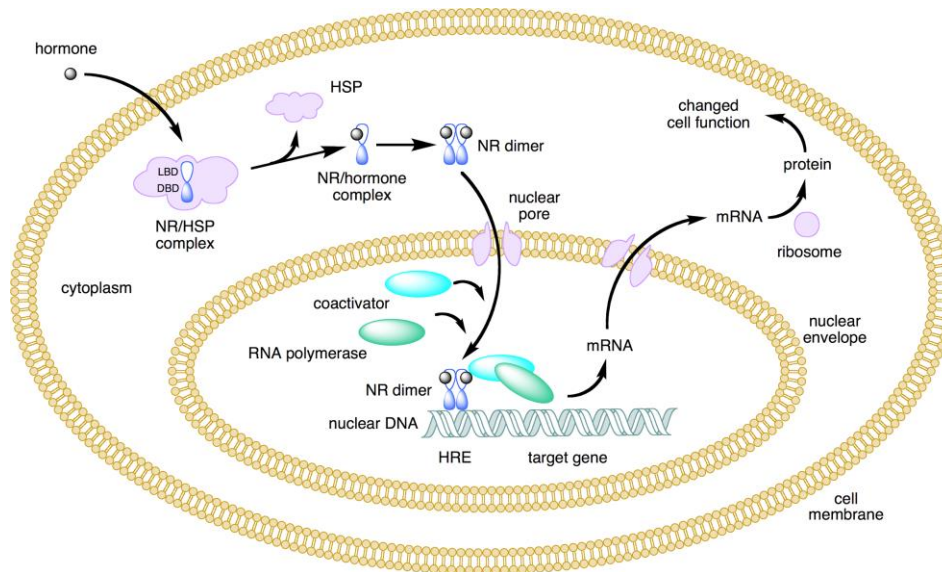


Figura 1. Mecanismo de acción de los receptores nucleares. Imagen de Wikipedia.

1.2.1. Estructura del MR: Dominios funcionales:

El MR está codificado por el gen NR3C2 que se compone de diez exones. Los últimos ocho exones codifican a la proteína completa del MR de 984 aminoácidos. Sin embargo, se sabe que este gen no codifica a una sola proteína, sino que da lugar a múltiples isoformas de ARNm y con ello diferentes proteínas, permitiendo diferentes combinaciones de expresión del receptor, y por ello responsable de distintas respuestas fisiológicas.

La comparación de la secuencia de MR con la de otros receptores de esteroides ha permitido estudiar las relaciones evolutivas entre estos receptores. La mayor similitud se da entre MR y GR, habiéndose propuesto que ambos derivan de un mismo receptor de corticosteroides ancestral. Estos mismos estudios evolutivos han propuesto que este receptor ancestral tenía una función original como receptor de glucocorticoides, aunque químicamente, ya poseía la capacidad de tener una alta afinidad por la aldosterona, incluso antes de que apareciera la hormona.

MR tienen tres grandes dominios funcionales: un dominio N-terminal (NTD), seguido por un dominio de unión al ADN central (DBD), y un dominio de unión a ligando C-terminal (LBD), separado del DBD por una región bisagra [4].

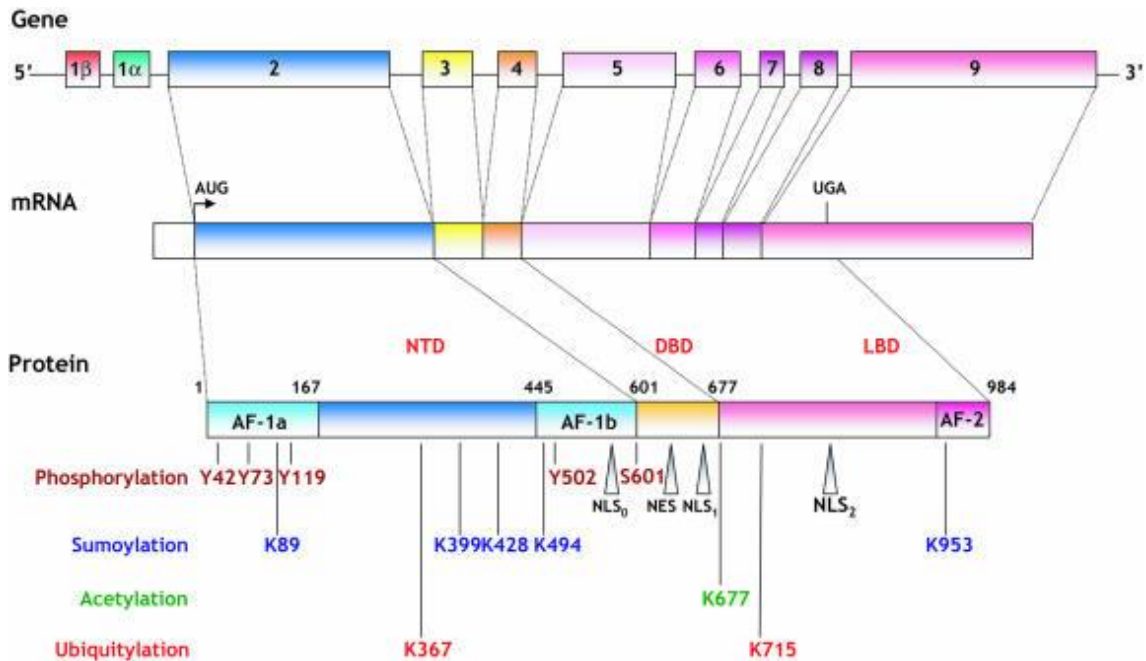


Figura 2. Estructura esquemática del MR humano. [4]

El dominio N-terminal (NTD) posee varios dominios funcionales responsables de la transactivación o transrepresión independiente de ligando. Existen distintas secuencias con funciones de activación (dominios AF), conservadas entre especies. Los dominios funcionales son: dominio AF1a, AF1b y dominio inhibitorio central. Estos dominios reclutan coreguladores responsables de la modulación de la actividad transcripcional de una manera altamente selectiva, y por ello son determinantes en la selectividad de mineralocorticoides [4].

El dominio de unión al ADN central (DBD) reconoce secuencias de ADN específicas conocidas como elementos de respuesta a hormonas (HRE). Es un dominio de 66 aminoácidos que contiene dos hélices perpendiculares, coordinadas por un ion cinc que interactúa con residuos de cisteína, responsable de la estructura denominada "dedo de cinc". La "caja P" (primer dedo de cinc), es responsable de la unión al ADN. La "caja D" (segundo dedo de cinc) facilita la dimerización del receptor. El DBD tiene una secuencia altamente conservada entre receptores de esteroides, particularmente entre MR, receptores glucocorticoides, el receptor de andrógeno y progesterona. El mayor porcentaje de homología, un 57%, lo tiene con el receptor de glucocorticoides. Esto tiene dos consecuencias: 1) la especificidad de acción en la regulación génica viene dada no sólo por la presencia de un HRE en el promotor del gen, sino además por la interacción de co-reguladores con el dominio NTD; 2) dado que el DBD también es responsable de la dimerización, MR es capaz de dimerizar consigo mismo pero también es capaz de heterodimerizar con otros miembros del grupo de receptores esteroides, como GR o AR. Este fenómeno podría explicar al menos parte de la falta de especificidad y reacciones

cruzadas entre mineralocorticoides y glucocorticoides a nivel de regulación transcripcional [4].

El dominio de unión a ligando C-terminal (LBD) es complejo y multifuncional. Es un dominio de 251 aminoácidos cuya estructura se ha resuelto recientemente, confirmado su similitud con la estructura de los demás receptores de esteroides. El LBD de MR se compone de 11 α hélices y cuatro pequeñas hebras antiparalelas que se pliegan en un sándwich helicoidal de tres capas. Gracias a la identificación específica de la estructura, se conocen los aminoácidos cruciales que interactúan con el grupo funcional de los ligandos esteroides. El conocimiento íntegro de la estructura de este dominio es esencial para la búsqueda de nuevos fármacos [4].

El LBD de MR posee además una región de activación de la transcripción, AF-2, que es dependiente de la unión de ligando (aldosterona o glucocorticoides) y está constituida por las hélices H3, H4, H5 Y H12. Tras la unión del ligando, se produce un reordenamiento del LBD, que forma una hendidura hidrófoba que sirve como una superficie de acoplamiento para coactivadores transcripcionales que poseen una caja NR definida por el motivo LXXLL (leucina, seguida de dos aminoácidos cualesquiera seguidos de dos leucinas), una interacción esencial para la activación de la actividad transcripcional del MR [4].

1.3. Promiscuidad de MR: activación por aldosterona y glucocorticoides.

El MR no es selectivo, tanto la aldosterona como las hormonas glucocorticoides se unen a los MR con afinidad similar (constante de disociación, K_d , de 0.5-2 nM). Las concentraciones plasmáticas de glucocorticoides son de 100 a 1000 veces mayores que las de aldosterona. Esta gran prevalencia en el plasma de los glucocorticoides debería dar lugar a la ocupación máxima de MR, que conduciría a una reabsorción de sodio máxima, impidiendo cualquier papel regulador de la aldosterona. Pero esto, obviamente, no es lo que ocurre, ya que se conoce perfectamente cuál es la acción fisiológica de la aldosterona, que se basa en regular la reabsorción de sodio. Por ello se han hecho esfuerzos para comprender cómo las hormonas glucocorticoides no ocupan permanentemente MR y la aldosterona puede actuar selectivamente en sus células diana [5].

1.3.1. La selectividad del MR es enzimática:

Se ha demostrado que las isoformas de la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 β -HSD) juegan un papel crítico en la regulación de la concentración local de glucocorticoides en distintos tipos celulares. La enzima pertenece a la familia de la alcohol-deshidrogenasa de cadena corta. Se identificaron dos formas moleculares de 11 β -HSD, la 11 β -HSD1, una oxidoreductasa NADP-dependiente, y 11 β -HSD2, una deshidrogenasa dependiente de NAD. La enzima tipo 1 (11 β -HSD1) cataliza la conversión de cortisona, una hormona con un efecto glucocorticoide débil y que no tiene efecto mineralocorticoide, en cortisol. Por otra parte, 11 β -HSD2 cataliza la reacción contraria, convirtiendo cortisol en cortisona. Estas enzimas tienen la peculiaridad de ser unidireccionales, esto es, son incapaces de catalizar la reacción opuesta. Dependiendo de si una célula expresa una isoforma u otra, se logra una concentración local de glucocorticoides más elevada que la circulante (caso de células que expresan 11 β -HSD1) o disminuida respecto a la concentración circulante (caso de que expresen 11 β -HSD2). Varias células diana de aldosterona expresan 11 β -HSD2. La transformación de glucocorticoides en metabolitos que no tienen afinidad por el MR (cortisona) impide la ocupación permanente de

MR por hormonas glucocorticoides, permitiendo el acceso de aldosterona y la regulación de la reabsorción de sodio [5, 6]. Los mecanismos de regulación de la enzima 11 β -HSD2 son poco conocidos. Sin embargo este tipo de control tienen un gran interés fisiopatológico.

Es probable que a pesar de que la enzima 11 β -HSD2 juegue un papel fundamental en la regulación de la aldosterona, algunas hormonas glucocorticoides permanezcan sin metabolizar, ya que incluso si la enzima funciona al 100% de su capacidad, no sería capaz de metabolizar completamente los glucocorticoides circulantes en los picos de secreción de los mismos. Datos recientes indican que el propio MR desempeña un papel significativo en la selectividad de mineralocorticoides.

1.3.2. Diferencias en la potencia de acción de aldosterona vs glucocorticoides:

La potencia de acción de las hormonas glucocorticoides y aldosterona dependerá de la unión con el MR y de su capacidad de activarlo. La afinidad de MR por aldosterona y glucocorticoides es igual ($K_d = 1$ nM). Sin embargo, la potencia de ambas hormonas es diferente (EC_{50} para aldosterona, 1 nM; EC_{50} para glucocorticoides, 10 nM). Esta diferencia en la potencia de acción se ha explicado debido a una diferencia de estabilidad en el complejo hormona-receptor. La estabilidad del complejo de aldosterona-MR es mayor que la del complejo cortisol-MR, ya que la aldosterona se disocia más lentamente que el cortisol. La potencia de acción sabemos que no solo viene dada por la K_d de cada hormona, sino también por su estabilidad en el complejo. Es decir, la concentración de aldosterona requerida para inducir un 50% de la actividad máxima de MR (EC_{50}) es aproximadamente 10 veces menor que la de cortisol.

Incluso teniendo en cuenta el mecanismo de selectividad enzimático (11 β -HSD2) y a nivel de receptor (diferente potencia), está claro que un exceso de glucocorticoides podría activar de forma inapropiada a MR. Esto se apoya en el dato de que el 80% de los enfermos con síndrome de Cushing (exceso de síntesis de glucocorticoides) padecen hipertensión arterial [8].

1.4. Activación no deseada de MR por agonistas de GR con uso terapéutico.

Las funciones farmacológicas de los glucocorticoides son bien conocidas, ya que sus efectos farmacológicos, como antiinflamatorios, antialérgicos e inmunosupresores, son de gran utilidad en la actualidad en diferentes formas farmacéuticas y vías de administración. Los glucocorticoides figuran entre los fármacos más usados, y al mismo tiempo entre los fármacos más vigilados, en cuanto a dosificación y duración de tratamiento [9].

Los efectos adversos más graves de los GC radican en la duración del tratamiento farmacológico y de la vía de administración. Los efectos más graves se dan por vía sistémica. Con la terapia crónica de uso sistémico se desarrolla: hipercortisolismo por supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), con obesidad central, hiperglobulia, intolerancia a la glucosa o hiperglucemia, e hipercolesterolemia; tendencia a infecciones oportunistas y virales; osteoporosis, y pérdida de masa muscular; edemas por retención de Na⁺ y agua (con riesgo de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca); cataratas; retraso en la cicatrización de la piel e hiperpigmentación [9,10,12].

Datos clínicos y experimentales en humanos y en animales sugieren un papel importante para los receptores glucocorticoides (GR) tanto en la patogénesis como en el mantenimiento de la

hipertensión. Siempre se ha pensado que la hipertensión está mediada por el exceso de sodio y por la reabsorción de agua debido a la activación del MR renal por aldosterona. Sin embargo, esto no es del todo correcto, debido a que los glucocorticoides también inducen hipertensión mediante activación del mismo receptor (MR). Este efecto puede deberse a un exceso de glucocorticoides endógenos, como en el síndrome de Cushing, o exógenos, por administración farmacológica de glucocorticoides. Aproximadamente el 80% de los pacientes con síndrome de Cushing tienen hipertensión, mientras que el 20% de los pacientes que reciben tratamiento farmacológico crónico con glucocorticoides también tienen hipertensión [8].

De este modo podemos entender que a pesar de la existencia de la enzima 11 β -HSD2, que es capaz de convertir el cortisol en un metabolito con menos afinidad a los MR, este mecanismo de selectividad no es suficiente para evitar sus efectos, debido a grandes concentraciones en plasma del glucocorticoide, que la enzima no podría catalizar debido a su propia saturación. Por lo tanto, no es capaz de hacerla únicamente selectiva por el GR, y por ello tiene los efectos no deseados como la retención de sodio, y con ello la hipertensión y el edema.

1.5. Diferencias entre los distintos agonistas y repercusión en los usos terapéuticos y formas farmacéuticas.

Para conocer la repercusión del uso prolongado de los glucocorticoides debemos conocer la farmacocinética, que dependerá de la vía de administración. Para la aplicación local se han desarrollado ésteres que modifican su liposolubilidad favoreciendo o anulando su depósito, por lo tanto, la farmacocinética también dependerá del éster empleado. En general, la absorción de los glucocorticoides por vía oral es completa, pero algunos (hidrocortisona, triamcinolona...) sufren el efecto del primer paso, determinando la variabilidad en la biodisponibilidad. Por ello no todos se absorben en su totalidad. Resulta de gran interés en la búsqueda de nuevos GC que disminuyan, en parte, los efectos adversos de la vía sistémica.

Fármaco	Bd oral (%)	Cmax (μ g/l) ⁺	tmax (h)	Vd (l/kg)	Unión proteica (%)	t $\frac{1}{2}$ (h)	Excreción urinaria (%) ⁺⁺
Betametasona	90	80-115 (6)	1.5-2	1.2	64	6	5
Deflazacort	> 80	132 (36)	2	1.5	40	2	18
Dexametasona	86	100-170 (12)	2	2	66-70	3-5	30-40
Hidrocortisona	26-96 [*]	300 (20)	1	0.5	90 ^a	1-2	1
Metilprednisona	80-99	300 (70)	1-2	1.5	77	2-3	1
Prednisolona	82	460 (50)	1.5	0.6	95	3	15-26
Prednisona	80 [*]	70 y 200 (50) ^{**}	2.5 ^{**}	0.9 ^{**}	75 y 95 ^{**}	3.5	15 ^{**}
Triamcinolona	23 [*]	10-20 (4)	1-2 ^b	1.5	< 50	2-5	15

Tabla 1. Características farmacocinéticas de los GC de uso sistémica

Bd: biodisponibilidad absoluta; Cmax: concentración máxima alcanzada; tmax: tiempo a concentración máxima; t $\frac{1}{2}$: vida media de eliminación; Vd: volumen aparente de distribución [8].

Las vías locales son de amplio uso en forma de soluciones, cremas, pomadas, aerosoles e inhaladores. Estas formas de aplicación tienen escasa absorción, aunque puede aumentarse debido a la duración del tratamiento, uso de vendajes oclusivos, estado de la piel y superficie del cuerpo a tratar.

Fármaco	Bd (%)	t½ desde la mucosa (h)
Beclometasona dipropionato	20	3-4
Budesonida 11	3	
Ciclesonida < 1	5	
Fluticasona propionato	< 1	7-8
Mometasona furoato	< 1	6
Triamcinolona acetona	23	2

Tabla 2. Características farmacocinéticas de los GC inhalados [8]

Las reacciones adversas en dichos casos son: trastornos de la piel y del tejido subcutáneo como, atrofia, adelgazamiento, estrías y psoriasis pustulosa; trastornos oculares como el aumento de la presión intraocular y glaucoma (vía oftálmica); trastornos endocrinos como la supresión del eje HPA, e hipercortisolismo (siempre que haya absorción sistémica, siendo más probable en niños y lactantes) [9,11].

2. CONCLUSIÓN

Después de más de 60 años estudiando los GC así como su afinidad por los diferentes receptores, mineralocorticoides y glucocorticoides, se siguen utilizando en la actualidad a pesar de sus efectos secundarios, principalmente en tratamientos crónicos. Su eficacia en diferentes patologías los hacen únicos en farmacología. Por ello es necesario buscar el GC ideal, aquel que no posea efectos adversos a altas concentraciones en plasma, ni afinidad por los MR, para evitar de este modo los efectos secundarios principales como la hipertensión arterial debido a la retención de Na⁺.

Se deben buscar soluciones a estos problemas principalmente para aquellas enfermedades crónicas que necesitan tratarse con los glucocorticoides. Sería interesante centrarse en la búsqueda de ese fármaco ideal. Muchas pueden ser las vertientes de la investigación. Entre ellas: la búsqueda de una molécula que impida la unión del glucocorticoide con el MR, de este modo la aldosterona se uniría sin problemas a su receptor ejerciendo su función sin que el receptor resulte sobreactivado; modificar la estructura del MR para que solo fuera activado por la aldosterona, aunque esto implicaría un proceso de modificación genética; modificar las moléculas de GC para aumentar su potencia a menos dosis, evitando la saturación de la isoenzima 11β-HSD2, disminuyendo la afinidad por el MR; identificar los genes diana de GR responsables de los efectos beneficiosos de los GC y comprobar si son posibles dianas farmacológicas, evitando tener que activar el receptor mediante el uso de agonistas farmacológicos que implican los efectos secundarios mencionados.

El motivo de la búsqueda del GC ideal son los pacientes. Mejorar su calidad de vida son motivos suficientes para seguir investigando. Otro motivo, en este caso, de las industrias farmacéuticas, es la económica. Realmente son las responsables de que en un futuro haya un corticoide que podamos utilizar sin tener en cuenta la dosis ni la duración del tratamiento, siempre y cuando sea beneficioso para la industria.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la elaboración de este trabajo de revisión bibliográfica se utilizó información obtenida de la biblioteca de Química y Biología de la sección de Ciencias de la Salud. También se buscó información en los recursos disponibles en el Servicio Biblioteca ULL: catálogos y biblioteca digital (punto Q), y artículos científicos de páginas web como SciELO, así como la página de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios).

La información más detallada fue obtenida principalmente a partir de artículos de investigación y revisión recogidos en la base de datos PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov) realizando la búsqueda con las siguientes palabras clave: *mineralocorticoid*, *glucocorticoids*, *Mineralocorticoids Receptors*, *Glucocorticoid Receptors*, *aldosterone*.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Silverthorn, Dee Unglaub. con la participación de William C. Ober. (2008) **Fisiología humana : un enfoque integrado**. 4ª ed. Editorial Buenos Aires [etc.] : Panamericana, cop. 200: 751-755.
2. Elise Gomez-Sanchez, Celso E. Gomez-Sanchez. **The Multifaceted Mineralocorticoid Receptor**. *Compr Physiol*. 2014 Jul [acceso 8 de octubre de 2016]; 4(3): 965–994. Disponible en doi: 10.1002/cphy.c130044.
3. Ana Aranda; **Receptores Nucleares** [Internet] 2010 Aug [acceso 9 de noviembre de 2016] Disponible en: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2010.08.1.
4. Say Viengchareun, Damien Le Menuet, Laetitia Martinerie, Mathilde Munier, Laurent Pascual-Le Tallec and Marc Lombès. **The mineralocorticoid receptor: insights into its molecular and (patho) physiological biology**. *Nucl Recept Signal*. 2007; 5: e012. Published online 2007 Nov 30 [acceso 4 de septiembre de 2016] Disponible en doi: <http://dx.doi.org/10.1621/nrs.05012>
5. Nicolette Farman, Marie-Edith Rafestin-Obli. **Multiple aspects of mineralocorticoid selectivity**. *American Journal of Physiology - Renal Physiology* Published 1 February 2001 [acceso 1 de diciembre de 2016] Vol. 280 no. 2, F181-F192.

6. Lorena Mosso G, Cristian Carvajal M, Carmen Campino J, Auristela Rojas O, Alexis González P, Adolfo Barraza M, Joaquín Montero L, Carlos Fardella B.: **Actividad de 11 beta hidroxisteroide dehidrogenasa tipo 2 en hipertensos chilenos**. Rev. méd. Chile; Santiago nov. 2002 [acceso 1 de diciembre de 2016]. v.130 n.11; 1201-1208; Disponible en doi: 10.4067/S0034-98872002001100001
7. Alfaidy, N (Alfaidy, N); BlotChabaud, M (BlotChabaud, M); Bonvalet, JP (Bonvalet, JP); Farman, N (Farman, N). **Vasopressin potentiates mineralocorticoid selectivity by stimulating 11 beta hydroxysteroid deshydrogenase in rat collecting duct**. J Clin Invest; NCBI; 1997 Nov 15 [acceso 16 de diciembre de 2016]; 100(10): 2437–2442. Disponible en doi: 10.1172/JCI119785
8. Mantero F, Boscaro M (1992) **Glucocorticoid-dependent hypertension**. J Steroid Biochem Mol Biol 43; PubMed; 1992 Oct [acceso 20 de enero de 2017]; 43(5). 409–413. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1390289?dopt=Abstract>
9. Héctor A. Serra^{1,2}, Juan Manuel Roganovich^{1,3}, Leonardo F. L. Rizzo^{1,3}. **Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional. De lo molecular al uso clínico**. Revista SciELO [revista Online] Ciudad Autónoma de Buenos Aires mar./abr. 2012 [acceso 30 de enero de 2017] vol.72 no.2. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?lng=es>.
10. Aemps.gob.es; España: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [Último acceso 31 de enero de 2017]. Centro de Información Online de Medicina de la Aemps-CIMA. **Prospecto: dexametasona**.
11. Aemps.gob.es; España: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [acceso 31 de enero de 2017]. Centro de Información Online de Medicina de la Aemps (CIMA). **Prospecto: prednisona**.
12. Aemps.gob.es; España: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [acceso 31 de enero de 2017]. Centro de Información Online de Medicina de la Aemps (CIMA). **Prospecto: clobetasol**.