

Palabras clave

Aldosterona, Receptor, Acciones genómicas, Hiperkalemia, Angiotensina II

Abreviaturas utilizadas

**ZG:** Zona glomerulosa  
**StAR:** steroidogenic acute regulatory; Proteína Regulatoria en Agudo de la Esteroidogénesis  
**CYP11A1-P450 scc:** enzima de clivaje de la cadena lateral vinculada con el citocromo P450  
**3β-HSD:** 3β hidroxisteroide deshidrogenasa  
**CYP21A:** 21-hidroxilasa  
**DOC:** 11-deoxicorticosterona  
**SRA:** Sistema Renina-Angiotensina  
**ACTH:** Hormona adrenocorticotropa  
**FAN:** Factor Auricular Natriurético  
**RM:** Receptor de mineralocorticoides  
**AIP:** Proteínas inducidas por aldosterona  
**Sgk1:** Serum and glucocorticoid regulated kinase  
**ENaC:** Canal epitelial de sodio  
**ROMK:** Renal outer medullary K<sup>+</sup> channel  
**CHIF:** Channel inducing factor  
**Ki-Ras A:** Kirsten Ras GTP-binding protein 2A  
**11β-HSD2:** 11β-hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2  
**NCC:** cotransportador Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> sensible a tiazidas  
**GPR 30:** Receptor acoplado a proteína G  
**Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPasa:** Bomba de sodio/potasio

Síntesis Inicial

El reconocimiento de la aldosterona, la identificación de su receptor y su amplia distribución tisular constituyen un capítulo fascinante vinculado con los síndromes por exceso de producción y efectos y con su participación en la remodelación vascular.

La producción de aldosterona es regulada principalmente por el sistema renina angiotensina y los niveles de potasio circulantes.

Una de las acciones principales de la aldosterona es la reabsorción de sodio, efecto principal, en su interacción con receptores específicos. Pero, más allá de este efecto, los mineralocorticoides actúan como vasomoduladores por mecanismos aun no completamente establecidos.

BIOSÍNTESIS DE LA ALDOSTERONA

La aldosterona constituye el principal esteroide con acción mineralocorticoide en el hombre. Sus efectos primordiales son la regulación del volumen extracelular y el balance de potasio a través de su acción sobre el nefrón distal. Sin em-

bargo son bien conocidos sus efectos en el colon, las glándulas salivales y sudoríparas y en el sistema cardiovascular.<sup>1</sup>

La aldosterona es sintetizada en la ZG de la corteza adrenal a partir del precursor común a todas las hormonas esteroideas, el colesterol. La especificidad de su biosíntesis por la ZG depende de la calidad enzimática de las células que la

componen ya que ellas carecen de 17 $\alpha$  hidroxilasa, indispensable para la síntesis de cortisol, y expresan de manera exclusiva un complejo enzimático denominado aldosterona sintetasa que cataliza el último paso en la biosíntesis de aldosterona<sup>1</sup> (fig. 25-1).

El paso limitante en la biosíntesis de aldosterona es el transporte de colesterol no esterificado hacia la cara interna de la membrana mitocondrial. La provisión constante de colesterol es efectuada de varias maneras: 1) mediante la incorporación desde la circulación de lipoproteínas intactas por endocitosis a través de un receptor específico o de ésteres de colesterol, sobre todo HDL, por un receptor selectivo, 2) por síntesis de novo o, 3) por hidrolización de las reservas de colesterol. El colesterol no esterificado es entonces transportado hacia la cara interna de la mitocondria donde se localiza la primera enzima en la vía esteroidogénica. Este proceso, mediado por la acción de la StAR, es considerado como un paso limitante<sup>2-3</sup> y da lugar a la conversión del colesterol en pregnenolona, catalizada por la CYP11A1-P450 scc.

La pregnenolona así formada es transportada hacia el retículo endoplásmico liso donde, por acción de la 3 $\beta$  HSD, única enzima esteroidogénica que no es citocromo P450, es convertida en progesterona la que, con la intervención de la 21-hidroxilasa, es transformada en DOC. Ésta es luego transportada al interior de la mitocondria donde se genera el producto final: aldosterona. La producción de aldosterona es catalizada por un complejo enzimático, la aldosterona sintetasa, codificada por el gen CYP11B2 y expresada exclusivamente en la ZG, por medio de tres reacciones consecutivas: 11 $\beta$ -hidroxilación para formar corticosterona, 18-hidroxilación que transforma la corticosterona en 18-hidroxicorticosterona y, por último, 18-metiloxidación que regula el paso final de producción de aldosterona.

Cabe destacar que la aldosterona sintetasa posee un alto grado de homología con la 11 $\beta$ -hidroxilasa, producto del gen CYP11B1, (aproximadamente 93%), la cual interviene en la conversión de 11-deoxicortisol a cortisol. Sus respectivos genes están localizados, muy próximos entre sí, en el cromosoma 8q21-22-24. Este hecho reviste importancia como parte de la explicación de la fisiopatología de una entidad denominada aldosteronismo suprimible con glucocorticoides.<sup>1</sup>

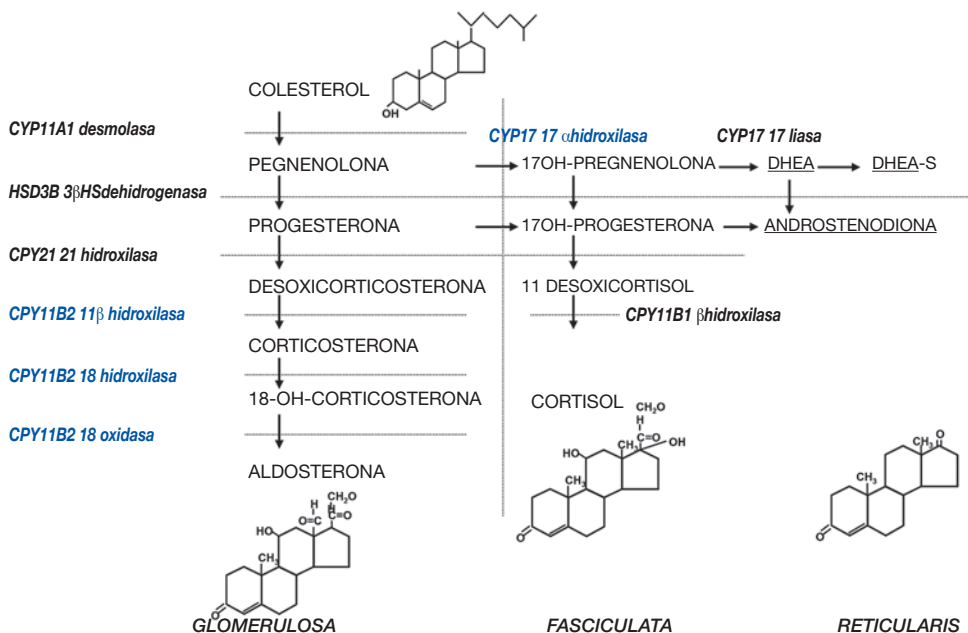
## REGULACIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE ALDOSTERONA

La producción aldosterona, que alcanza en promedio 100 a 150  $\mu$ g por día, está regulada principalmente por el SRA y la hiperkalemia.<sup>4</sup> No obstante diversos otros mecanismos deben ser considerados tales como el FAN, la ACTH y la hiponatremia<sup>1</sup> (fig. 25-2).

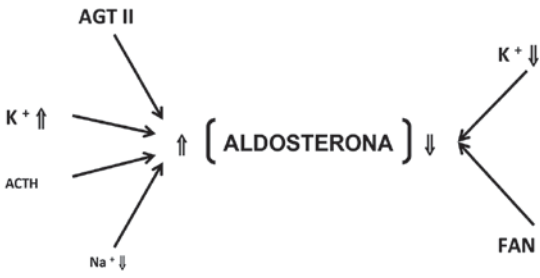
En resumen, la Angiotensina II estimula la síntesis y liberación de aldosterona a través de su unión con los receptores de tipo 1, acoplados a proteína G, de la ZG. El resultado final de esta interacción da lugar a la despolarización de la membrana, ingreso de calcio al citoplasma y activación de la Proteína quinasa dependiente de calmodulina que induce los efectos de la StAR y de la aldosterona sintetasa.<sup>4-5</sup>

Las células de la ZG son muy sensibles a los cambios del potasio extracelular. Con niveles superiores a 3,5 meq/l, incrementos tan pequeños como 0,1 meq inducen un significativo aumento de la producción de aldosterona. El aumento del potasio extracelular genera una despolarización de la membrana lo que, mediante la apertura de los canales de Calcio dependientes de voltaje, facilita el ingreso de calcio y de las reacciones que llevan a la producción de aldosterona.<sup>4</sup>

Si bien las células de la ZG expresan receptores a ACTH, su efecto sobre la producción de aldosterona es sólo tran-



**Figura 25-1.** Biosíntesis de los principales productos de la esteroidogénesis suprarrenal.



**Figura 25-2.** Principales factores involucrados con la producción de Aldosterona.

sitorio. En condiciones fisiológicas tampoco es importante el efecto directo de la hiponatremia ya que en general estos se observan en casos de depleción extrema. No obstante la concentración de sodio guarda estrecha relación con la regulación del SRA.<sup>1,3-4</sup>

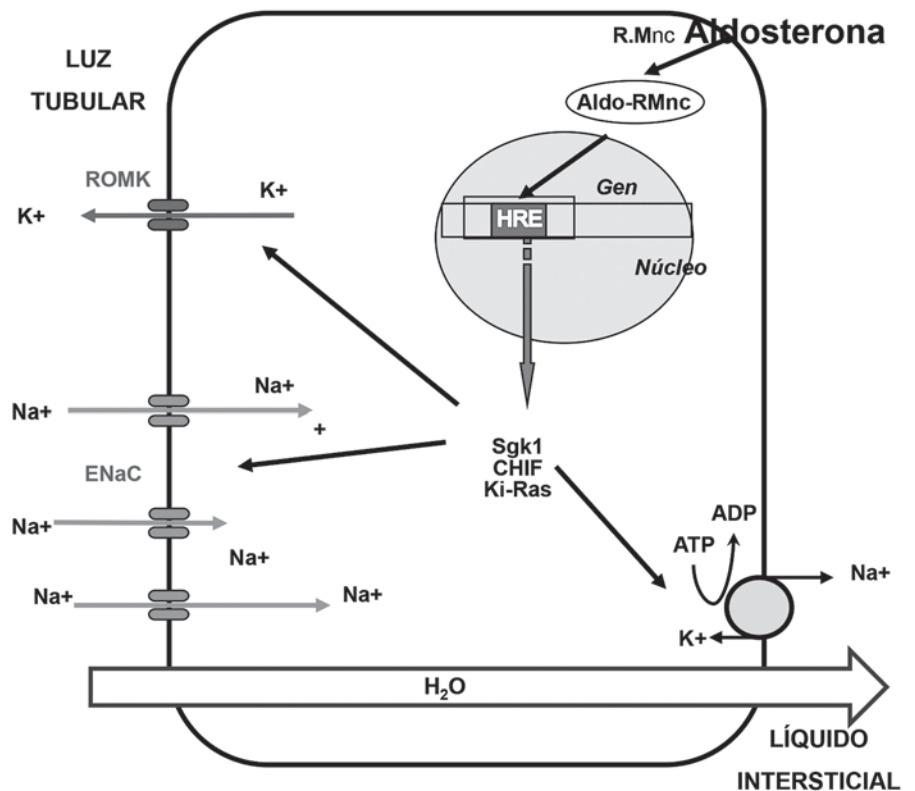
Por otra parte, la síntesis y secreción de aldosterona son reguladas negativamente por el FAN. Ha sido posible demostrar que el FAN inhibe tanto la secreción basal de aldosterona como la inducida por Angiotensina II, K<sup>+</sup> y ACTH a través de un mecanismo mediado por GMPc.<sup>1-4-6</sup>

### ACCIONES Y METABOLISMO DE LA ALDOSTERONA

De acuerdo con recientes investigaciones, los efectos de los mineralocorticoides son más amplios de lo refe-

rido tradicionalmente. Varias son las consideraciones que caben distinguir. La aldosterona ejerce efectos sistémicos a partir de su fuente adrenal y de fuentes tisulares periféricas. La mayoría de sus acciones tiene lugar mediante su unión con el RM que se expresa en los túbulos renales, las glándulas salivales y sudoríparas y las vellosidades intestinales (fig. 25-3). Sin embargo el RM se encuentra también en keratinocitos, células del hipocampo, cardiomiocitos, células endoteliales y musculares vasculares lisas. Al igual que otras hormonas esteroides, la aldosterona actúa clásicamente a través de su difusión al citoplasma donde se une con su receptor específico. El complejo hormona receptor se transloca al núcleo e interactúa con sitios específicos de la cromatina nuclear promoviendo la síntesis de nuevos productos AIP. Esta primera fase ocurre dentro de los 30 a 90 minutos tras el estímulo y entre las proteínas involucradas cabe destacar Sgk1 cuyo efecto está vinculado con la estabilidad de la expresión del ENaC en la membrana luminal, la activación de la bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa de la membrana intersticial y probablemente con el estímulo de las propiedades catalíticas del ROMK, CHIF como regulador de dicha bomba y Ki-Ras A como otro estabilizador de la actividad del ENaC.<sup>1,7</sup>

El RM posee similar afinidad para la aldosterona y el cortisol, cuyas concentraciones circulantes son netamente más elevada. No obstante, en condiciones fisiológicas el RM responde casi exclusivamente a la aldosterona a raíz de la acción de una enzima, la 11β-HSD2, que cataliza la conversión de cortisol en cortisona, un metabolito inactivo con escasa afinidad por el RM. Investigaciones recientes han puesto de



**Figura 25-3.** Mecanismo de acción clásica de la aldosterona. Sgk1: Serum and glucocorticoid regulated kinase 1; CHIF: Channel induced factor; Ki-Ras: Kirsten Ras GTP-binding protein 2A; ROMK : renal outer medullary K+ channel.

manifiesto que una mínima proporción de los RM son efectivamente ocupados por el cortisol.<sup>8</sup>

Como resultado de su interacción con sus receptores en el nefrón distal la aldosterona promueve la reabsorción de Na<sup>+</sup> a través del ENaC y su ulterior transporte a través de la membrana basolateral mediado por la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPasa sensible a ouabaina. El aumento del Na<sup>+</sup> intracitoplasmático promueve además la reabsorción de Cl<sup>-</sup> y el ingreso de agua que sigue los movimientos del Na<sup>+</sup> a través de la monocapa de células. Además de estas acciones, la aldosterona induce la expresión del NCC en el túbulo renal distal con lo que se estimula el transporte electroneutro de Na<sup>+</sup> y de Cl<sup>-</sup>.<sup>17</sup>

Las acciones epiteliales de la aldosterona siguen un patrón en 2 fases: precoz, que ocurre no antes de 30 minutos y dentro de las primeras 2 horas y tardía (>3 h) o prolongada, que se vincula con la modulación de la expresión de transportadores de Sodio y de Potasio. Estos efectos pueden ser inhibidos por drogas, como actinomicina y cicloheximida, que bloquean la transcripción y la transducción lo que pone en evidencia el mecanismo de acción a nivel genómico.<sup>7</sup> Como contrapartida, han sido reconocidos acciones rápidas de la aldosterona, que acontecen dentro de los primeros 15 minutos y no son bloqueados por inhibidores de la transcripción. No han sido completamente dilucidados los mecanismos implicados en estas acciones no genómicas, aunque sucesivas evidencias sostienen los mismos son, en gran parte, mediados por el RM convenientemente localizado en la membrana celular y en interacción con otros factores como caveolina y EGF, entre otros. Estudios recientes han demostrado, por otra parte, que un receptor huérfano acoplado a proteína G (GPR 30) actúa como mediador de las acciones rápidas de la aldosterona en células de músculo liso vascular y endoteliales.<sup>8,9</sup> Queda aún por establecer el rol fisiológico de la acción de la aldosterona mediado por estos mecanismos no genómicos rápidos. Es posible que esta respuesta rápida esté vinculada con mecanismos de adaptación a depleción aguda de volumen u ortostatismo.

Además de su acción sobre los túbulos distales, otros tipos celulares no epiteliales, particularmente en el aparato cardiovascular, el tejido adiposo y el sistema nervioso central, constituyen sitios blanco de la acción de los mineralocorticoides.<sup>10</sup> Si bien las características del RM son idénticas a las de tejidos epiteliales, el resultado es netamente diferente. Ha sido demostrado que la aldosterona tiene un efecto vasomodulador directo que puede resultar beneficioso o deletéreo, dependiendo de factores adicionales. Así, en tejido injuriado, el estímulo de la producción de óxido nítrico sintetasa induce vasodilatación y mejoría de la perfusión local mientras que el efecto vasoconstrictor promovido por la movilización rápida de calcio al citosol tiende a contrarrestar la hipotensión provocada por la misma injuria.<sup>11</sup>

Numerosos estudios han demostrado que la aldosterona posee efectos profibróticos y proinflamatorios aunque se requiere de factores adicionales tales como sal o condiciones patológicas como insuficiencia cardíaca congestiva. Sin embargo, aún no ha sido completamente determinado el papel fisiológico y el rol fisiopatológico en estos receptores no

epiteliales. El exceso de aldosterona induce el depósito de colágeno en los vasos sanguíneos, aumentando el remodelamiento vascular, en ese sentido ha sido posible demostrar que el suministro permanente de aldosterona, en presencia de ClNa, es capaz de estimular el desarrollo de fibrosis perivasculare e intersticial cardíaca e hipertrofia cardíaca, independientemente de los cambios en la presión sanguínea en tanto que no ocurre lo mismo en respuesta a la deficiencia de sal. Es posible que los efectos de la aldosterona involucren una estimulación directa de la proliferación de los miocitos y fibroblastos cardíacos así como también una respuesta reparativa a la inflamación y muerte celular. Es de destacar que el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca severa con antagonistas del RM, espirolactona o eplerenona, en dosis que no alcanzan a modificar la presión sanguínea, reduce significativamente tanto la morbilidad como la mortalidad. El mecanismo de la fibrosis inducida por la aldosterona no es claro aunque pudo verificarse que tanto la inflamación como la infiltración por macrófagos constituyen sendos prerrequisitos.<sup>10,11</sup>

En resumen los mineralocorticoides, fundamentalmente la aldosterona y el RM, continúan siendo objeto de investigación no sólo en lo relacionado con las consecuencias patológicas del exceso de producción sino también en lo vinculado con los mecanismos de remodelación vascular y el reconocimiento de la producción tisular de aldosterona. El reconocimiento cabal de todos estos mecanismos y acciones tiene como lógica derivación la detección de procedimientos terapéuticos capaces de prevenir o de corregir las consecuencias clínicas de diversas afecciones en las que interviene al sistema renina-angiotensina-aldosterona.

## Bibliografía sugerida

1. Rose BD y col. Chapter 6: Aldosterone. In 2012 UpToDate, Inc.
2. Kraemer FB. Adrenal cholesterol utilization. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 265-266: 42-45
3. Arlt W, Stewart PM. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:293-313
4. Goodman M. Chapter 4: Adrenal Glands. En Goodman MH ed. *Basic Medical Endocrinology (Third Edition)* Elsevier Inc, 2003:111-163
5. Nogueira EF, Bollag WB, Rainey WE. Angiotensin II regulation of adrenocortical gene transcription. *Mol Cell Endocrinol* 2009;302:230-236
6. Porzionato A, Macchi V, Rucinski M, Malendowicz LK, De Caro R. Natriuretic peptides in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Int Rev Cell Mol Biol* 2010;280:1-39
7. González Núñez D, Poch E. Aldosterona: aspectos fisiopatológicos fundamentales y nuevos mecanismos de acción en la nefrona distal. *Nefrología* 2006; 26: 291-303
8. Funder JW. Minireview: Aldosterone and mineralocorticoid receptors: past, present, and future. *Endocrinology* 2010;151:5098-5102
9. Krug AW, Pojoga LH, Williams GH, Adler GK. Cell membrane-associated mineralocorticoid receptors? New evidence. *Hypertension* 2011;57:1019-1025
10. Nguyen Dinh Cat A, Jaisser F. Extrarenal effects of aldosterone. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21:147-156.
11. Adler GK, Williams GH. Aldosterone: villain or protector? *Hypertension* 2007;50:31-32