

TÍTULO:

ALDOSTERONA.

Autores:

Julen Ocharan-Corcuera

María del Carmen Natalia Espinosa-Furlong

Centro:

CENTRO: ACADEMIA DE CIENCIAS MÉDICAS DE BILBAO. BILBAO. ESPAÑA.

IMSS Hospital Regional 2. CDMX.

Dirección:

Julen Ocharan-Corcuera

Correo electrónico: julenocharan@yahoo.es

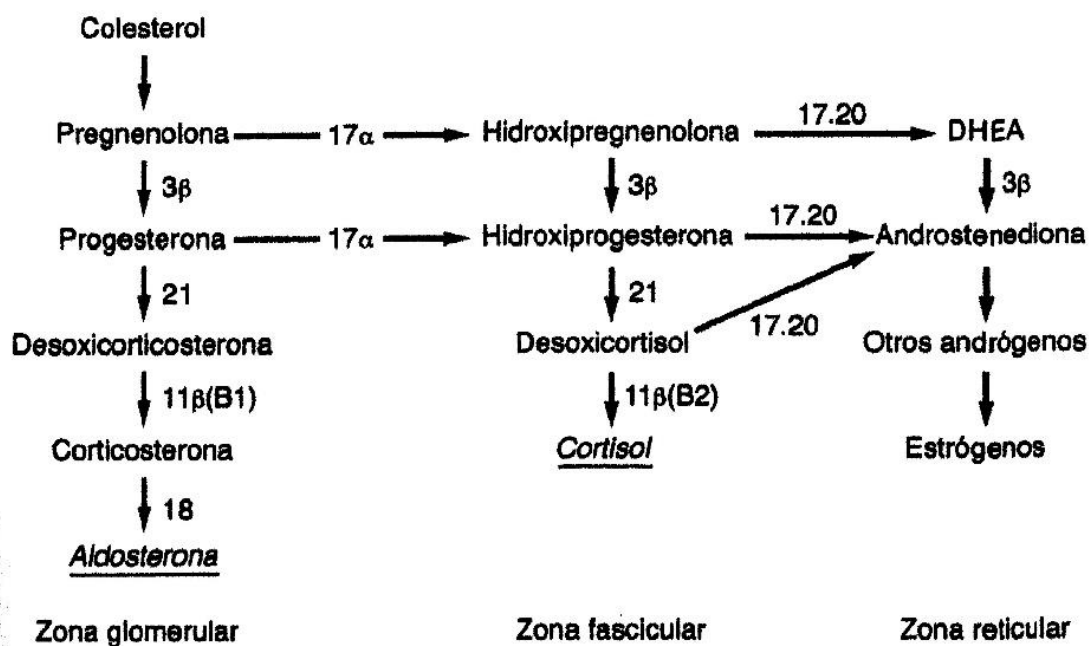


Resumen:

La aldosterona se sintetiza en la zona glomerular suprarrenal, mientras que el cortisol y los andrógenos se producen en la zona fascicular (capa media) y reticular (capa interna) de la corteza, respectivamente. La zona glomerular está bien adaptada para la producción de aldosterona. Se notifica las acciones y el control de secreción de la aldosterona y el mantenimiento del equilibrio del sodio y el agua.



La aldosterona se sintetiza en la zona glomerular suprarrenal (la capa externa de la corteza suprarrenal), mientras que el cortisol y los andrógenos se producen en la zona fascicular (capa media) y reticular (capa interna) de la corteza, respectivamente. La zona glomerular está bien adaptada para la producción de aldosterona. Tiene poca concentración de 17 α -hidroxilasa, la enzima necesaria para la síntesis de cortisol y andrógenos.



De mayor importancia es que el paso final en la conversión de corticosterona en aldosterona, la oxidación de un grupo hidroxilo en la posición del carbono 18 para formar un aldehído, solo ocurre en la zona glomerular. Las enzimas que catalizan esta reacción, conocidas como aldosterona sintasas, se suprimen en condiciones normales en la zona fascicular. Esta supresión es importante debido a que previene la regulación inadecuada de la secreción de aldosterona por ACTH.

Una forma rara de hiperaldosteronismo familiar que provoca hipertensión sensible a glucocorticoides provoca que la producción de



aldosterona sensible a la ACTH ocurra en la zona fascicular. La 11 β -hidroxilasa tiene dos isoformas: una en la vía de cortisol (β 2) y otra en la de aldosterona (β 1). La mutación en pacientes con aldosteronismo compensador de glucocorticoides (ACG) es la fusión del promotor de 11 β -hidrolasa de la isoforma de cortisol (β 2) en la secuencia codificadora de la isoforma β 1 en vía de aldosterona. Esto provoca la activación de aldosterona sintasa dependiente de la ACTH, que provoca cifras elevadas de productos bioquímicos finales únicos, 18-oxocortisol y 18-hidroxicortisol, ambos con actividad mineralocorticoide similar a aldosterona.

Acciones.

Los efectos principales de la aldosterona ocurren en la región distal de la nefrona, el sitio en el cual se determina la composición final de la orina. Como con otras hormonas esteroideas, la aldosterona actúa al difundir hacia la célula tubular y luego al unirse a un receptor citosólico específico. El complejo hormona-receptor migra al núcleo, donde interactúa con sitios específicos en la cromatina nuclear para reforzar la transcripción del ARN mensajero y ARN ribosomal. A su vez, esto se traduce en la síntesis de nuevas proteínas, que incluyen el canal de sodio en la membrana apical, el cual media los efectos fisiológicos de la aldosterona. El tiempo requerido para que ocurran estos procesos comprende el periodo latente de 90 min antes de que se afecte la excreción de electrolitos.

El sitio primario de acción de la aldosterona es en las células principales en el conducto colector cortical, donde estimula la reabsorción de NaCl y la secreción de potasio. Estos cambios en el transporte tubular se inducen por una mayor cantidad de canales de sodio y potasio en la membrana luminal y por una mayor probabilidad de que los canales estén abiertos. También se refuerza la actividad de Na⁺-K⁺-ATPasa en la membrana basolateral. Por ejemplo, el cambio de estado bajo a elevado de aldosterona puede aumentar la cantidad



de canales abiertos de sodio por célula de < 100 a casi 3 000. El incremento de la permeabilidad luminal a sodio inducido por aldosterona promueve la difusión pasiva de sodio hacia la célula tubular, este sodio regresa a la circulación sistémica por la bomba $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$. El movimiento de sodio catiónico a través de su canal es electrogénico, ya que la pérdida de sodio catiónico por el lumen crea una diferencia de potencial negativa en el lumen.

La electroneutralidad se mantiene en este caso gracias a la reabsorción pasiva de cloro a través de la vía paracelular entre las células o a la secreción celular de potasio hacia el lumen. Este efecto en el manejo del potasio tiene relevancia clínica porque la secreción de potasio por el conducto colector es el determinante principal de la excreción urinaria de potasio.

Además de su papel en el manejo de sodio y potasio, la aldosterona también puede afectar el manejo parcial de ácido al aumentar la actividad de las bombas secretoras de H^+-ATPasa en las células intercaladas en el conducto colector cortical. Los factores implicados en la regulación de la excreción de ácido se estudian en el capítulo 5.

Control de la secreción de aldosterona.

La aldosterona tiene un papel importante en el equilibrio de volumen y potasio por sus efectos renales. Por lo tanto, es apropiado que la depleción de volumen (que actúa por medio de la angiotensina II) y el incremento de la concentración plasmática de potasio sean los estímulos primarios para la secreción de aldosterona. La angiotensina II y el potasio actúan en la zona glomerular al promover la conversión de colesterol en pregnenolona y, más importante, la conversión de corticosterona en aldosterona.

El estímulo volumétrico para la secreción de aldosterona está mediado principalmente por el sistema renina-angiotensina. En individuos normales, la liberación tanto de renina como de aldosterona aumentan



con una dieta con bajo contenido de sal y disminuyen con una rica en sal. Estos cambios contribuyen a mantener el equilibrio de sodio. Con la restricción de sal, por ejemplo, los incrementos de renina, angiotensina II y aldosterona refuerzan la reabsorción de sodio en el conducto proximal y el colector, con lo que minimizan la excreción adicional de sodio.

El efecto estimulador de potasio provoca un incremento lineal de la concentración plasmática de potasio > 3.5 mEq/L, con incrementos tan pequeños de la concentración plasmática de potasio de 0.1 a 0.2 mEq/L, lo que eleva la liberación de aldosterona. El aumento consecuente de la excreción de potasio regresa la concentración plasmática de potasio hacia la normal.

Pese a que el potasio actúa de manera directa en las glándulas suprarrenales, el incremento consecuente de la secreción de aldosterona puede mediarse parcialmente por un sistema renina-angiotensina local intrasuprarrenal. En células aisladas de la zona glomerular; por ejemplo, el aumento de la concentración extracelular de potasio aumenta la liberación de renina. Inclusive la elevación relacionada con la liberación de aldosterona en este caso se altera por la presencia de un inhibidor de ECA que reduce la generación local de angiotensina II.

Mantenimiento del equilibrio de sodio y potasio.

Debido a que la aldosterona tiene un efecto simultáneo en el manejo de sodio y potasio, puede esperarse que la regulación de la excreción de sodio interfiera con la de potasio. Sin embargo, esta respuesta maladaptativa potencial no ocurre puesto que la secreción de potasio también se afecta en gran medida por la entrega de sodio y agua al sitio secretor distal. De este modo, el hiperaldosteronismo inducido por la depleción de volumen también se relaciona con la llegada distal disminuida, debida en parte a la reabsorción proximal reforzada. Estos



dos efectos tienden a equilibrarse y la secreción de potasio permanece relativamente constante. Estas respuestas se revierten por la expansión de volumen: la aldosterona reducida se contrarresta por el aumento de la entrega distal.

PÉPTIDO NATRIURÉTICO AURICULAR.

El péptido natriurético auricular (PNA) se libera por las células miocárdicas en las aurículas y en la insuficiencia cardiaca, también por los ventrículos. Circula principalmente como un polipéptido de 28 aminoácidos. La mayoría de sus acciones está mediada por su unión a receptores específicos en la membrana celular de las células blanco. El dominio interno de estos receptores tiene actividad de guanilato ciclasa, la cual provoca la formación del segundo mensajero guanosín monofosfato cíclico (GMF).

Acciones

El PNA tiene dos acciones principales que pueden contribuir a la regulación volumétrica: es un vasodilatación directo que disminuye la presión arterial sistémica e incrementa la excreción urinaria de sodio y agua. El efecto natriurético puede estar mediado por el aumento de la TFG (debido a la vasodilatación arteriolar aferente combinada y la vasoconstricción arteriolar eferente) y por una reducción de la reabsorción tubular de sodio. El conducto colector medular interno es el sitio de acción tubular mejor documentado. El PNA actúa en este segmento al cerrar directamente los canales de sodio en la membrana luminal a través de los cuales entra el sodio luminal a la célula. El PNA también puede disminuir indirectamente el transporte de sodio en este sitio al suprimir la liberación de renina por el riñón y de aldosterona por la glándula suprarrenal.

Los papeles relativos de filtración aumentada y reabsorción disminuida en la natriuresis inducida por el PNA son inciertos. El decremento de la reabsorción de sodio en el conducto colector puede ser la respuesta



inicial, debido a que la concentración de la hormona requerida para lograr este efecto es significativamente menor que aquella para afectar la hemodinámica glomerular. El incremento de la TFG puede contribuir a la natriuresis con una expansión de volumen más marcada y cifras mayores de PNA.

Control de la secreción de péptido natriurético auricular.

Pese a los múltiples sitios donde el PNA puede afectar la excreción de sodio y su liberación apropiada en respuesta a cambios volumétricos aún es incierto. Por ejemplo, la infusión de PNA en humanos normales por lo general solo induce diuresis modesta.

La vasodilatación y reducción subsecuente de la presión de perfusión renal y sistémica inducida por PNA puede ser responsable de su actividad natriurética en apariencia limitada. Es posible que la hipotensión actúe al disminuir la cantidad de sodio entregado al sitio sensible al PNA en el conducto colector medular interno. Un ejemplo clínico de este fenómeno puede ocurrir en la ICC, una alteración en que el gasto cardíaco y la perfusión renal están disminuidos. Estos pacientes tienen cifras elevadas de PNA, pero retienen sodio con avidez.

La importancia de reducir la presión de perfusión renal en el efecto natriurético de PNA se ha demostrado en experimentos con ratones transgénicos a los que se les ha administrado un gen de PNA adicional. Estos animales tienen un incremento de 10 veces las cifras plasmáticas de PNA, un equilibrio normal de sodio y una presión arterial menor que los animales de control. No obstante, si la presión arterial aumenta por expansión de volumen, el efecto natriurético de PNA se desenmascara, lo que provoca un incremento marcado de la excreción de sodio. De modo similar, la resistencia aparente al PNA en la ICC puede revertirse en grado sumo en animales al restaurar la perfusión renal a lo normal.



OTRAS HORMONAS PARECIDAS AL PÉPTIDO NATRIURÉTICO AURICULAR.

Es posible que el papel fisiológico principal del PNA se encuentre en la hemodinámica circulatoria y que otras hormonas parecidas a aquel sean reguladores más importantes de la excreción de sodio. Por ejemplo, se ha identificado otra hormona parecida al PNA (PNA más cuatro aminoácidos N-terminales adicionales) en la orina humana, denominada urodilatina. Se ha demostrado que las células distales de la nefrona secretan una prohormona PNA que podría ser la precursora de la urodilatina. La excreción de urodilatina aumenta en respuesta apropiada a la expansión de volumen y puede contribuir a la natriuresis consecuente al unirse a los receptores renales de PNA con la misma actividad que el PNA. Sin embargo, se desconoce el mecanismo mediante el cual se regula la producción de urodilatina y es posible que los receptores que controlan la secreción de PNA también regulen la secreción de péptidos parecidos al PNA en los riñones.

El péptido natriurético central (PNC) es una hormona natriurética adicional moderadamente homóloga al PNA. Al inicio se identificó en el cerebro, pero también se encuentra en el corazón, en particular en los ventrículos, no en las aurículas. La concentración circulante de PNC es <20% que la de PNA en individuos normales, pero puede ser igual o exceder aquella de PNA en pacientes con ICC. Las cifras de PNC están disponibles de modo habitual y aumentan en pacientes con ICC. Empero, los valores de PNC también se incrementan en otras condiciones clínicas y la insuficiencia renal limita su sensibilidad.

El péptido natriurético tipo C (CNP) tiene una estructura similar a la de otros péptidos natriuréticos. Activa el GMP cíclico por medio de un receptor distinto de PNA y PNC. Las células endoteliales vasculares y los riñones producen CNP. En los estudios iniciales se sugirió que la función principal de este último podía involucrar la regulación del flujo



sanguíneo local. Sin embargo, la tasa de excreción urinaria (pero no la concentración plasmática de CNP) aumenta en la ICC, lo que da paso a la posibilidad de un papel paracrino o autocrino en la excreción de sodio.

NATRIURESIS POR PRESIÓN.

Una característica de “respaldo” del sistema regulador de volumen que puede compensar una anomalía en el control humoral de la excreción de Na^+ es el fenómeno de natriuresis por presión. En individuos normales, un ligero incremento de presión arterial tiene como resultado un aumento relativamente grande de la excreción urinaria de Na^+ y agua. En contraste con los demás mediadores del transporte tubular de Na^+ , este fenómeno de natriuresis por presión no requiere mecanismos sensores con mediación neural o humoral, debido a que los cambios volumétricos afectan de manera directa el gasto cardíaco y por lo tanto la presión arterial sistémica. Los mecanismos que median estos eventos se desconocen, pero pueden involucrar las prostaglandinas y el óxido nítrico.

La importancia potencial de la natriuresis por presión puede ilustrar, se por el fenómeno de escape de aldosterona. Cuando se administra aldosterona y una dieta rica en sal a animales y a humanos, al inicio, estos retienen sodio que provoca expansión de volumen y aumento leve de la presión arterial; también ocurre hipopotasemia debido a la estimulación de la secreción de potasio. Sin embargo, en unos cuantos días hay natriuresis espontánea que disminuye el volumen plasmático hacia la normal. Después, la ingesta y excreción de sodio permanecen iguales, aunque la hipertensión leve y la hipopotasemia persisten.

Se ha considerado el PNA y la natriuresis por presión contribuyen a esta respuesta al disminuir la reabsorción tubular en sitios distintos al conductor colector cortical sensible a aldosterona. Para evaluar por vía



experimental el efecto de la natriuresis por presión, se colocó una pinza alrededor de la aorta suprarrenal para evitar que el incremento de la presión sistémica se transmitiera a los riñones (día 0).

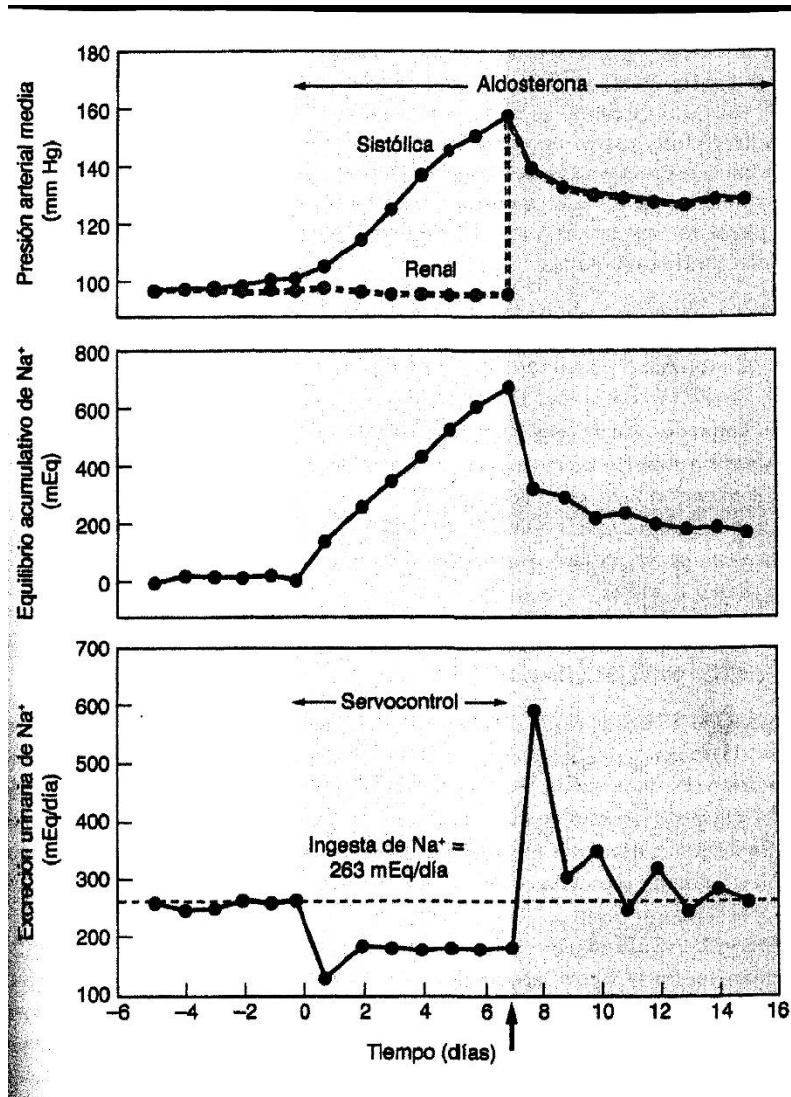


Figura 2



Como se muestra en la figura 2, ahora no hay un fenómeno de escape ya que la excreción de sodio permanece baja. La retención de sodio continua en este caso provoca una expansión de volumen plasmático siempre creciente (evidenciada por el equilibrio positivo de sodio) e hipertensión.

No obstante, cuando se liberó la pinza el día 7, la presión de perfusión renal aumentó y pudo ocurrir el escape de aldosterona. El nuevo estado estacionario en el cual la ingesta y excreción de sodio fueron iguales de nuevo en los días 10 a 14 es similar al observado en perros a los cuales se administró aldosterona pero no la pinza aórtica: hipertensión leve sin edema debido a que se retuvo solo una pequeña cantidad de sodio.



Bibliografía:

- 1.-Bankir L, Bichet DG, Morgenthaler NG. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. *J Intern Med.* 2017; 282: 284-97.
- 2.- Gonzalez-Campoy JM, Romero JC, Knox FG. Escape from the sodium-retaining effects of mineralocorticoids: role of ANF and intrarenal hormone systems. *Kidney Int.* 1989; 35: 767-76.
- 3.- Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, et al. Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone escape. *Hypertension.* 1984; 6: 1183-1192.
- 4.- Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell.* 2001; 104: 545-56.
- 5.- Rabelink TJ, Koomans HA, Hené RJ, et al. Early and late adjustment to potassium loading in humans. *Kidney Int.* 1990; 38: 942-7.
- 6.- Rose BD, Post TW. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders.* 5th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001.
- 7.- Theilig F, Wu Q. ANP-induced signaling cascade and its implications in renal pathophysiology. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015; 308: F1047-55.
- 8.- Sagnella GA, Markandu ND, Buckley MG, et al. Hormones response to gradual changes in dietary sodium intake in humans. *Am J Physiol.* 1989; 256: R1171-5.
- 9.- Yang T, Xu C. Physiology and pathophysiology of the intrarenal renin-angiotensin system: an update. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28: 1040-9.

