

ACTUALIZACIÓN DE TEMA

Aldosterona: nuevos conocimientos sobre sus aspectos morfofuncionales

Aldosterone: new knowledge on its morphological-functional aspects

MsC. Lizet García Cabrera,¹ MsC. Oscar Rodríguez Reyes² y MsC. Hector Gala Vidal³

¹ Especialista de I Grado en Fisiología Normal y Patológica. Máster de Atención en Urgencias Estomatológicas. Profesora Asistente. Facultad de Estomatología, Santiago de Cuba, Cuba.

² Especialista de I Grado en Fisiología Normal y Patológica. Máster de Atención en Urgencias Estomatológicas. Instructor. Facultad de Estomatología, Santiago de Cuba, Cuba.

³ Especialista de II Grado en Medicina General Integral. Máster en Atención Integral al Niño. Profesor Asistente. Policlínico Universitario "30 de Noviembre", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

La importante función homeostática del sistema endocrino se consigue con la participación multifactorial de diversas hormonas, que en orden de jerarquía regulan la secreción de una manera precisa e integrada; pero las pertenecientes al grupo de las mineralocorticoides, en especial la aldosterona, son primordiales, pues mantienen el balance hidromineral del cuerpo, de extrema importancia para la conservación del equilibrio del medio interno.

Palabras clave: sistema endocrino, hormona, aldosterona, balance hidromineral.

ABSTRACT

The important homeostatic function of the endocrine system is achieved with the multifactorial participation of diverse hormones which, above or below in rank, regulate the secretion in a precise and integrated way; but those belonging to the mineralocorticoids group, especially aldosterone, are essential because they maintain the hydromineral balance of the body, of extreme importance for the conservation of the inner balance.

Key words: endocrine system, hormone, aldosterone, hydromineral balance.

INTRODUCCIÓN

La aldosterona, hormona esteroidea de la familia de los mineralocorticoides, producida por la sección externa de la zona glomerular de la corteza adrenal en la glándula suprarrenal, actúa en la conservación del sodio, tanto secretando potasio como

incrementando la presión sanguínea. Fue aislada preliminarmente por Simpson y Tait en 1953, su ritmo de secreción es diurno y cumple importantes funciones en el mantenimiento de la vida. ¹

Formada principalmente a partir del colesterol y absorbida directamente de la sangre circulante por endocitosis a través de la membrana celular, ello ocurre fundamentalmente en 2 organitos intracelulares: la mitocondria y el retículo endoplásmico, si bien cada paso es sintetizado por un sistema enzimático específico.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA ALDOSTERONA

El sustrato para la síntesis de aldosterona es el colesterol, que luego de ser captado por la mitocondria, deviene pregnenolona en el llamado "camino precoz" (con intervención de la enzima P₄₅₀), la cual se convierte a su vez en progesterona por acción de la isoenzima II de la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β -HSD) y finalmente esta hormona esteroidea se hidroxila a 17 α -OH pregnenolona por medio de la actividad de la CYP 17 α -hidroxilasa.

La hidroxilación de progesterona en la zona glomerulosa o de la 17 α -OH en la zona fasciculada, es mediada por la 21-hidroxilasa y durante ese proceso se produce desoxicorticosterona u 11-desoxicortisol. El paso final en la biosíntesis del cortisol tiene lugar en la mitocondria, a través de la conversión del 11-desoxicortisol en cortisol por medio de la enzima citocromo P₁₁B₁ (CY P₁₁B₁) u 11 β -hidroxilasa. En la zona glomerulosa, la mencionada hormona se convierte en desoxicorticosterona por acción de la 21-hidroxilasa, luego en corticosterona por medio de la 11 β -hidroxilasa o la CYP₁₁B₂ (aldosterona sintetasa) y esta última puede ser requerida para la conversión de corticosterona en aldosterona a través de la intermedia 18-OHcorticosterona o "camino tardío", lo cual significa que a partir de CYP₁₁B₂ se obtienen 11 β -hidroxilación, 18-hidroxilación y 18-metiloxidación. ¹⁻³

De hecho, la mayor proporción de corticosterona y DOCA se genera en la zona fasciculada; y la de 18-hidroxycorticosterona, en la glomerulosa. De cualquier modo, su secreción depende del ACTH. ¹

El exceso de aldosterona constituye un factor fisiopatológico importante en la producción de hipertrofia del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardíaca, más allá de las alteraciones de la presión arterial que puedan estar presentes. ² En la bibliografía médica se describen receptores mineralocorticoides (RMC) en el corazón, cerebro y riñón de la rata, que han sido clonados y tienen gran afinidad para la aldosterona y el cortisol. Hay un RMC específico en los miocitos cardíacos y también se ha demostrado que incluso el miocardio es capaz de elaborar aldosterona. ²⁻⁴

La síntesis de esta última resulta incentivada por varios factores:

1. En primer lugar y como estimuladores más sensibles de la hormona se encuentran los niveles de potasio, pues cuando estos se incrementan en proporción con las deficiencias plasmáticas de sodio o el aumento de los valores de angiotensina II o ACTH en el plasma, regulan la síntesis de aldosterona mediante la despolarización de las células en la zona glomerular, que abre los canales voltaje-dependientes de calcio.
2. Por acidosis plasmática.

3. Por descenso de la presión sanguínea, que estimula los receptores de distensión localizados en las arterias coronarias y a su vez la glándula suprarrenal para la liberación de aldosterona, lo cual incrementa la reabsorción de sodio en la orina, el sudor y la absorción en el intestino, de manera que aumenta la osmolaridad en el fluido extracelular y eventualmente normaliza los niveles de la mencionada presión.

FUNCIONES ESENCIALES

La aldosterona ejerce 2 acciones fundamentales:

1. Actuando sobre los receptores de mineralocorticoides (MR) de las células principales en el túbulo distal de la nefrona, incrementa la permeabilidad en su membrana apical luminal al potasio y sodio, así como activa las bombas Na^+/K^+ basolaterales, con lo cual estimula la hidrólisis de adenosintrifosfato (ATP) y conduce a la fosforilación de la bomba, pero también a un cambio de conformación que expone los iones positivos de sodio al exterior. La forma fosforilada tiene una afinidad baja por los iones de Na^+ ; de ahí la reabsorción de dichos iones, de agua hacia el torrente sanguíneo y de la secreción de iones K^+ (potasio) a través de la orina (los aniones de cloruro son igualmente reabsorbidos en unión de los cationes de sodio para mantener el equilibrio electroquímico del sistema).

En la bibliografía médica consultada se plantea que la aldosterona es causante de la reabsorción aproximada de 2 % del sodio filtrado en los riñones, que casi equivale a todo el contenido de ese metal en la sangre humana, con una tasa de filtración glomerular normal (180 L/día).⁴

Oberleithner⁵ ha demostrado que la aldosterona, al actuar a través de los receptores mineralocorticoides, estimula la entrada de Na^+ y agua en las células, las cuales, edematizadas, disminuyen de tamaño al añadirse concentraciones micromolares de amiloride (que no inhiben el intercambio de protones), probablemente por inhibición de un canal de sodio (similar al de células del túbulo contorneado distal de la nefrona). Las estimulaciones de los canales de sodio serían inducidas por un efecto genómico de la aldosterona, que propicia la entrada de sodio y la despolarización, de modo que entonces se crea un gradiente electroquímico y, con ello, la acumulación de agua. La hinchazón celular activa la bomba Na^+/K^+ ATPasa (mayor entrada de K^+).

2. Estimulando la secreción de H^+ por las células intercaladas en el ducto colector, regula los niveles plasmáticos de bicarbonato (HCO_3^-) y su equilibrio acidobase.³

Entre otras funciones pueden mencionarse:

3. Modula la reactividad vascular: La aldosterona provoca disfunción endotelial y en animales de experimentación aumenta la infiltración de macrófagos y aterosclerosis. Las células endoteliales (CE) coronarias y aórticas expresan ARNm de RMC y proteínas; los RMC de las CE median en la transcripción de genes dependientes de la aldosterona. Esta última estimula el gen de ICAM-1 y las proteínas en las CE de las arterias coronarias; procesos inhibidos por la espironolactona, pero si bien esa hormona favorece la adhesión de leucocitos a las CE, la espironolactona impide su efecto.

Actualmente se considera que la aldosterona es un factor profibrótico vascular. Existen numerosas confirmaciones de la existencia de receptores de la hormona en las células musculares lisas vasculares (CMLV), con diferentes implicaciones funcionales.^{5,6}

4. Regula el transporte de Na^+ en las células cardíacas;^{6,7} pero directamente estimula la síntesis del mRNA de la $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$ y la acumulación de proteínas en las dichas células.⁸
5. Sistematiza la entrada de Ca^{++} en los miocitos.⁸⁻¹¹
6. Actúa sobre el sistema nervioso central mediante la liberación de arginina vasopresina (ADH), que sirve para conservar las acciones directas sobre la reabsorción tubular.
7. Otro aspecto sobresaliente es el hallazgo de receptores mineralocorticoides en el cerebro, que estimulan la porción simpática del sistema motor visceral, al elevar la presión arterial y promover respuestas inflamatorias.
8. La aldosterona, probablemente actuando la mayoría de las veces mediante receptores de mineralocorticoides, puede influir positivamente sobre la neurogénesis en el giro dentado.⁵

LOCALIZACIÓN DE LOS RECEPTORES

A diferencia de los neurorreceptores, los receptores clásicos esteroideos se localizan intracelularmente. El complejo receptor de aldosterona se une al ADN, a elementos específicos de respuesta a hormonas, lo cual conduce a la transcripción específica de genes.

Sin dudas, algunos de los genes transcritos son cruciales para el transporte transepitelial de sodio, incluidas 3 subunidades de los canales epiteliales de sodio, las bombas Na^+/K^+ , sus proteínas reguladoras en suero, la cinasa estimulada por glucocorticoides y el factor de inducción de canales, respectivamente.

- Regulación de su secreción

A) Función del sistema renina-angiotensina-aldosterona

La angiotensina normaliza la aldosterona y es su regulación central.⁶ La angiotensina II actúa sinérgicamente con el potasio y la realimentación de este último resulta virtualmente inoperante cuando no está presente la primera.⁷ Una pequeña porción de la regulación resultante de angiotensina II tiene lugar indirectamente en la disminución del flujo de sangre a través del hígado, por constricción de capilares.⁸ Cuando el flujo sanguíneo decrece de esa forma, las enzimas hepáticas destruyen la aldosterona.

B) Función de los nervios simpáticos

La producción de aldosterona también se ve afectada de una manera u otra por el control nervioso que integra el inverso de la presión arterial carótida,⁹ el dolor, la postura¹⁰ y probablemente la emoción (ansiedad, miedo y hostilidad),¹¹ incluido el

estrés quirúrgico.¹² La ansiedad incrementa los niveles de aldosterona,¹³ la cual participa en el proceso por la duración de su migración en los núcleos celulares.¹⁴

C) Función de los barorreceptores

La presión en la arteria carótida disminuye la secreción de aldosterona.

- La concentración de potasio en el plasma

La cantidad de aldosterona segregada es una función directa del suero potásico, probablemente determinada por sensores en la arteria carótida.¹⁵⁻¹⁷

- La concentración de sodio en el plasma

La aldosterona aumenta más con entradas bajas de sodio, pero la tasa de su incremento plasmático se eleva cuando el potasio en el suero no resulta mucho menor con altas entradas de sodio como lo es a bajas. Así, ese metal está fuertemente regulado en todas las entradas de sodio por la aldosterona, cuando su suministro es adecuado, lo cual se produce normalmente en dietas primitivas.

D) Función de la hormona adrenocorticotropa (ACTH)

Tiene algún efecto estimulante sobre la aldosterona, posiblemente por la estimulación de la formación de DOC, que es un precursor de la aldosterona.⁶ Esta última se incrementa por pérdidas de sangre, embarazo¹⁰ y presumiblemente por otras circunstancias como choque endotoxínico y quemaduras.^{18,19}

De forma general puede plantearse que los mayores reguladores de la secreción de aldosterona son la angiotensina II, el ion K^+ , y el ACTH.⁵ El ACTH, cuando estimula continuamente, tal como puede ocurrir en el estrés crónico, disminuye la secreción de aldosterona; sin embargo, ejercen una acción estimulante menor: la angiotensina III, la vasopresina y la serotonina, en tanto son inhibidores: la somatostatina, el ANP, la endorfina β , la dopamina y la digoxina.

La hormona regula el transporte de Na^+ en las células cardíacas,⁷ directamente estimula la síntesis del ARNm de la $Na^+-K^+-ATPasa$ y la acumulación de proteínas en las células cardíacas.¹⁸ También activa al cotransportador $Na^+-K^+-2Cl^-$ para aumentar la entrada de Na^+ y estimular la bomba Na^+-K^+ ^{18,19}. Otra acción es la de regular la entrada de Ca^{++} en los miocitos.⁸⁻¹¹

Entre los efectos perjudiciales de la aldosterona¹²⁻¹⁵ se encuentran:

1. Pérdida de Mg^{++} y K^+ por aumento de su excreción urinaria, más retención de Na^+ ; potenciación de las catecolaminas; inducción de arritmias ventriculares, hipertrofia y fibrosis miocárdica; vasculopatía por disfunción endotelial; inhibición de la fibrinólisis; atenuación de los barorreflejos, desarrollo de nefroesclerosis maligna y elevación de la presión arterial.
2. Incremento del contenido de nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato (NADPH), que favorece la formación de O_2^- y, por tanto, induce inflamación vascular, isquemia y necrosis miocárdica, así como aumenta el estrés oxidativo (EO) y la síntesis de colágeno en los fibroblastos, o sea, la hormona ejerce efectos específicos sobre el

corazón; pero es probable que su acción sobre las células se centre en el intercambio iónico. La aldosterona tiene además la capacidad de inducir o inhibir la síntesis de numerosas proteínas y de colágeno por los fibroblastos.²⁰

CONCLUSIONES

La aldosterona es una hormona esteroidea que conserva el sodio, secreta potasio e incrementa la presión sanguínea.

Su secreción posee un ritmo diurno y disminuye con la edad, lo cual puede contribuir al mareo y descenso de la presión arterial con los cambios súbitos de posición (hipotensión ortostática).

Hay receptores mineralocorticoides no solo en las células principales del túbulo distal de la nefrona renal, sino también en el corazón y el cerebro. La presencia de estos en el órgano central del sistema circulatorio facilita el transporte de Na⁺ en las células cardíacas y la síntesis del ARNm de la Na⁺-K⁺-ATPasa, acumula proteínas en las mencionadas células y regula la entrada de Ca⁺⁺ en los miocitos, de manera que la hormona posee acción inotrópica positiva.

Estimula la neurogénesis en el giro dentado y tiene determinados efectos perjudiciales sobre la salud, entre ellos la pérdida de magnesio y potasio, la inducción de arritmias ventriculares y otros.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ikeda U, Hyman R, Smith TW, Medford RM. Aldosterone-mediated regulation of Na⁺, K⁺-ATPase gene expression in adult and neonatal rat cardiocytes. *J Biol Chem* 1991; 266:12058-66.
2. Duprez DA, Bauwens FR, De Buyzere ML, De Backer TL. Influence of arterial blood pressure and aldosterone on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71:17A- 20A.
3. Brilla CG, Maisch B, Weber KT. Myocardial collagen matrix remodelling in arterial hypertension. *Eur Heart J* 1992; 13(suppl D):24-32.
4. Lombes M, Alfaidy N, Eugene E, Lessana A, Farman N, Bonvalet JP. Prerequisite for cardiac aldosterone action. Mineralocorticoid receptor and 11 β-hydroxysteroid dehydrogenase in the human heart. *Circulation* 1995; 92:175-82.
5. Oberleithner H, Ludwig T, Riethmüller C, Hillebrand U, Altermann L, Schafer C, et al. Human endothelium, target for aldosterone. *Hypertension* 2004; 43:952-6.
6. Williams GH. Aldosterone biosynthesis, regulation, and classical mechanism of action. *Heart Fail Rev* 2005; 10:7-13.
7. Mihailidou AS, Buhagiar KA, Rasmussen HH. Na⁺ influx and Na⁺-K⁺ pump activation during short-term exposure of cardiac myocytes to aldosterone. *Am J Physiol* 1998; 274:C175-C81.

8. Korichneva I, Puceat M, Millanvoeye-van Brussel E, Geraud G, Vassort G. Aldosterone modulates both the Na/H antiport and Cl/HCO₃ exchanger in cultured neonatal rat cardiac cells. *J Mol Cell Cardiol.* 1995; 27:2521-8.
9. Wehling M, Neylon CB, Fullerton M, Bobik A, Funder JW. Nongenomic effects of aldosterone on intracellular Ca²⁺ in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1995; 76:973-97.
10. Bénitah JP, Vassort G. Aldosterone upregulates Ca²⁺ current in adult rat cardiomyocytes. *Circ Res* 1999; 85:1139-45.
11. Mulrow PJ, Franco Saenz R. The adrenal renin-angiotensin system: a local hormonal regulator of aldosterone production. *J Hipertensión* 1996; 14:173-6.
12. Liu SL, Schmuck S, Chorazczyzewski JZ, Gros R, Feldman RD. Aldosterone regulates vascular reactivity: short-term effects mediated by phosphatidylinositol 3-kinase-dependent nitric oxide synthase activation. *Circulation* 2003; 108(19): 2400-6.
13. Sütsch G, Bertel O, Riskenbacher P, Clozel M, Yandle TG, Nicholls MG, et al. Regulation of aldosterone secretion in patients with chronic congestive heart failure by endothelins. *Am J Cardiol* 2000; 85:973-6.
14. Struthers AD. Aldosterone: cardiovascular assault. *Am Heart J* 2002; 144:S2-7.
15. McMahon EG. Recent studies with eplerenone, a novel selective aldosterone receptor antagonist. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1(2):190-6.
16. Christ M, Günther A, Heck M. Aldosterone, not estradiol, is the physiological agonist for increases in cAMP in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1999; 99:1485-91.
17. Bonvalet JP, Alfaidy N, Farman N, Lombès M. Aldosterone: intracellular receptors in human heart. *Eur Heart J* 1995; 16(suppl N):92-7.
18. Struthers AD. Aldosterone in chronic heart failure: have we forgotten it? En: *Heart failure in clinical practice*. London: Martin Dunitz, 1996.
19. Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. *J Mol Cell Cardiol* 1993; 25:563-75.
20. Cohn JN, Colucci W. Cardiovascular effects of aldosterone and post-acute myocardial infarction pathophysiology. *Am J Cardiol* 2006; 97 [Suppl]:4F-12F.

Recibido: 6 de diciembre de 2010

Aprobado: 10 de enero de 2011

MSc. Lizet García Cabrera. Facultad de Estomatología, avenida de las Américas, entre calles I y E, reparto Sueño, Santiago de Cuba, Cuba.
Dirección electrónica: lisgarcia@medired.scu.sld.cu