

REDESCUBRIMIENTO DE LA ALDOSTERONA

ALCIDES A. GRECA¹

Profesor Titular de Clínica Médica. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.

Los conocimientos acerca del eje renina-angiotensina-aldosterona han crecido significativamente en los últimos años. Sin embargo, el acento estuvo puesto hasta ahora en la enzima de conversión de angiotensina (ECA) y su inhibición con distintas moléculas (IECA) y en el bloqueo de los receptores de este péptido. Se ha dilucidado el rol de los receptores AT1 bastante profundamente, pudiendo ser bloqueados con alta efectividad con los antagonistas de receptores de angiotensina (ARA) y en buena medida el de los AT2. Se han identificado varios receptores más y también sustancias intermedias como la angiotensina 1-7, cuyo papel fisiopatológico está todavía en vías de esclarecimiento.

La aldosterona en cambio, fue menos estudiada hasta que se identificó su importancia en el manejo de la insuficiencia cardíaca a partir del estudio RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) llevado a cabo en 1999. Este ensayo probó que el antagonismo de la aldosterona en pacientes que recibían IECA, además de reducir en un 30% la mortalidad tanto por insuficiencia ventricular progresiva como por muerte súbita, mejoraba la función ventricular y la tolerancia al ejercicio.¹ A partir de entonces se intensificó la investigación relacionada con el bloqueo de la aldosterona y su aplicación en la enfermedad cardiovascular.

Conocimientos clásicos sobre aldosterona

La vinculación tradicionalmente reconocida entre aldosterona e hipertensión e insuficiencia cardíaca ha estado relacionada con la retención de sodio y la eliminación de potasio. El riñón filtra más de 180 litros de plasma por día conteniendo 23 moles de sal y reabsorbe el 99% del sodio filtrado. El túbulo proximal reabsorbe aproximadamente el 60% a través del intercambiador sodio-hidrógeno; la porción gruesa del asa ascen-

dente de Henle reabsorbe un 30% por acción de los cotransportadores sodio-potasio-cloruro; el 7% es reabsorbido por el cotransportador sodio-cloruro del túbulo distal y el 2% restante es manejado por los canales epiteliales de sodio del túbulo colector. El sistema renina-angiotensina regula la actividad de estos canales de sodio cuando una oferta disminuida del catión al asa de Henle genera secreción de renina por el aparato yuxtaglomerular. La renina cataliza el paso del precursor angiotensinógeno a angiotensina I, la cual se convierte en el pulmón en angiotensina II por medio de la ECA. La angiotensina II, uniéndose a sus receptores específicos en la glomerulosa adrenal, estimula la secreción de aldosterona, la cual se une a su vez a su receptor en el nefrón distal, provocando la hiperactividad de los canales epiteliales de sodio y la reabsorción del catión.²

Durante años se pensó que dosis óptimas de IECA podían bloquear totalmente la producción de aldosterona, dado que la angiotensina II es un potente estímulo de la glomerulosa adrenal. Hoy se sabe que tanto la angiotensina II cuanto la aldosterona escapan a la acción de los IECA a largo plazo, produciéndose un efecto denominado “**escape de aldosterona**”.³ En los pacientes con insuficiencia cardíaca, las concentraciones plasmáticas de aldosterona pueden alcanzar 20 veces el valor normal debido a un aumento de la producción y a una disminución del clearance hepático.

La aldosterona como causa de hipertensión

Además de los muy conocidos cuadros de **hiperaldosteronismo primario** causados por adenoma o hiperplasia difusa adrenal (que no consideraremos en este trabajo), el estudio de familias con hipertensión o hipotensión ha permitido identificar genes que regulan los pasos de intercambio iónico relacionados directa e indirectamente con aldosterona. Las anomalías en

¹ Dirección postal: Entre Ríos 190, 7º B, 2000 Rosario, SF. Correo electrónico: algreca@clinica-unr.org

la actividad de la aldosterona sintetasa son capaces de producir hipertensión o hipotensión. El **aldosteronismo remediable por corticoides** es un rasgo autosómico dominante caracterizado por hipertensión de comienzo temprano y supresión de la actividad de renina con niveles de aldosterona normales o elevados. Es causado por una duplicación génica originada en un *crossover* desigual entre dos genes que codifican enzimas que intervienen en la biosíntesis de esteroides adrenales (aldosterona sintetasa y 11 β hidroxilasa).^{4,5} El gen quimérico codifica una proteína con actividad de aldosterona sintetasa que se expresa ectópicamente en la zona fasciculada adrenal, bajo el control de la corticotrofina más que de la angiotensina II. La producción normal de cortisol produce una secreción constitutiva de aldosterona, expansión del volumen plasmático, hipertensión y supresión de los niveles de renina. En los casos de mutaciones que producen pérdida de la actividad de aldosterona sintetasa, la consecuencia es la alteración de la reabsorción de sodio y secreción de potasio e hidrógeno en el nefrón distal, lo que conduce a hipotensión severa y reducción del volumen intravascular.^{6,7}

El **pseudoaldosteronismo tipo II** es un desorden autosómico dominante caracterizado por hipertensión, hiperkalemia, reabsorción renal de sodio aumentada y excreción de potasio e hidrógeno disminuida. Se han identificado dos mutaciones génicas en los cromosomas 12 y 17, relacionados con la codificación de proteínas de la familia WNK de las serina-treonin-quinasas que se localizan en el nefrón distal y provocan aumento en la conductancia transcelular de cloruro en los túbulos colectores, lo cual incrementa la reabsorción de sodio, del volumen intracelular y disminución de la secreción de potasio e hidrogeniones.⁸

Otras mutaciones que alteran canales iónicos y transportadores dan lugar a los síndromes de Liddle, Gitelman y Bartter. El **síndrome de Liddle** es un rasgo autosómico dominante caracterizado por hipertensión de comienzo temprano, alcalosis hipokalémica, supresión de la actividad renínica y bajos niveles de aldosterona, debido a mutación en el canal epitelial del sodio.⁹ El **síndrome de Gitelman** se origina en una mutación de los genes que codifican el cotransportador sodio-cloruro sensible a tiazidas del túbulo distal.¹⁰ En la adolescencia o en la adultez temprana aparecen síntomas neuromusculares, hipotensión arterial, hipomagnesemia y disminución del calcio urinario. El **síndrome de Bartter** se produce por mutación

de tres genes que intervienen en la reabsorción de sodio en el asa gruesa ascendente de Henle. Puede distinguirse del síndrome de Gitelman por su elevado nivel de calcio urinario con magnesio normal o levemente disminuido.¹¹

Estos conocimientos han dado lugar a la investigación acerca de nuevos blancos de la terapia antihipertensiva: el canal epitelial del sodio, otros canales iónicos y la familia de las WNK kinasas.

Nuevos conocimientos sobre aldosterona

Además de producirse en las glándulas adrenales, la aldosterona se sintetiza en las células vasculares y tiene diversos efectos sobre el árbol arterial.¹² Modelos experimentales en animales han demostrado la existencia de **receptores no epiteliales de aldosterona localizados en el cerebro, los vasos, el corazón y el riñón**,¹³ que son la base de los denominados **efectos pleiotrópicos o no genómicos** de la hormona.¹⁴⁻¹⁷ Las elevaciones sostenidas de angiotensina II y aldosterona inducen reactividad vascular anormal y respuesta de barorreceptores, por provocar **disfunción endotelial** y **stress oxidativo**. Además se ha puesto mucho énfasis en la capacidad de esta hormona de generar **fibrosis** orgánica.

Se ha demostrado que la aldosterona, además de producir **stress oxidativo**, es capaz de **inhibir la óxido nítrico sintetasa endotelial** a través de un mecanismo dependiente del receptor mineralocorticoideo. Además puede provocar vasoconstricción y vasodilatación rápida por mecanismos no genómicos. Por la vía del **stress oxidativo** y la disfunción endotelial, la aldosterona **potencia la expresión de los marcadores de inflamación que llevan a la fibrosis**. Esta inducción proinflamatoria parece ser también dependiente del sodio y del receptor mineralocorticoideo. Estudios que han medido *turnover* colágeno sugieren que el antagonismo mineralocorticoideo reduce la matriz extracelular tanto en el corazón como en los vasos. Asimismo, dicho antagonismo es capaz de disminuir la excreción de albúmina por riñón en seres humanos.¹⁵

En modelos animales, se ha observado que los elevados niveles de aldosterona y el aumento de la ingesta de sodio son capaces de producir **fibrosis cardíaca**. La fibrosis del ventrículo derecho, la aurícula y la arteria pulmonar avalan el concepto de que éste es un efecto **independiente de la presión arterial**. La mencionada

fibrosis, no solamente sería responsable de la hipertrofia cardíaca, sino también de la alteración de la función sistólica y diastólica, de la reducida *compliance* arterial y de la creciente incidencia de arritmias, resultante de numerosos factores como la propia fibrosis, la hipokalemia, la hipomagnesemia, la hiposensibilidad a los barorreceptores y la potenciación de los efectos de las catecolaminas.¹⁶

Se ha visto que dosis bajas de antialdosterónicos, insuficientes para disminuir la presión tienen efecto antifibrótico. Por otra parte, pacientes con aldosteronismo primario o adenoma de Conn, presentan mayor fibrosis miocárdica demostrada por ecocardiografía que los hipertensos esenciales. Diversos mecanismos pueden explicar estos hallazgos: **producción local de aldosterona** en el miocardio, **aumento en la densidad de receptores AT1** cardíacos y mayor **expresión local de la enzima de conversión de angiotensina**. Además **la aldosterona favorece la expresión del receptor de endotelina**, que *per se* puede producir fibrosis.¹⁷

El beneficio ocasionado por la espironolactona en los pacientes del estudio RALES, fue atribuido a la reducción de la concentración sérica de marcadores de síntesis colágena. El *turnover* del colágeno y la fibrosis son reconocidos como elementos fundamentales del **remodelado cardíaco y vascular**, elementos constitutivos de la insuficiencia cardíaca y la rigidez arterial.¹⁸

El remodelado ventricular es un proceso en el que intervienen factores mecánicos, neurohormonales y genéticos que alteran la forma, tamaño y función del ventrículo. Ocurre en la hipertensión arterial, en las miocardiopatías, en el infarto de miocardio y en la enfermedad valvular. Las bases histológicas que contribuyen a la disfunción sistólica y diastólica son la hipertrofia, la pérdida de miocitos y la fibrosis intersticial. El efecto de remodelado puede ser interferido y revertido a través de varias intervenciones farmacológicas con agentes betabloqueantes, IECA y ARA.¹⁹

Los antagonistas de la aldosterona también influyen en el remodelado,²⁰ y es conocido que los IECA y ARA producen una reducción de los niveles de aldosterona de breve duración, retornando a los valores pretratamiento en el largo plazo. El bloqueo de la aldosterona se obtiene en forma más completa con los antagonistas de sus receptores.²¹

La utilización de **espironolactona** se ha visto limitada por los efectos indeseables que incluyen además de hiperkalemia, efectos antiandrogénicos y progestagénicos resultantes de su pobre especificidad por los receptores de aldosterona. La **eplerenona** es un antagonista de la aldosterona utilizado en la hipertensión arterial, que bloquea el receptor mineralocorticoideo pero no los receptores de glucocorticoides, progesterona y andrógenos. Son estos últimos receptores los que median efectos indeseables de la espironolactona, en particular la disfunción sexual, la ginecomastia dolorosa y el sangrado vaginal.

En el estudio EPHEUS (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*), los pacientes recibían tratamiento óptimo con IECA y ARA (87%), un betabloqueante (75%), aspirina, un hipolipemiente y terapia de reperfusión coronaria. En RALES, por el contrario, se utilizó betabloqueante en el 11% e IECA en el 94%. Entre los dos estudios se enrolaron más de 8.000 pacientes.

Otras diferencias entre ambos fueron: la fracción de eyección ventricular fue 25% en RALES y 33% en EPHEUS; la mortalidad al año de los pacientes asignados a placebo fue 25% en RALES y 13.6% en EPHEUS, lo cual podría reflejar variaciones en la severidad de la insuficiencia cardíaca al momento del ingreso al estudio (mayor en RALES) o el número de fármacos efectivos administrados (mayor en EPHEUS).

Las guías del *American College of Cardiology* y de la *American Heart Association* para el manejo de la insuficiencia cardíaca recomiendan baja dosis de espironolactona en pacientes con síntomas recientes o actuales de insuficiencia cardíaca sistólica en reposo a pesar del uso de digoxina, diuréticos, IECA y un betabloqueante.²²

La introducción de **eplerenona** (droga con menos efectos secundarios) podría inducir un aumento del uso inadecuado de esta clase de drogas. No hay nada en los resultados de los estudios que sugiera que la eplerenona pueda tener preferencia de uso en pacientes en los que no se ha utilizado espironolactona. Debe destacarse que la posibilidad de hiperkalemia es similar con ambas drogas.

La aprobación de su utilización en hipertensión arterial se basó en el hecho de que ofrece **utilidad en el tratamiento de la hipertensión sistólica hiporreninémica, incluso como droga asociada a otros antihipertensivos, en especial en relación con la hipertrofia ventricular**

izquierda y el compromiso renal.²³ Estudios recientes han señalado la utilidad del bloqueo de aldosterona en pacientes con microalbuminuria en diabetes tipo 2.^{24,25} El uso de bajas dosis de eplerenona en combinación con bajas dosis de diuréticos tiazídicos es una alternativa que merece investigación en virtud de la capacidad de los diuréticos de prevenir la insuficiencia cardíaca en pacientes con hipertensión arterial. **Además del riesgo de hiperkalemia, la eplerenona puede asociarse, en ciertas circunstancias, con acidosis metabólica e hiponatremia.**²⁶

Se necesitan nuevos trabajos para determinar si esta clase de drogas puede ser eficaz en pacientes con insuficiencia cardíaca con síntomas menos severos que los de RALES y EPHESUS o en aquellos con disfunción ventricular diastólica. Asimismo, en pacientes hipertensos sin signos de insuficiencia cardíaca y en pacientes con nefropatía aún resta determinar el beneficio a largo plazo sobre morbilidad y mortalidad de eplerenona.²⁷

CONCLUSIÓN

En el momento actual, el uso del bloqueo del receptor de aldosterona en el tratamiento de la hipertensión se basa en tres hechos:

- a. la evidencia de su eficacia antihipertensiva,
- b. el fenómeno de “escape de aldosterona” verificado con IECA y ARA, y
- c. la clara evidencia de que dicho bloqueo reduce el daño de órgano blanco en pacientes hipertensos y mejora la sobrevida en individuos con enfermedad cardiovascular. Por lo tanto el bloqueo del receptor de aldosterona tendría particular utilidad en aquellos pacientes con alto riesgo o con daño de órgano blanco demostrado.²⁸

La alta prevalencia de insuficiencia cardíaca asociada con aldosteronismo primario y secundario, avallan el importante rol del exceso de aldosterona en la injuria cardiovascular. Esto plantea el hecho de que los pacientes con exceso de aldosterona y normotensión (por ejemplo los que se detectan por estudio genético de familias con formas hereditarias de aldosteronismo primario) estarían en riesgo aumentado y podrían ser tratados con antagonistas de los receptores de aldosterona.¹⁴

(Recibido: mayo de 2006. Aceptado: junio de 2006)

REFERENCIAS

1. Jessup M. *Aldosterone blockade and heart failure*. N Engl J Med 348: 1380-2, 2003.
2. Nabel EG. *Cardiovascular disease*. N Engl J Med 349: 60-72, 2003.
3. Weber KT. *Aldosterone and spironolactone in heart failure*. N Engl J Med 341:753-5, 1999.
4. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, y col. *A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension*. Nature 355: 262-5, 1992.
5. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, y col. *Hereditary hypertension caused by chimaeric gene duplications and ectopic expression of aldosterone synthase*. Nat Genet 2: 66-74, 1992.
6. Mitsuuchi Y, Kawamoto T, Naiki Y, y col. *Congenitally defective aldosterone biosynthesis in humans: the involvement of point mutations of the P-450C18 gene (CYP11B2) in CMO II deficient patients*. Biochem Biophys Res Commun 182: 974-9, 1992. *Erratum*, Biochem Biophys Res Commun 184: 1529-30, 1992.
7. Luft FC. *Present status of genetic mechanisms in hypertension*. Med Clin N Am 88: 1-18, 2004.
8. Wilson FH, Disse-Nicodeme S, Choate KA, y col. *Human hypertension caused by mutations in WNK kinases*. Science 293: 1107-12, 2001.
9. Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, y col. *Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial sodium channel*. Cell 79: 407-14, 1994.
10. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, y col. *Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter*. Nat Genet 12: 24-30, 1996.
11. Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, DiPietro A,

- Sanjad SA, Lifton RP. *Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2*. Nat Genet 13: 183-8, 1996.
12. Struthers AD. *Impact of aldosterone on vascular pathophysiology*. Congest Heart Fail 8: 18-22, 2002.
 13. Stier CT Jr, Rocha R, Chander PN. *Effect of aldosterone and MR blockade on the brain and the kidney*. Heart Fail Rev 10: 53-62, 2005.
 14. Frishman WH, Stier CT Jr. *Aldosterone and aldosterone antagonism in systemic hypertension*. Curr Hypertens Rep 6: 195-200, 2004.
 15. Brown NJ. *Aldosterone and end-organ damage*. Curr Opin Nephrol Hypertens 14: 235-41, 2005.
 16. Stowasser M. *New perspectives on the role of aldosterone excess in cardiovascular disease*. Clin Exp Pharmacol Physiol 28: 783-91, 2001.
 17. Schmidt BM, Schmieder RE. *Aldosterone-induced cardiac damage: focus on blood pressure independent effects*. Am J Hypertens 16: 80-6, 2003.
 18. Weber KT. *Aldosterone in congestive heart failure*. N Engl J Med 345: 1689-97, 2001.
 19. McMurray J, Pfeffer MA. *New therapeutic options in congestive heart failure*. Circulation 105: 2099-106, 2002.
 20. Pitt B, Remme W, Zannad F, y col. *Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction*. N Engl J Med 348: 1309-21, 2003.
 21. Conlin PR. *Interactions of high salt intake and the response of the cardiovascular system to aldosterone*. Cardiol Rev 13: 118-24, 2005.
 22. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, y col. *ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure)*. J Am Coll Cardiol 38: 2101-13, 2001.
 23. Liew D, Krum H. *Aldosterone receptor antagonists for hypertension: what do they offer?* Drugs 63: 1963-72, 2003.
 24. Sierra C, Ruilope LM. *Role of the selective aldosterone receptor blockers in arterial hypertension*. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 5: 23-5, 2004.
 25. Ambrosine ML, Milliez P, Nehme J, y col. *Aldosterone and anti-aldosterone effects in cardiovascular diseases and diabetic nephropathy*. Diabetes Metab 30: 311-8, 2004.
 26. Reyes AJ, Leary WP, Crippa G, Maranhao MF, Hernández Hernández R. *The aldosterone antagonist and facultative diuretic eplerenone: a critical review*. Eur J Intern Med 16: 3-11, 2005.
 27. Brennan BJ, Martin NE. *Eplerenone: selective aldosterone antagonism in management of cardiovascular and renal disease*. J Am Pharm Assoc 44: 604-10, 2004.
 28. Gumieniak O, Williams GH. *Mineralocorticoid receptor antagonists and hypertension: is there a rationale?*

Los grandes héroes no son los que han vencido, sino los que han caído intentando soñadas hazañas, las hazañas quiméricas y sobrehumanas que no está en las fuerzas del hombre el poder realizar.

GREGORIO MARAÑÓN