

Hormonas de la corteza adrenal



Universidad Nacional del Nordeste

Facultad de Medicina

Cátedra de Bioquímica

Dra. Brandan, Nora C.

Profesora titular.

Cátedra de Bioquímica.

Facultad de Medicina. UNNE.

Bqca. Llanos, Isabel Cristina

Jefa de Trabajos Prácticos.

Cátedra de Bioquímica.

Facultad de Medicina. UNNE.

Horak, Francisco A.

Ayudante Alumno Por Concurso.

Cátedra de Bioquímica.

Facultad de Medicina. UNNE.

Tannuri, Hugo O.

Ayudante Alumno Por Concurso.

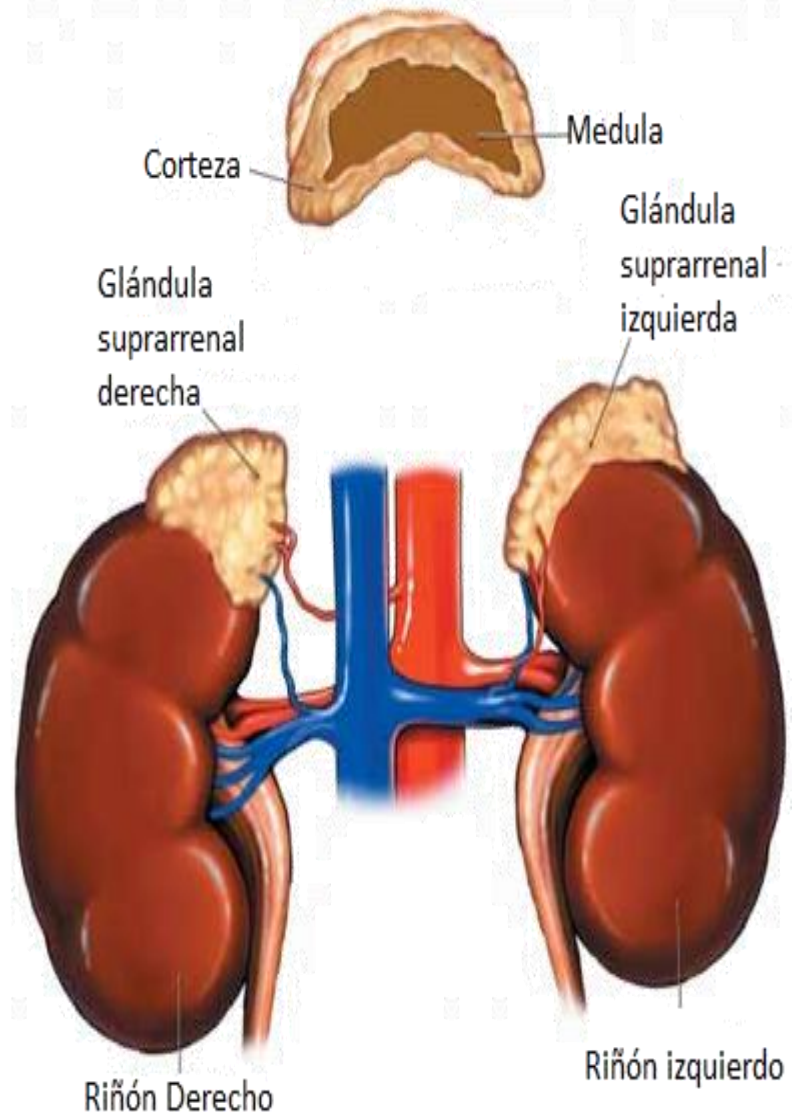
Cátedra de Bioquímica.

Facultad de Medicina. UNNE.

Rodríguez, Andrea N.

Médica Residente Colaboradora.

Servicio de Anatomía Patológica. CEMIC.



Las hormonas de la corteza adrenal son esteroides, compuestos derivados químicamente del colesterol. Es importante conocer su biosíntesis y mecanismos de acción para la interpretación correcta de muchos de sus procesos patológicos, así como sus funciones.

Existen tres tipos de hormonas diferentes, todas esenciales para la vida. La aldosterona y otros mineralocorticoides son fundamentales en el equilibrio hidrosalino. Los glucocorticoides son esenciales para la vida, interviniendo en casi todos los procesos metabólicos del organismo. Los andrógenos adrenales se forman en una cantidad importante que hace sospechar un desconocimiento de muchas de sus funciones, tanto en hombres como en mujeres.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	2
CAPAS O ZONAS DE LA CORTEZA	2
ESTEROIDOGENESIS	3
BIOSÍNTESIS DE LOS ESTEROIDES SUPRARRENALES.....	4
MINERALOCORTICOIDES	6
CONTROL DE LA SECRECIÓN DE ALDOSTERONA POR EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA	6
GLUCOCORTICOIDES: CORTISOL, CORTICOSTERONA	8
ANDRÓGENOS SUPRARRENALES.....	9
ESTRÓGENOS SUPRARRENALES	9
PROGESTÁGENOS SUPRARRENALES	9
REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE CORTISOL POR EL EJE CRH-ACTH	10
REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE ANDRÓGENOS.....	11
CIRCULACIÓN, TRANSPORTE Y METABOLISMO DE LOS ESTEROIDES SUPRARRENALES.....	11
Glucocorticoides.....	11
Mineralocorticoides	11
Andrógenos	12
ACCIONES DE LAS HORMONAS ESTEROIDEAS SUPRARRENALES.....	12
ACCIONES DE LOS GLUCOCORTICOIDES.....	12
Efectos metabólicos	13
Efectos circulatorios y renales.....	13
Crecimiento	14
Efectos inmunológicos	14
Efectos sobre la piel, el hueso y el calcio	15
Efectos sobre el sistema nervioso central (SNC).....	16
ACCIONES DE LOS MINERALOCORTICOIDES (MC)	17
ACCIÓN DE ANDRÓGENOS SUPRARRENALES.....	17
ACCIÓN DE ESTRÓGENOS ADRENALES.....	18
ACCIÓN DE PROGESTÁGENOS ADRENALES.....	18
CONCLUSIONES	18
BIBLIOGRAFÍA.....	19

INTRODUCCIÓN

Las glándulas suprarrenales humanas son dos estructuras piramidales localizadas en el polo superior de ambos riñones. Su peso promedio individual es aproximadamente de 4gr. y aumenta significativamente en estados de estrés del individuo. En dichos órganos se reconocen dos tejidos endocrinos bien delimitados con funciones y orígenes embriológicos diferentes, una corteza externa y una médula interna, ambas recubiertas por una cápsula de tejido conectivo. Embriológicamente, la corteza adrenal se forma en la 4° a 6° semana, a partir del mesodermo celómico y de la cresta genital, mientras que la médula adrenal es algo posterior y está formada a partir de la cresta neural. En el feto cada glándula adrenal es de mayor tamaño que el riñón, luego se van atrofiando a la vez que se diferencian otras zonas, distinguiéndose a partir del cuarto año de vida las tres zonas del adulto.

La corteza adrenal está regulada tróficamente por la hipófisis a través de la **adrenocorticotrofina u hormona adrenocorticotropa (ACTH)** y también por diferentes **factores de crecimiento**, como los factores de crecimiento similares a insulina (IGFs), factor de crecimiento epidérmico (EGF) y factor de crecimiento fibroblástico (FGF), todos los que poseen efectos estimulatorios sobre el crecimiento de la glándula. La cápsula suprarrenal es la fuente de IGFs y se forma tempranamente, en el momento que las células de la cresta neural migran para dar origen a la médula suprarrenal.

El aporte sanguíneo que irriga a la corteza es muy rico y procede de tres arterias: suprarrenal superior (rama de la diafragmática inferior), una suprarrenal media procedente de la aorta y una suprarrenal inferior rama de cada una de las arterias renales. La inervación de la corteza es rica y procede del nervio esplácnico, y las fibras aferentes son posganglionares procedentes de dos orígenes, unas de la médula adrenal y otras directamente del nervio esplácnico.

El hecho de que en la glándula suprarrenal coincidan la corteza y la médula, de distinto origen embriológico y con diferentes hormonas y funciones, y presenten relaciones tanto vasculares como nerviosas, explica las interacciones que existen entre ambas.

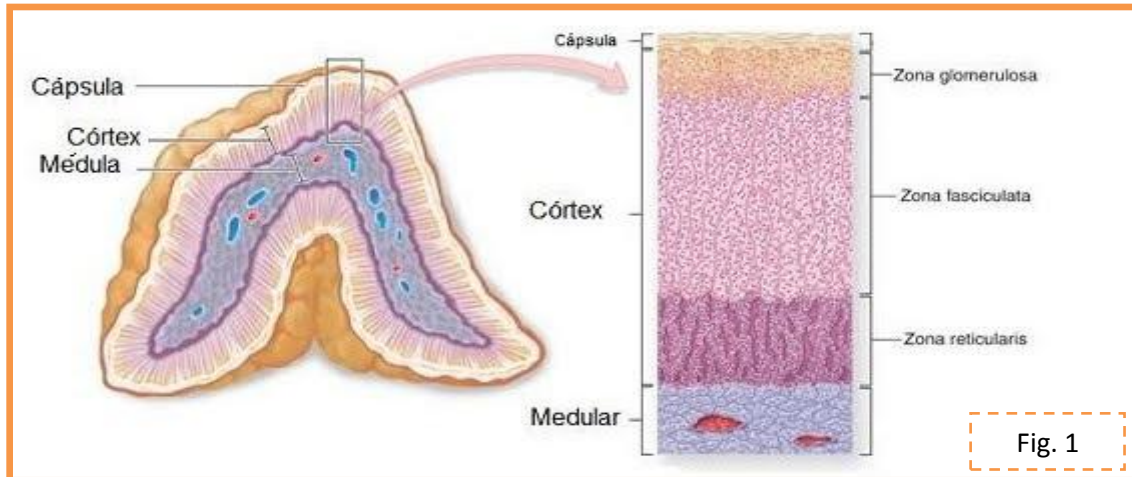
CAPAS O ZONAS DE LA CORTEZA

La corteza suprarrenal consta de tres zonas:

- La **zona glomerulosa**, que es la zona más externa, se localiza inmediatamente bajo la cápsula, y comprende el 15% de la corteza.
- La **zona fascicular**, que es la zona más amplia, constituye alrededor de $\frac{3}{4}$ partes de la corteza.

- La **zona reticular**, que es la zona más interna, se encuentra adyacente a la médula suprarrenal y comprende el 10% de la corteza.

La zona glomerulosa sintetiza **aldosterona**, el mineralocorticoide natural más potente del ser humano. La zona fascicular produce **cortisol**, el glucocorticoide natural más potente y la zona reticular sintetizan las **hormonas sexuales suprarrenales**, principalmente andrógenos. (Fig. 1)



Se ha demostrado que es necesaria la expresión de un gen para un receptor nuclear *huérfano* (porque no se conoce la hormona que le une) que es **SF-1 (Steroidogenic Factor 1)** para el desarrollo tanto de las glándulas suprarrenales como de las gónadas y de las células gonadotropas. Este se encuentra localizado en el cromosoma 9. También es necesaria la expresión del **DAX-1 (reversión sexual dosis-sensible 1**, codifica una proteína también perteneciente a la superfamilia de los receptores nucleares), situado en el brazo corto del cromosoma 10, cuya delección o mutación provoca la falta o desarrollo insuficiente de la suprarrenal y de las células gonadotropas.

La regulación de la corteza tendría tres vías: la primera es la clásica, que constituye el conocido **eje endocrinosistema nervioso central (SNC)- hormona liberadora de corticotropina (CRH)-ACTH- glándulas adrenales**; mientras que las otras dos son **extrahipofisarias**, una, neural desde la médula adrenal y a través de los neuropéptidos liberados en las terminaciones nerviosas, y la otra, procedente del sistema inmunitario mediada por la IL-6 y otras citoquinas. En situaciones de estrés e infecciones, la **interleucina-6 (IL-6)**, además de estimular el eje adrenal, puede estimular directamente la corteza adrenal de forma mantenida.

Además al igual que en otras glándulas, en las suprarrenales se han hallado comunicaciones intercelulares (*GAP junctions*) que son ventanas o canales de comunicaciones a través del cual se intercambian pequeñas moléculas influenciando así la actividad celular. Esto ocurre principalmente en las zonas fascicular y reticular.

ESTEROIDOGÉNESIS

Se conocen más de 50 esteroides sintetizados en la corteza adrenal; todos ellos con el núcleo químico del **colestano** de 27 carbonos (C-27). Los esteroides adrenales derivan del colesterol

cuya fuente principal es el colesterol circulante captado por los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL); en menor proporción derivan del colesterol sintetizado en las propias células a partir del acetato o del colesterol ligado a proteínas de alta densidad (HDL) captado por receptores diferentes.

BIOSÍNTESIS DE LOS ESTEROIDES SUPRARRENALES

Como se dijo antes, el precursor de todas las hormonas esteroideas es el **colesterol**. Este puede proceder de la ingesta dietética o puede ser sintetizado a partir de acetato y coenzima A (acetilCoA). Las células esteroidogénicas pueden sintetizar de nuevo el colesterol u obtenerlo movilizando las reservas intracelulares de ésteres del colesterol o importando lipoproteínas plasmáticas. El 80% aproximadamente del colesterol utilizado para la esteroidogénesis procede de las lipoproteínas plasmáticas y las células suprarrenales poseen receptores de membrana para la LDL que se internaliza y, a nivel de los lisosomas, los ésteres del colesterol son hidrolizados, liberándose colesterol que es utilizado como sustrato para la esteroidogénesis. El 20% restante del colesterol utilizado para la esteroidogénesis procede, en condiciones normales, de la biosíntesis intracelular del colesterol a partir de acetilCoA. En las células suprarrenales la ACTH aumenta el número de receptores para la LDL, así como la actividad de la enzima colesterol estearasa (ACAT) que libera colesterol libre a partir de sus ésteres, aumentando, por lo tanto, la cantidad de colesterol libre intracelular.

Todas las hormonas esteroideas comparten una estructura en común: la molécula de ciclopentanoperhidrofenantreno. Los derivados con 18 átomos de carbono son los estranos, los de 19 carbonos son los androstanos y los de 21 carbonos los pregnanos. La conversión del colesterol en los diversos esteroides involucra la acción de una serie de enzimas pertenecientes, la mayoría de ellos, a la familia de las proteínas citocromicas p450. Estas proteínas son oxidasas captadoras de hierro que ocupan un lugar terminal en la cadena de transporte de electrones que media la biotransformación de muchas sustancias de origen endógeno y exógeno. La amplia familia de proteínas citocromicas p450 consiste en más de 10 familias de proteínas codificadas por más de 100 genes y pseudogenes. En la corteza suprarrenal las proteínas p450 están localizadas en la mitocondria o en el retículo endoplásmico (microsomales): las mitocondriales requieren una proteína sulfatoférrica y una flavoproteína como transportadores intermedios de electrones, mientras que las microsomaes sólo requieren una flavoproteína. Todas estas proteínas P450 requieren NADPH como donante de electrones (recordar que la generación de NADPH se produce en la Vía de las Pentosas, tema visto en Metabolismo de Glúcidos).

Los citocromos específicos involucrados en el primero y el último paso de la ruta biosintética del cortisol y la aldosterona, son de localización mitocondrial. A diferencia de ellos, los citocromos y las deshidrogenasas requeridos en los pasos intermedios ejercen su acción en los microsomas. (Fig. 2)

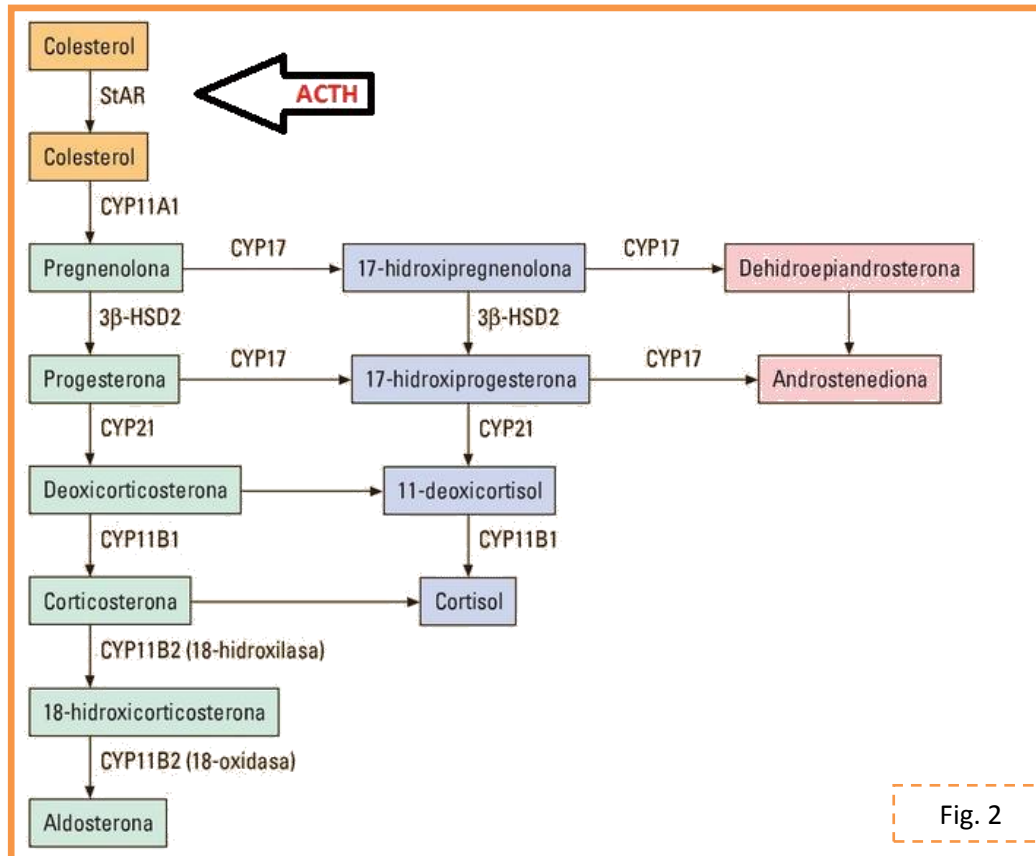


Fig. 2

Cabe aclarar que la esteroidogénesis es similar pero no idéntica en las glándulas adrenales y en las gónadas, con las diferencias enzimáticas inherentes a cada órgano y a cada zona de la zona de la corteza adrenal, lo que confiere especificidad a las hormonas esteroideas finales.

El paso limitante de la velocidad de la esteroidogénesis suprarrenal es la entrada de colesterol a través de las membranas mitocondriales externa e interna.

En la membrana mitocondrial interna, se escinde la cadena lateral de colesterol para producir pregnenolona. Esta reacción es catalizada por la enzima divisora de la cadena lateral del colesterol (colesterol desmolasa, P450_{sc}, CYP11A1), una enzima del citocromo P450 (CYP). Como otras P450, esta es una hemoproteína unida a membrana. Acepta electrones de un sistema transportador de electrones mitocondrial dependiente de NADPH que consta de dos proteínas complementarias, la adrenodoxinoreductasa (una flavoproteína) y la adrenodoxina (una proteína pequeña que contiene hierro no hemo). Las enzimas P450 utilizan electrones y O₂ para hidroxilar el sustrato y formar H₂O. En el caso de la reacción de escisión de la cadena lateral de colesterol, se producen tres reacciones oxidativas sucesivas para escindir el enlace de los carbonos C20,22. La pregnenolona se difunde después al exterior de la mitocondria y entra en el retículo endoplasmático. Las reacciones siguientes que se producen dependen de la zona de la corteza suprarrenal.

Gen	Enzima	Actividades Enzimáticas
<i>CYP11A1</i>	Colesterol Desmolasa	Convierte Colesterol en Pregnenolona
<i>HSD3B2</i>	3-β-Hidroxiesteroide Deshidrogenasa II	Convierte Pregnenolona a Progesterona
<i>CYP11B1</i>	11-β-Hidroxilasa	Convierte el 11-Desoxicortisol en cortisol
<i>CYP11B2</i> (<i>Aldosterona Sintetasa</i>)	11-Hidroxilasa 18-Hidroxilasa 18-Oxidasa	DOC a Corticosterona Corticosterona a 18-Hidroxicorticosterona 18-Hidroxicorticosterona a Aldosterona.
<i>CYP17</i>	17-α-Hidroxilasa 17,20 Liasa	Pregnenolona a 17-α-Pregnenolona y Progesterona a 17-α-Progesterona. 17-Hidroxipregnenolona a DHEA y 17-Hidroxiprogesterona a Androstenodiona
<i>CYP21A2</i>	21-Hidroxilasa	17-Hidroxiprogesterona a 11-Desoxicortisol (Vía Cortisol) y Progesterona a 11-Desoxicorticosterona (Vía Aldosterona).
<i>HSD17B</i>	17-β-Hidroxiesteroide Oxido-Reductasa	DHEA a 5-Androstenodiol, Androstenodiona a Testosterona y Estrona a Estradiol
<i>Aromatasa</i>	Aromatasa	Convierte Andrógenos a Estrógenos

MINERALOCORTICOIDES

Su nombre proviene de su principal función, que es la de regular el balance hidrosalino del organismo. Los dos mineralocorticoides más importantes son la **aldosterona** y la **DOC**, diariamente se producen de 50-150 µg de aldosterona y 140-180 µg de DOC, que se transportan libres en el plasma y en parte unidas débilmente a la albúmina. La acción de la aldosterona es unas 30 veces superior a la DOC.

La aldosterona se metaboliza en su mayoría a dihidroderivados y tetrahidroderivados inactivos, que se glucuronizan en el hígado y los riñones, excretándose por la orina. Su mecanismo de acción tiene lugar uniéndose al **receptor mineralocorticoide (MR)** en el citoplasma; el complejo hormona-receptor sufre una modificación y es transferido al núcleo, donde interacciona con los elementos hormonales del DNA, e inducen a la célula modificaciones funcionales que afectan a la reabsorción de Na y la excreción de K, especialmente en los túbulos renales, pero también en el colon y glándulas salivales.

Un dato que resulta interesante destacar es que el MR puede unirse con una afinidad similar a la aldosterona, la corticoesterona y el cortisol, lo que explica su leve acción mineralocorticoide, pero no presenta ninguna afinidad por la cortisona.

La regulación de la secreción de aldosterona se efectúa principalmente por el eje renina-angiotensina-aldosterona.

CONTROL DE LA SECRECIÓN DE ALDOSTERONA POR EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

La velocidad de la síntesis de aldosterona está regulada sobre todo por el sistema renina-angiotensina y por los niveles de potasio, sobre los que la ACTH tiene solo un efecto a corto plazo. En respuesta a la disminución del volumen intravascular, la renina se secreta por el aparato yuxtglomerular renal. La **renina** es una enzima proteolítica que escinde el

angiotensinógeno (sustrato de la renina), una α_2 -globulina sintetizada en el hígado, para dar lugar al decapeptido inactivo **angiotensina I**. La **enzima convertidora de angiotensina** de los pulmones y otros tejidos escinde rápidamente la angiotensina I en **angiotensina II**, que es un octapéptido biológicamente activo. La escisión de la angiotensina II produce el heptapéptido **angiotensina III**. La angiotensina II y III son potentes estimuladores de la secreción de aldosterona; la angiotensina II es un agente vasoconstrictor más potente. La angiotensina II y III ocupan un receptor acoplado a proteínas G que activa la fosfolipasa C. Esta proteína hidroliza el fosfatidilinositolbifosfato para producir inositoltrifosfato y diacilglicerol, que elevan los niveles de calcio intracelulares y activan la proteína cinasa C y las cinasas activadas por calmodulina (CaM).

La fosforilación de factores reguladores de la transcripción por las cinasas CaM aumenta la transcripción de la enzima aldosterona sintasa, requerida para la síntesis de aldosterona, y se produce una estimulación tanto de la conversión de colesterol en pregnenolona como de corticosterona en aldosterona.

El potasio también estimula directamente la secreción de aldosterona, y esta disminuye las concentraciones séricas de potasio al estimular su excreción renal. Existe, pues, una relación inversa entre las concentraciones plasmáticas de aldosterona y de potasio. El mecanismo de acción del potasio pasa a través de la despolarización de la membrana plasmática, lo cual activa los canales de calcio dependientes de voltaje, aumentando la entrada de calcio extracelular. (Fig. 3)

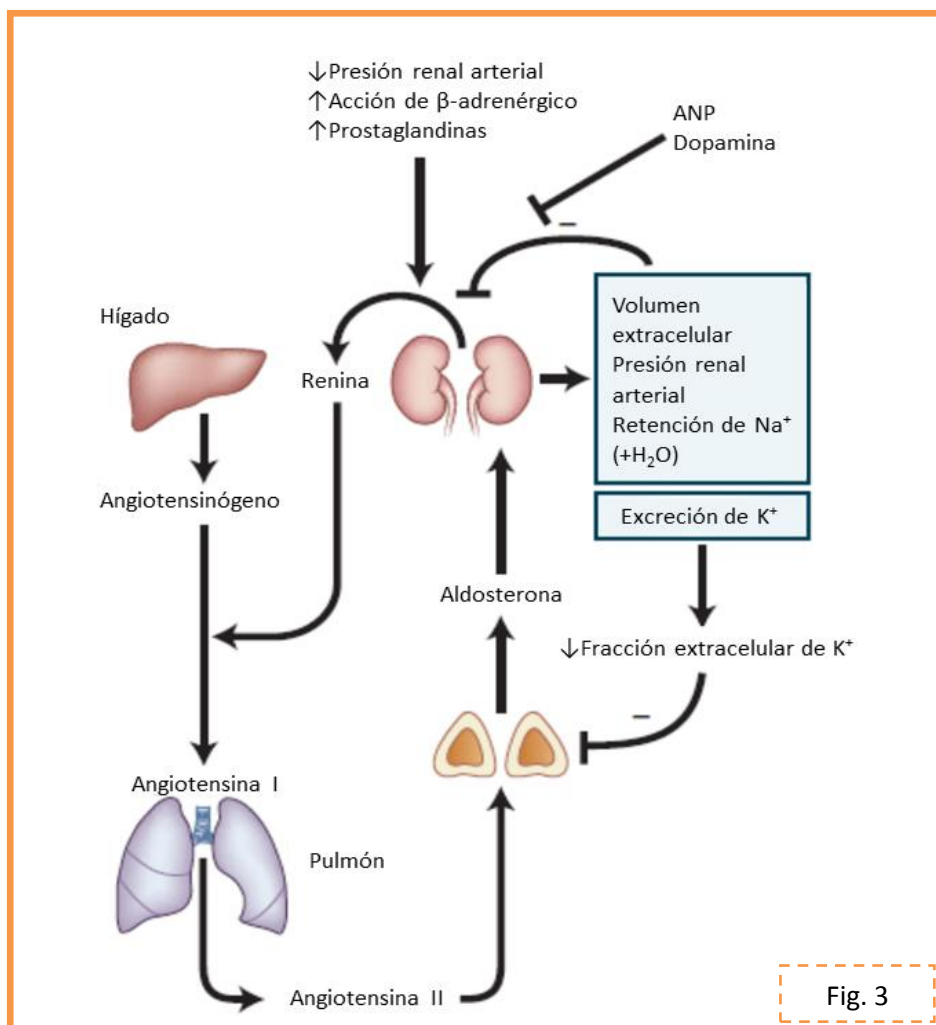


Fig. 3

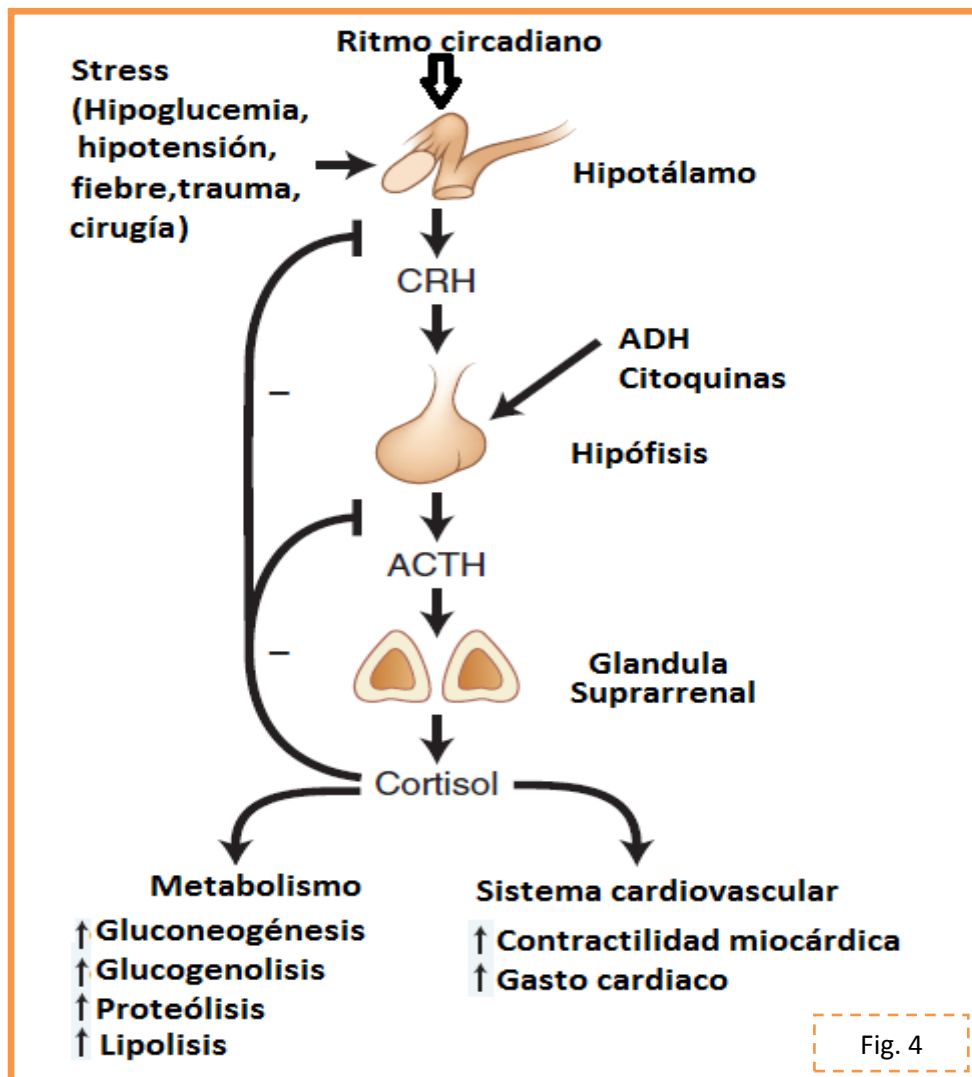
GLUCOCORTICOIDES: CORTISOL, CORTICOSTERONA

El **cortisol** es el esteroide suprarrenal más conocido. Su biosíntesis tiene lugar en la capa fasciculada por acción de las enzimas ya mencionadas y su producción diaria es de 10-20mg. La **corticosterona** sirve de precursora de la aldosterona y su producción es de sólo 2-5 mg a día.

La vida media del cortisol es de unos 90 minutos y su concentración en plasma es de 10-20µg/dL, mientras que la corticosterona es de 1-2 µg/dL.

El cortisol circula en su mayoría unido a una **proteína transportadora (CBG)** y sólo un 5% circula libre (0,2- 0,5 µg/dL), pero se une a la albúmina si su concentración es muy alta. La CBG aumenta con los estrógenos, en la hepatitis y en el embarazo, y disminuye en la cirrosis, la nefrosis y el hipertiroidismo. Su función no es esencial para las acciones del cortisol, ya que cuando aumenta o disminuye o incluso si está ausente (de forma congénita) el cortisol libre permanece normal, que es el verdaderamente activo.

El cortisol posee un ritmo circadiano, el primero de los descritos, con pico al amanecer y valle a las 23:00h, algo posterior al de la ACTH, de la que es secundario, que a su vez está controlado por el hipotálamo y el SNC.(Fig. 4)



ANDRÓGENOS SUPRARRENALES

El andrógeno adrenal más importante es la **dehidroepiandrosterona (DHEA)**, que puede sulfatarse por acción de una sulfotransferasa (SULT2A1) en la misma corteza adrenal, con lo que origina **DHEA sulfato (DHEA-S)** que sirve de almacén para la DHEA.

Cada día se secretan de 15 a 30 mg de estos compuestos, además de menores cantidades de **androstenediona**, **11-hidroxiandrostenediona** y **testosterona**. La DHEA es el principal precursor de los 17-cetoesteroides urinarios. Dos tercios de los 17-cetoesteroides de la orina del varón proceden de metabolitos suprarrenales y el tercio restante de los andrógenos testiculares. En la mujer, casi todos los 17-cetoesteroides urinarios proceden de la glándula suprarrenal.

Los esteroides atraviesan pasivamente por difusión la membrana celular y se unen a los receptores intracelulares.

ESTRÓGENOS SUPRARRENALES

Se sintetizan en la capa reticular. Los **estrógenos** se originan a partir de los andrógenos, el principal es la **estrona (E₁)**, también se sintetizan otras mínimas cantidades de **estradiol (E₂)** a partir de la testosterona y el **estriol (E₃)** a partir de E₁ y E₂.

El control de su secreción adrenal se efectúa a través de la ACTH, cuya administración exógena aumenta su producción, mientras que el cortisol lo frena.

Existe cierto grado de interconversión entre la estrona y el estradiol, transformándose ambos en Estriol, que es muy poco activo. (Ver figura 2)

PROGESTÁGENOS SUPRARRENALES

La **progesterona** se produce en todas las capas, pero la **17 OH-progesterona** sólo se sintetiza en las capas fasciculada y reticular, como principal precursor de glucocorticoides y andrógenos. Otros prostágenos son la **pregnenolona** y la **17 α - hidroxipregnenolona**.

El control de su secreción adrenal está bajo el control de la ACTH, experimentando variaciones fisiológicas y patológicas paralelas a las de la ACTH.

Su función en la esfera sexual femenina depende de la función ovárica en coordinación fisiológica con los estrógenos. Se les atribuye cierto efecto termogénico, responsable de la subida de temperatura en la segunda fase del ciclo ovárico. El mecanismo íntimo de acción es semejante al de otros esteroides. (Ver figura 2)

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE CORTISOL POR EL EJE CRH- ACTH

Su control hipotalámico lo hace la **Hormona liberadora de Corticotropina (CRH)** y el servomecanismo del cortisol se efectúa principalmente en el hipotálamo, pero también en la hipófisis, (eje SNC-CRH-ACTH cortisol), y existen otros dos sistemas de regulación, uno desde la médula adrenal (interrelaciones intrasuprarrenales) y el tercero desde el sistema inmunitario: IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral α (TNF α), que en realidad puede actuar sobre el SNC-CRH o sobre la propia ACTH sensibilizándola a la CRH, como sucede también en el estrés y en las infecciones. La ACTH se une a receptores específicos acoplados a proteína G para activar la adenilatociclasa y aumentar los niveles de AMPc.

Existen dos tipos de efectos de la ACTH sobre la esteroidogénesis: Los agudos, producidos en pocos minutos, y los crónicos, que requieren horas o días. El efecto agudo de la ACTH consiste en aumentar la transformación del colesterol en pregnenolona, que viene a constituir la primera etapa limitante en la esteroidogénesis, y se consigue activando la enzima P450.

Por otro lado, los efectos crónicos del ACTH consisten en aumentar la síntesis de la mayoría de enzimas de la esteroidogénesis y en efectos sobre la síntesis de proteínas y DNA de las células suprarrenales, provocando hipertrofia (aumento del tamaño de las células) e hiperplasia (aumento de la cantidad de células) de la glándula. Estos efectos sobre la transcripción se producen, al menos en parte, mediante el aumento de la actividad de la **PKA (proteinkinasa A)** que fosforila varios factores reguladores de la transcripción.

La ACTH también estimula la síntesis de otras proteínas necesarias para la esteroidogénesis, como la adrenodoxina, StAR y, en la suprarrenal fetal, la HMG-CoA reductasa necesaria para la síntesis *de novo* del colesterol.

La ACTH se libera en pulsos secretores de amplitud variable durante el día y la noche. El ritmo diurno normal de secreción de cortisol está causado por las distintas amplitudes de los pulsos de ACTH. Los pulsos de ACTH y de cortisol se producen cada 30-120 minutos, son más elevados en el momento de despertar, son bajos en la última parte de la tarde y por la noche y alcanzan su punto más bajo 1 o 2 horas después de que comienza el sueño. La CRH es el estímulo principal de la secreción de ACTH. La hormona antidiurética (ADH) aumenta la secreción de la CRH. Los estímulos nerviosos provenientes del cerebro producen la liberación de CRH y ADH. Estas dos se secretan en la circulación portal de forma pulsátil. Esta secreción pulsátil parece ser la responsable de la liberación circadiana de ACTH. El ritmo circadiano de la liberación de corticotrofina está probablemente inducido por un correspondiente ritmo circadiano de la secreción de CRH hipotalámica, regulado por el núcleo supraquiasmático con influencias desde otras áreas del cerebro. El cortisol ejerce una retroalimentación negativa sobre la síntesis y secreción de ACTH, CRH y ADH. La ACTH inhibe su propia secreción, un efecto de retroalimentación mediado por el hipotálamo. Por ello, **la secreción de cortisol es el resultado de la interacción del hipotálamo, la hipófisis y las glándulas suprarrenales y otros estímulos nerviosos.**

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE ANDRÓGENOS

Los mecanismos por los que se regulan los andrógenos suprarrenales, DHEA y androstendiona, no están completamente aclarados. Mientras que la ACTH estimula la producción de andrógenos suprarrenales de forma aguda y es el principal estímulo de la liberación de cortisol, se han identificado factores adicionales que promueven la secreción de andrógenos suprarrenales. Estos comprenden un descenso relativo de la expresión de 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa en la zona reticular, y posiblemente aumentos de la actividad de la 17,20-liasa debido a la fosforilación de CYP17 o al aumento de la expresión del citocromo b5.

CIRCULACIÓN, TRANSPORTE Y METABOLISMO DE LOS ESTEROIDES SUPRARRENALES

Glucocorticoides

El principal glucocorticoide que circula en sangre periférica es el cortisol. Este circula unido a una proteína específica (alta afinidad y especificidad), α_2 -globulina glucosilada llamada **transcortina** o **CBG (CorticosteroidBindingGlobulin)**. *In vivo*, el 95 % del cortisol sanguíneo circula unido a proteínas, el 70 % a la transcortina y el resto, con menor afinidad, a la albúmina y a los hematíes. Sólo la fracción libre, no unida a proteínas, es considerada activa, por lo que, en condiciones normales, entre el 5 y el 8 % del cortisol circulante está libre para sus acciones biológicas. Otras hormonas, naturales o sintéticas, pueden unirse a la CBG desplazando el cortisol: progesterona, aldosterona, DOCA, corticosterona, prednisona y prednisolona.

En condiciones normales, la vida media del cortisol es de 60-80 minutos, y su metabolismo, así como el de todos los demás esteroides, tiene lugar principalmente en el hígado. En este, el cortisol es rápidamente catabolizado a tetrahidrocortisol y tetrahidrocortisona principalmente, siendo estos después conjugados con el ácido glucurónico y en menor proporción son sulfatados, para formar productos hidrosolubles que vuelven a la circulación por la vena hepática o son excretados a la luz intestinal con la bilis. Además, en el riñón tiene lugar el metabolismo de cortisol a cortisona. El 90 % del cortisol, sus metabolitos y conjugados, aproximadamente, son excretados por el riñón en la orina, y el resto es eliminado por vía intestinal.

Mineralocorticoides

El principal mineralocorticoide circulante en sangre periférica es la aldosterona, siendo menos activos, aunque su concentración sea superior, la DOC y la corticosterona. La aldosterona se une a la CBG con el 10 % de afinidad, con respecto a la del cortisol, mientras que la corticosterona y la DOC se unen a la CBG con afinidades respectivas del 100 y del 50 %. La vida media de la aldosterona es aproximadamente de 45 minutos.

El hígado metaboliza prácticamente toda la aldosterona que llega a la circulación enterohepática, siendo los dos principales metabolitos excretados por la orina, la tetrahidroaldosterona y el glucurónido de aldosterona.

Andrógenos

Los dos principales precursores de andrógenos de origen suprarrenal son la androstendiona y la DHA. Sólo son activos por metabolismo periférico y transformación en andrógenos activos, testosterona (T) o dihidrotestosterona (DHT). Androstendiona y DHA se unen con mayor afinidad a la proteína de transporte de los esteroides sexuales SHBG que a la CBG, pero sus afinidades para la SHBG son muy inferiores a las de los andrógenos T y DHT.

Estos esteroides son metabolizados en parte en el hígado. Pero una proporción importante de su metabolismo tiene lugar en las gónadas, la piel y el tejido adiposo, formando parte de la interconversión entre los diversos esteroides sexuales. La vida media de la DHA es sólo de 25 minutos; sin embargo, su principal metabolito sulfatado, la DHA-S, producido a nivel de la corteza suprarrenal y del hígado, tiene una vida media de 8-11 horas.

En el adulto, aproximadamente el 15 % de la androstendiona circulante procede del metabolismo periférico de DHA y T, procediendo el resto de suprarrenales y gónadas en proporciones similares. Puede ser transformada de forma reversible en T por el enzima 17-cetorreductasa y de forma irreversible en estrona por el enzima aromatas (P-450-AROM).

ACCIONES DE LAS HORMONAS ESTEROIDEAS SUPRARRENALES

Las hormonas esteroideas actúan mediante varios receptores distintos correspondientes a sus actividades biológicas conocidas. Estos receptores pertenecen a una gran superfamilia de factores de transcripción nucleares que incluyen, entre otros, a los receptores de la hormona tiroidea y de los ácidos retinoicos. Los receptores de glucocorticoides y mineralocorticoides no ligados se encuentran sobre todo en el citosol. Las moléculas hormonales se difunden a través de la membrana plasmática y se unen a los receptores, cambian su configuración e inducen su translocación al núcleo, donde se unen al ADN en los elementos específicos de respuesta hormonal. Los receptores con ligando pueden atraer otros factores reguladores de la transcripción al ADN.

Además, en los distintos tejidos se expresan diferentes combinaciones de proteínas correguladoras, que permite que cada hormona esteroidea tenga muchos efectos distintos. Más aun, las enzimas pueden aumentar o disminuir la afinidad de los esteroides por sus receptores y, de esta forma modular su actividad.

Mientras que los diferentes esteroides pueden compartir actividades biológicas debido a su capacidad para ligarse al mismo receptor, un determinado esteroide puede ejercer varios efectos biológicos en diferentes tejidos. La diversidad de las respuestas hormonales está determinada por los diferentes genes que están regulados por la hormona en los distintos tejidos.

ACCIONES DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Los GCC son esenciales para la supervivencia. El término *glucocorticoide* se refiere a las propiedades reguladoras de la glucosa de estas hormonas. Sin embargo, los GCC tienen múltiples efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas.

También regulan la función inmunitaria, circulatoria y renal. Influyen sobre el crecimiento, el desarrollo, el metabolismo óseo y la actividad del SNC.

En situaciones de estrés la secreción de GCC puede aumentar hasta diez veces. Se cree que este incremento favorece la supervivencia mediante un aumento de contractilidad cardíaca, del gasto cardíaco, de la sensibilidad de los efectos constrictores de las catecolaminas y otras hormonas vasoconstrictoras, de la capacidad de trabajo de los músculos esqueléticos y de la capacidad de movilizar depósitos de energía.

Efectos metabólicos

La acción principal de los glucocorticoides sobre el metabolismo de los hidratos de carbono es el aumento de la producción de glucosa mediante el aumento de la gluconeogénesis hepática. Los glucocorticoides también aumentan la resistencia celular a la insulina, por lo que disminuyen la entrada de glucosa a la célula. Esta inhibición de la captación de glucosa se produce en los adipocitos, las células musculares y los fibroblastos. Además de oponerse a la acción de la insulina, los GCC pueden funcionar en paralelo con la insulina para proteger contra el ayuno prolongado mediante la estimulación del depósito y la producción de glucógeno en el hígado. Ambas hormonas estimulan la actividad de la glucógenosintetasa y disminuyen la glucogenólisis. El exceso de GCC puede producir hiperglucemia, mientras que su déficit puede causar hipoglucemia.

Los GCC aumentan los niveles de ácidos grasos libres mediante la estimulación de la lipólisis, al disminuir la captación celular de glucosa y la producción de glicerol, que es necesario para la reesterificación de los ácidos grasos. Este aumento de la lipólisis, que ocurre predominantemente en las extremidades, también se estimula a través del incremento permisivo de la acción lipolítica de otros factores como la adrenalina. En el paciente con exceso de GCC, se pierde la grasa de las extremidades, pero aumenta en el tronco (obesidad centrípeta), el cuello y la cara (cara de luna llena).

Por lo general, los GCC ejercen un efecto catabólico/antianabólico sobre el metabolismo proteico. La proteólisis en la grasa, el músculo esquelético, el hueso, el tejido linfoide y conjuntivo aumenta los aminoácidos, que pueden ser utilizados como sustratos en la gluconeogénesis. El músculo cardíaco y el diafragma están casi completamente exentos de este efecto catabólico.

Efectos circulatorios y renales

Los GCC tienen una influencia inotrópica positiva en el corazón, al aumentar el índice de trabajo del ventrículo izquierdo. Además, tienen un efecto permisivo sobre las acciones de la adrenalina y la noradrenalina tanto en el corazón como en los vasos sanguíneos. En ausencia de GCC, puede producirse una disminución del gasto cardíaco y shock, en los estados de exceso de GCC, con frecuencia se observa hipertensión. Esto puede deberse a la activación de los receptores de los MR, que se producen cuando la 11β -HSD renal se satura por las excesivas concentraciones de GCC.

Crecimiento

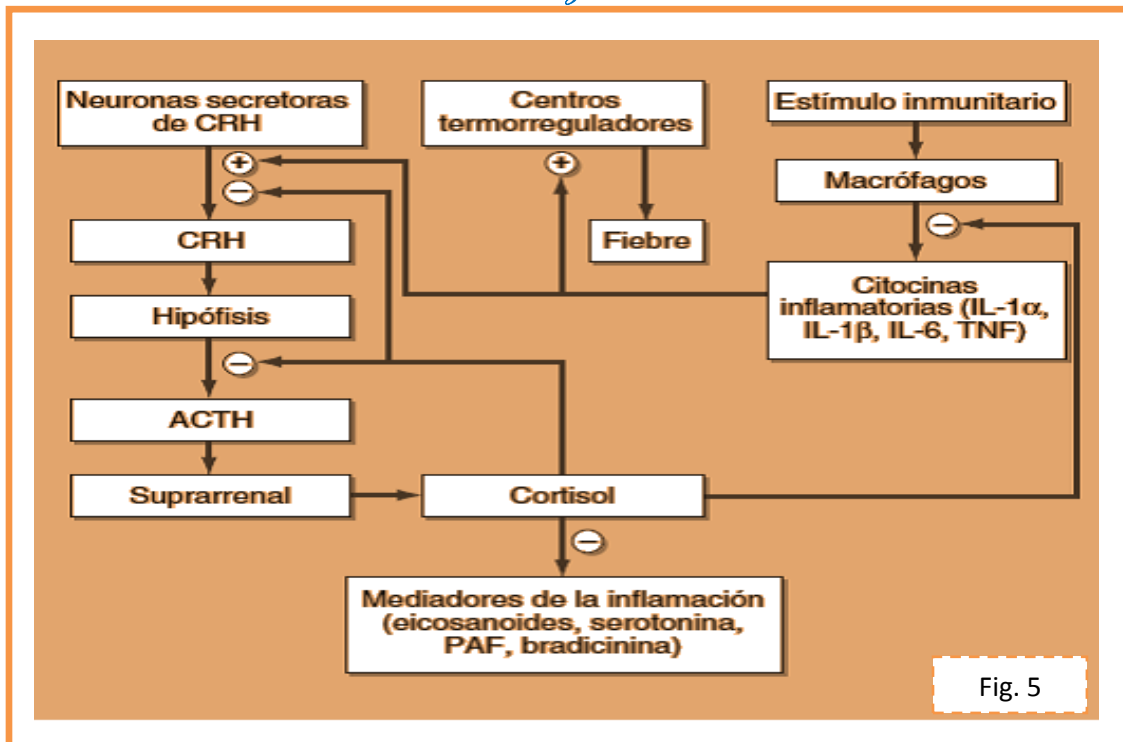
El exceso de GCC inhibe el crecimiento longitudinal y la maduración esquelética en los niños. Esto se debe sobre todo al efecto inhibitorio de los GCC sobre las epífisis. Esto puede estar mediado en parte por los niveles decrecientes de hormona y del IGF-1 y por el aumento de la proteína transportadora de IGF-1, que inhibe el crecimiento somático mediante la disminución de los niveles circulantes de IGF-1 libre.

Aunque su exceso claramente altera el crecimiento, retrasándolo o inhibiéndolo, los glucocorticoides son necesarios para el crecimiento y desarrollo normales. En el feto y en el recién nacido, aceleran la diferenciación y el desarrollo de varios tejidos. Estas acciones comprenden el desarrollo de los sistemas hepáticos y gastrointestinales, así como la producción de surfactante por los pulmones fetales. Los GCC suelen administrarse a las mujeres embarazadas con riesgo de parto prematuro para intentar acelerar estos procesos madurativos (de gran importancia en Obstetricia).

Efectos inmunológicos

Los GCC tienen una función esencial en la regulación inmunológica. Inhiben la síntesis de glucolípidos y precursores de prostaglandinas y las acciones de la bradicinina. También bloquean la secreción y los efectos de la histamina y de las citoquinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral α , IL-1 e IL-6). Estas acciones reducen el proceso inflamatorio. Las dosis altas de glucocorticoides deplecionan los monocitos, los eosinófilos y los linfocitos, en especial las células T. Realizan estas acciones, al menos en parte por la inducción de una parada del ciclo celular en la fase G_1 y mediante la activación de la apoptosis mediante los efectos mediados por los receptores de GCC. Los efectos sobre los linfocitos se ejercen sobre todo sobre las células T colaboradoras de tipo 1 y por tanto sobre la inmunidad celular, mientras que las células T colaboradoras de tipo 2 quedan exentas de estas acciones, lo que conlleva una respuesta inmunitaria predominantemente humoral. Las dosis farmacológicas de GCC también pueden disminuir el tamaño de los tejidos linfoides (es decir el bazo, el timo y los ganglios linfáticos).

Los GCC aumentan los recuentos de neutrófilos o polimorfonucleares circulantes, sobre todo porque evitan su salida de la circulación, disminuyen la diapédesis, la quimiotaxis y la fagocitosis de los mismos. Por ello la movilidad de estas células esta alterada de tal forma que no llegan al lugar de la inflamación para organizar una respuesta inmunitaria apropiada. Los niveles altos de los GCC *mantenidos crónicamente* disminuyen las respuestas inflamatorias e inmunitarias celulares y aumentan la susceptibilidad a determinadas infecciones bacterianas víricas, fúngicas y parasitarias (¡recordar esto a la hora de realizar un tratamiento con GCC!).



Efectos sobre la piel, el hueso y el calcio

Los GCC inhiben a los fibroblastos, lo que produce un aumento de la formación de equimosis (sangrado por debajo de la piel a partir de vasos sanguíneos rotos en un área relativamente grande, mal llamado *hematoma*) y alteran la curación de las heridas produciendo atrofia cutánea. Este efecto explica el adelgazamiento de la piel y las estrías que se ven en los pacientes con síndrome de Cushing (patología por exceso de GCC).

Los GCC tienen un efecto global de disminución de la calcemia. Es probable que este efecto hipocalcemiante se deba a una disminución de la absorción intestinal de calcio y a la reabsorción renal de calcio y fósforo. La calcemia, sin embargo no suele disminuir por debajo de los niveles normales debido al aumento secundario de la secreción de hormona paratiroidea.

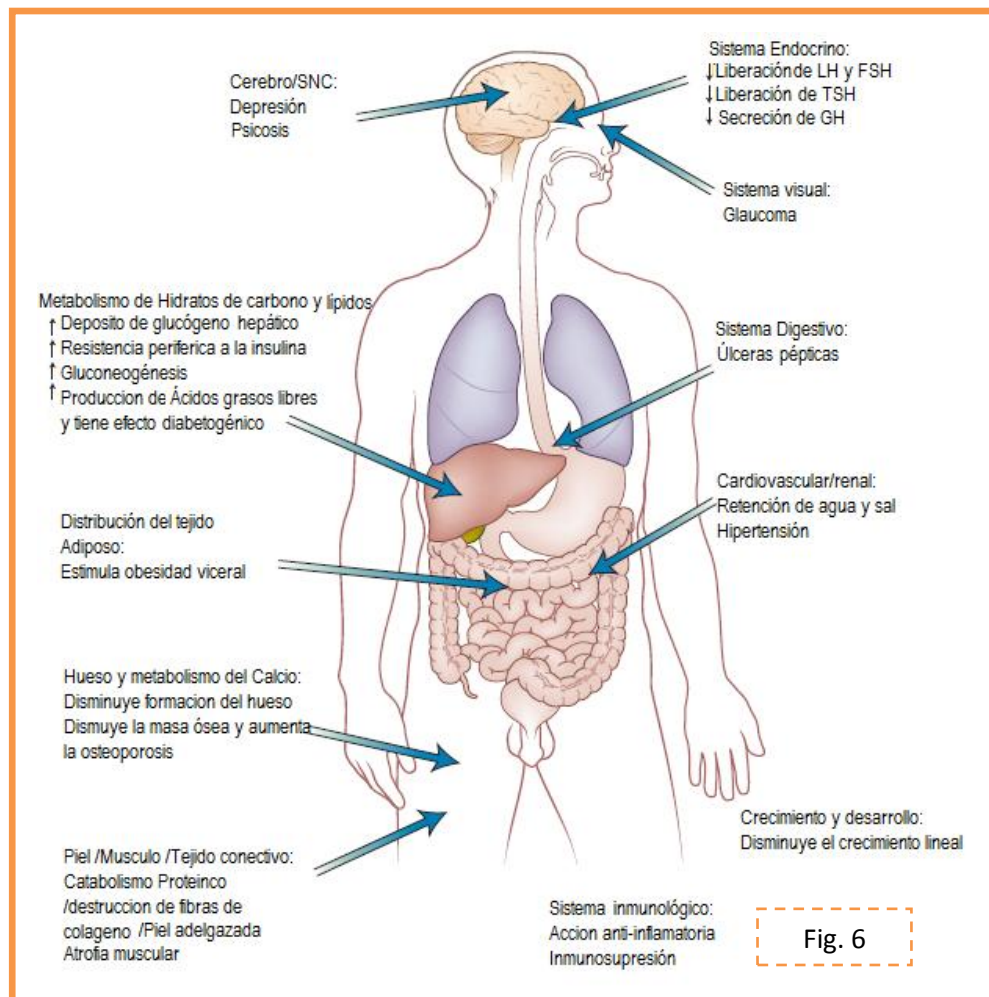
El efecto más significativo del exceso de GCC a largo plazo sobre el calcio y el metabolismo óseo son la **osteopenia** y la **osteoporosis**. Los GCC inhiben la actividad osteoblástica mediante la disminución del número y la actividad de los osteoblastos. La tendencia de los GCC a disminuir la calcemia y los niveles de fosfato causa hiperparatiroidismo secundario. Estas acciones reducen el crecimiento óseo y causan una pérdida neta de hueso mineral.

Efectos sobre el sistema nervioso central (SNC)

Los GCC atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica y tienen efectos directos sobre el metabolismo cerebral. Disminuyen determinados tipos de edemas del SNC y se emplean con frecuencia para tratar la hipertensión intracraneal. Estimulan el apetito y producen insomnio. Existe una alteración de la memoria y de la capacidad para concentrarse. El exceso leve o moderado de GCC durante un período limitado de tiempo suele producir un sentimiento de euforia o bienestar, pero el exceso y déficit de GCC puede asociarse a depresión clínica.

Los efectos sobre el cerebro están mediados en gran parte por las interacciones por los receptores de mineralocorticoides y de glucocorticoides (denominados en este contexto **receptores corticoideos de tipo I y II**, respectivamente). La activación de los receptores de tipo II aumenta la sensibilidad de las neuronas del hipocampo al neurotransmisor serotonina, lo que puede explicar la euforia asociada con las altas dosis de GCC.

Los GCC y otros esteroides pueden tener efectos no genómicos mediante la modulación de la actividad de los receptores del ácido γ -aminobutírico (GABA).



ACCIONES DE LOS MINERALOCORTICOIDES (MC)

El MC más importante es la aldosterona y en menor grado la 11-desoxicorticosterona. Los MC tienen acciones más limitadas que los GCC. Su función fundamental es mantener el volumen intravascular conservando sodio y eliminando potasio e hidrogeniones. Ejercen estas acciones en el riñón, el intestino y las glándulas salivales y sudoríparas. Además la aldosterona puede tener efectos distintos sobre otros tejidos. Los MR se encuentran en el corazón y en endotelio vascular.

Los túbulos contorneados distales y los túbulos colectores corticales, partes de las **nefronas** renales, son los principales lugares donde actúan los MC induciendo la reabsorción de sodio y la excreción de potasio. En el tubo colector medular actúan de forma permisiva y dejan que la vasopresina, u hormona antidiurética, aumente el flujo osmótico de agua. Por este motivo, los pacientes con déficit de MC pueden desarrollar pérdida de peso, hipotensión, hiponatremia e hiperpotasemia, mientras que los pacientes con exceso de MC pueden presentar hipertensión, hipopotasemia y alcalosis metabólica.

La mayoría de los efectos de la aldosterona se debe probablemente a cambios en la expresión génica mediados por el MR, y de hecho los niveles de las subunidades Na/K-ATPasa y el canal epitelial de sodio (ENaC) aumentan en respuesta a la aldosterona.

ACCIÓN DE ANDRÓGENOS SUPRARRENALES

Muchas acciones de los andrógenos suprarrenales se ejercen mediante su conversión a andrógenos o estrógenos activos, como la testosterona, la dihidrotestosterona, la estrona y el estradiol. En los varones adultos, menos del 2% de los andrógenos con importancia biológica derivan de la producción suprarrenal, mientras que en las mujeres alrededor del 50% son de origen suprarrenal. La contribución suprarrenal a los niveles circulantes de estrógenos es importante sobre todo en condiciones patológicas. Los andrógenos suprarrenales contribuyen al desarrollo fisiológico del vello púbico y axilar durante la pubertad normal.

En el ser humano, los niveles circulantes de DHEA y DHEAS, los principales andrógenos suprarrenales, alcanzan un pico en la fase temprana de la edad adulta y después disminuyen.

Sus acciones biológicas son anabólicas, muy importantes en el feto y también en la mujer. Estimula la eritropoyesis y el desarrollo y mantenimiento del vello axilar y pubiano. Su acción androgénica (virilizante) es débil en condiciones normales. En adultos de ambos sexos actúan como reguladores lipídicos, disminuyen la tendencia a la aterosclerosis y a la osteoporosis. En exceso, los andrógenos adrenales pueden producir virilización en la mujer y en el niño.

El control de la secreción de los andrógenos adrenales se hace a través del eje SNC-CRH-ACTH-cortisol, de forma que son estimulados por la ACTH, mientras que pequeñas dosis de GCC inhiben el eje, sin que los propios andrógenos actúen en su retrocontrol.

El mecanismo de acción de estas hormonas quizás no está suficientemente estudiado en cuanto a sus propias acciones directas, ya que generalmente se refiere su acción a través de su conversión periférica en testosterona, que se convierte en dihidrotestosterona (DHT), que se

une a receptores específicos para testosterona y DHT, transformándose en el complejo DHTR antes de su paso al núcleo e interacción con el ADN celular.

ACCIÓN DE ESTRÓGENOS ADRENALES

Sus acciones biológicas son estrogénicas débiles tanto a nivel de genitales externos e internos como en las mamas. También colaboran en la distribución de la grasa corporal, la turgencia de la piel, el crecimiento puberal y el anabolismo óseo.

ACCIÓN DE PROGESTÁGENOS ADRENALES

La función principal de los progestágenos adrenales es servir de precursores de los demás esteroides, de forma que su patología tiene mucha importancia en los defectos enzimáticos suprarrenales.

Poseen cierto efecto natriurético antagonista de mineralocorticoides y favorecedores del catabolismo proteico.

CONCLUSIONES

Existen dos órganos endocrinos en la glándula suprarrenal, y uno rodea al otro. La principal secreción de la porción interna, la **médula suprarrenal**, son las catecolaminas **adrenalina**, **noradrenalina** y **dopamina**; la capa externa, la **corteza suprarrenal**, secreta hormonas esteroides, todas derivadas del colesterol.

Mientras que las hormonas de la médula sólo sirven para preparar al individuo para enfrentarse a situaciones de urgencia; las hormonas de la corteza resultan esenciales para la vida, ya que dos tipos de hormonas de las tres que produce, es decir **glucocorticoides** y **mineralocorticoides**, ejercen funciones biológicas indispensables para el individuo, constituyendo un papel clave en el metabolismo y la inmunidad, como en el equilibrio hidrosalino, respectivamente.

Por otro lado, y si bien su papel no es vital en la normalidad, las **hormonas sexuales suprarrenales** cobran mucha importancia en determinados estados patológicos de los individuos.

De acuerdo a la descripción previa, está claro que la evaluación endocrina de la función corticosuprarrenal debe consistir en el estudio de los esteroides más relevantes, sus metabolitos y los secretagogos que regulan su secreción. Esta evaluación puede realizarse en forma basal, determinando las hormonas en sangre, orina y saliva.

En ausencia total de hormonas corticosuprarrenales, la excreción de sodio aumenta, la volemia disminuye, el volumen minuto cardíaco y contractilidad miocárdica se reducen, la presión sanguínea cae, el sodio plasmático baja, el potasio plasmático sube, la orina no se

puede concentrar ni diluir, el glucógeno hepático y muscular se agotan, la glucosa plasmática en ayunas declina y la cantidad de nitrógeno proteico urinario disminuyen. Si no se emprende algún tratamiento, sobreviene el shock por la restricción de la volemia, la resistencia vascular periférica disminuida y la debilidad del miocardio.

En presencia de cantidades excesivas de corticoesteroides ocurre todo lo contrario: el volumen sanguíneo se expande, la presión sanguínea puede subir, el potasio plasmático baja, la excreción de nitrógeno sube, hay balance nitrogenado negativo, el glucógeno del hígado, miocardio y músculo estriado aumenta, la glucosa sanguínea sube, la cantidad de la fuerza del tejido conectivo disminuye, la inmunidad se compromete y los procesos de inflamación y curación de las heridas se inhiben.

El efecto final del eje hipotálamo-hipófiso-corticosuprarrenal se halla implicado en gran parte de los mecanismos homeostáticos, especialmente en aquellos relacionados con el estrés. Esto es lo que hace que su presencia en el organismo sea imprescindible para la vida.

BIBLIOGRAFÍA

- Melmed S; Polonsky KS; Larsen PR; Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology. 12° ed. Saunders Elsevier; 2011.
- Jara Albarrán A. coordinador. Endocrinología. 2° ed. Madrid: Médica Panamericana; 2011.
- Goldman L; Ausiello D (Editores). Cecil: Tratado de Medicina Interna. Volumen II. 23° ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2009.
- Guagliardo NA; Yao J; Hu C; Barrett PQ. Minireview: Aldosterone Biosynthesis: Electrically Gated for Our Protection. Endocrinology 2012, 153(8):3579–86.
- Miller WL; Auchus RJ. The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders. Endocrine Reviews 2011, 32(1):81–151.
- Dickmeis T. Glucocorticoids and the circadian clock. Journal of Endocrinology 2009; 200: 3–22.