

## Comentario

# Mineralocorticoides: una vida para su investigación

Académico Alfredo Jácome Roca

**D**esde que en 1563 Eustaquio en su libro "Opúsculos Anatómicos" mencionara por primera vez a las suprarrenales como un órgano, hasta estos albores del siglo XXI, la importancia de sus productos hormonales ha tenido ciclos en donde se han alternado momentos estelares con otros donde ha reinado escepticismo sobre su papel en la fisiopatología. Los hitos logrados por personajes como Addison, Kendall, Conn o Cushing, contrastan con aquel oscuro 1718 cuando Montesquieu declarara desierto un premio instituido por la Academia de Ciencias de Burdeos para dilucidar la pregunta "¿Cuál es la función de las glándulas suprarrenales?" Montesquieu se preguntó si el azar depararía la respuesta, pues los trabajos presentados no lo habían logrado.

Cuando hablamos de patologías conexas importantes no queremos referirnos a las enfermedades que llevan los nombres de los ya mencionados Addison, Cushing o Conn con sus estados de hipo o hipercortisolismo crónicos, hiperaldosteronismo primariamente generado, hipo o hipertensión de origen endocrino; menos aún al todavía más exótico síndrome de Biglieri, con su deficiencia de 17 hidroxilasa que asocia hipertensión e hipogonadismo en un contexto de hiperplasia suprarrenal congénita. Queremos mas bien señalar a la Hipertensión Arterial Sistémica primaria o esencial, que habiendo sido llamada "el enemigo silencioso" se constituye en el factor de riesgo número uno para la aparición de la enfermedad coronaria y de la falla cardíaca, por lo que en su extraordinaria prevalencia significa como agente de morbi-mortalidad en la sociedad moderna.

Tratar los efectos deletéreos que conlleva la ocasional patología suprarrenal será labor entonces del endocrinólogo clínico. Analizar estas enfermedades como una forma de escudriñar los efectos de enzimas o de esteroides al presentarse como un modelo experimental natural, será labor del investigador; esto último es lo que ha realizado nuestro coterráneo

Roberto Franco Sáenz, persona de grandes calidades humanas y científicas, quien ha dedicado su vida al meticuloso estudio del sistema "renina- angiotensina-aldosterona". Sólo el pensar en dominar o en conocer mejor al mal que representa la hipertensión arterial sistémica y sus secuelas, o la fisiopatología de los edemas, le da sentido al ciclo vital del profesor Franco, quien a través de su intervención sobre las ratas Dahl quiere señalarle a la comunidad científica y a sus colegas médicos, donde está el problema.

La industria farmacéutica ha hecho considerables aportes en este campo. De aquella hierba de la legendaria India, la Rauwolfia serpentina, hemos pasado a los inhibidores de la ECA o a los antagonistas de la Angiotensina II; el diurético antialdosterona, la espirolactona, ha resurgido -aunque usado en dosis menores-, al observarse receptores mineralocorticoides en el miocardio, y a raíz de estudios epidemiológicos que demuestran una sobrevida mayor en los pacientes con falla cardíaca que usan la droga. Se han obtenido logros increíbles en materia de salud pública a través de campañas de concientización que han conseguido desenmascarar a ese enemigo silencioso. Se ha conseguido revertir la tendencia a desarrollar la enfermedad de las arterias coronarias, que mata al hombre en plena productividad, cuando es más necesario en el núcleo familiar.

En cuanto a la prevalencia de la hipertensión arterial sistémica, cifras tensionales de 160 sobre 95 milímetros de mercurio se observaron en un 20% de los pobladores blancos de Framingham en Massachusetts, donde cerca de la mitad tenía lecturas superiores a los 140 sobre 90. Y qué decir de la población no-blanca, o de la negra, donde la incidencia de la hipertensión es mucho mayor.

El Nóbel no ha sido ajeno a estas investigaciones. En 1950, Kendall, Hench y Reichstein compartieron el premio por sus estudios sobre las hormonas suprarrenales. Los dos primeros científicos laboraban

para la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota, habiendo sido Edward C. Kendall un bioquímico que enseñó también en Princeton y trabajó con la casa farmacéutica Parke Davis (ahora Pfizer), y Philip Hench, un reumatólogo de esta misma institución. Entre muchas de las investigaciones de Kendall, este había aislado la tiroxina en 1915 y la cortisona en 1935; al observar que la artritis reumatoide disminuye durante el embarazo, supusieron que este fenómeno se debe a los cambios en el medio interno durante la gestación; de esta manera procedieron a utilizar con éxito en dicha enfermedad las sustancias correspondientes (cortisona y ACTH). Tadeus Reichstein era un bioquímico suizo de origen polaco que enseñó en Zurich y Basilea; aunque su fuerte fueron los esteroides, pues aisló la cortisona independientemente de Kendall y obtuvo unos 40 corticoides de los cuales sólo seis eran hormonas biológicamente activas, fue también quien sintetizó el ácido ascórbico a partir del sorbitol y el precursor del Nescafé por sus investigaciones sobre los productos aromáticos del café tostado.

No sólo Kendall y Reichstein habían aislado esteroides suprarrenales; algunos otros también lo habían hecho, por lo que empezaron a designarlos con letras del alfabeto: compuesto A, E, F, S, etc., como los conocimos los que ya hace varios lustros leímos sobre esteroideogénesis. Los que usamos la metopirona como prueba de reserva suprarrenal sabíamos que el bloqueo enzimático permitía la acumulación del compuesto S, -el 11 deoxicortisol-, que se eliminaba como un 17-hidroxicorticoesteroide urinario, forma como medíamos la función suprarrenal en los laboratorios de la época. Pero volviendo al tema que nos ocupa, sólo con la aparición de métodos cada vez mejores para producir dichos compuestos en cantidades suficientes para realizar estudios clínicos, llevó a la experimentación en humanos. El ensayo más importante que patrocinó el gobierno de los Estados Unidos fue con el compuesto A, que resultó totalmente inefectivo.

Desilusionados con el fracaso, resolvieron hacer un experimento más, antes de abandonar esta línea de investigación: se usó entonces el compuesto E, que era la cortisona de Kendall. Y fue precisamente este mismo científico uno de los que recibieron pequeñas muestras de la sustancia para investigar, pero de los diferentes centros, el único que lo probó fue la Mayo. No sólo les llegó la gloria; les llegó el dinero, pues en unos 10 meses el gramo de la sustancia valía ya doscientos dólares.

Otro Nóbel que aportó al tratamiento de la hipertensión fue James Black, farmacólogo escocés que por medio del estudio de los receptores de membrana obtuvo medicamentos capaces de bloquearlos, entre

ellos el propanolol -pionero de los beta bloqueadores antihipertensivos-, y la cimetidina, sustancia antiulcerosa clásica.

La investigación suprarrenal fue lenta y dispendiosa. A estas glándulas se les consideraban órganos huecos llenos de sangre oscura (o atrabilis), así que por décadas fueron "cápsulas atrabiliaris" hasta que en 1629 Riolan les dio el nombre de "cápsulas suprarrenales", sugiriendo alguna conexión con los riñones, sobre cuyos polos superiores se ubicaba. Entre las muchas personas que hicieron la historia de estos tejidos endocrinos queremos mencionar sólo unos pocos; desde luego a Thomas Addison, quien describió 11 pacientes con insuficiencia suprarrenal crónica, precedida esta descripción por el informe de un paciente con anemia primitiva (Perniciosa o Addisoniana), asociada, como ahora es sabiduría convencional, con el cuadro clínico de la destrucción suprarrenal, también una enfermedad de Addison. Es decir, el apellido al cuadro.

Carlos Eduardo Brown- Séquard no podía faltar; aunque fue básicamente un neurólogo experimental recordado en los textos de medicina por el síndrome (idealizado, pues en la clínica no se observa tan perfecto) de la hemisección medular que lleva su nombre, fue en realidad uno de los padres de la endocrinología, algo que tuvo en común con Claude Bernard, francés y literato frustrado como él, pero no-obstetra, profesor del idioma gálico o ideólogo político, como si lo fue aquel investigador formidable, mauritano de nacimiento, americano y francés por sus padres y endocrinólogo por pura casualidad, como lo demuestra su anecdotario. Comprobó Brown-Séquard que la adrenalectomía experimental ocasiona la muerte de los animales; pero como dicha aseveración no pudo ser reproducida por otros, atribuyó entonces el fallecimiento de los animales a la gravedad de la intervención, es decir, que no se debía a una insuficiencia suprarrenal aguda completa y real. Cuando en su senectud creyó ver que la administración de extracto testicular mejoraba a los conejos seniles, él y su esposa se lo auto administraron, para luego informar acerca de los excelentes resultados en la Sociedad de Biología de París, a escasos meses de finalizar el siglo XIX. Según él, en aquel preparado estaba la fuente de la eterna juventud, ya que se había rejuvenecido ¡al menos 40 años! Este falso mensaje publicado de inmediato en francés en un importante medio científico, originó sin embargo el nacimiento de la endocrinología, y a juzgar por los avisos que he encontrado en el primer número de los Anales Franceses de Endocrinología en 1939, eran básicamente las hormonas sexuales las que en aquella época campeaban en la opoterapia.

La adrenalina de Abel y Takamine fue de los inicios del siglo XX; su descubrimiento hizo olvidar por décadas el interés en otras hormonas suprarrenales. Cincuenta años más tarde aparecía la electrocortina (Grundy, 1952), una hormona cromatográficamente aislada de la "fracción amorfa" suprarrenal que en ratas adrenalectomizadas generaba 30 veces más retención de sodio y 5 veces más de kaliuresis que la 11-DOCA ya conocida; se había observado igualmente que la hipofisectomía no frenaba la producción de dicha hormona pero que la nefrectomía no la dejaba actuar. Se cambió su nombre luego por el de Aldosterona, cuando poco tiempo después se le aisló en forma pura, se identificó químicamente, se le sintetizó y se le describió su cuadro clínico en Ann Arbor, por Jerome Conn. Como los incidentalomas córtico-suprarrenales son frecuente hallazgo de autopsia, se creyó tener la llave secreta de la hipertensión y hasta algo así llegó a ser postulado por el Profesor Conn en algún número de la revista JAMA de la época, aunque las cosas no eran así de simples.

Grandes aportes a la clínica habían estado ocurriendo. El neurocirujano Harvey Cushing describió la enfermedad que lleva su nombre (debida a un microadenoma hipofisiario) y que se diferencia del "síndrome" que agrupa las demás causas, suprarrenales, terapéuticas o de otro origen. Bartter describió -basándose más que todo en la clínica-, la fisiopatología de la hiperplasia suprarrenal congénita, llamada inicialmente síndrome adreno-genital. Bongiovani y Biglieri describieron más específicamente las deficiencias de 21-hidroxilasa y 17-hidroxilasa, como causas de algunas de estas enfermedades. Hans Selye describió el síndrome general de adaptación, mejor conocido como estrés, con sus fases de alarma, resistencia y agotamiento.

Y de la renina ¿qué? Su existencia data de finales del siglo XIX; su producción yuxtaglomerular renal se barruntaba desde la pre-guerra. Que fuera una enzima cuya secreción se estimulara con la hipovolemia (por depleción de sodio entre otras causas), que actuara sobre el sustrato de renina o angiotensinógeno hepático para formar un decapeptido (Angiotensina I) que por medio de la enzima convertidora de la angiotensina más conocida como ECA (o ACE, por la sigla en inglés) se transformara en la Angiotensina II, octapeptido de corta vida pero de potente acción, no se vino a saber sino después. La angiotensina, inicialmente denominada angiotonina (de Braun-Menéndez, con posteriores investigaciones de Scheers) es el principal estímulo para la secreción de aldosterona. Que la ECA pudiera inhibirse, o que la Angiotensina II lograra antagonizarse, ha sido uno de

los grandes logros de la humanidad y fuente de ingentes recursos para la industria farmacéutica, pues los inhibidores de la ECA sólo tienen parangón en importancia médica y financiera con los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa (mejor conocidos como "estatinas") o los inhibidores de la Cox-2 para la artritis.

Desde hace algunos años se ha encontrado que los hipertensos esenciales pueden tener renina baja, alta, o normal alta en los casos de hipertensión no moduladora, es decir, cuando la restricción de sodio no modula la respuesta de los tejidos a la angiotensina II; por esta razón se ha sugerido hacer mediciones rutinarias de renina en todos los hipertensos esenciales, aunque no está claro que esta sea todavía una prueba útil en la práctica.

En el estudio de esta problemática se ha pasado la vida científica del académico Franco. Proveniente de los troncos familiares Franco Garavito y Sáenz Tribin originarios de Fontibón, Roberto siempre estudió y trabajó en nuestro medio en instituciones de carácter público: el Instituto Nacional Nicolás Esguerra, la Universidad Nacional, el Hospital San Juan de Dios de Bogotá. Prácticamente graduado de internista, pasó el examen del ECFMG (que llamábamos el "Council") como lo hicimos muchos en la década de los sesenta. Repitió el internado en un hospital comunitario en el pueblo de Poukeepsy, Nueva York, adonde años más tarde regresaría en su calidad de "Fellow" del Profesor George Ludwig, docente de endocrinología y enfermedades metabólicas de la Universidad de Pensilvania; era dicha población la escogida por científicos de extraordinaria calidad para pasar una temporada veraniega y trabajar en el desarrollo de nuevos proyectos de investigación.

En los dos años inmediatamente anteriores a que nos conociéramos en 1967, fue el doctor Franco residente de medicina interna del Hospital General de Filadelfia, benemérita institución de 2000 camas y cinco facultades de medicina afiliadas, fundada en 1879 pues era el hospital más antiguo de los Estados Unidos. Allí había enseñado Osler (también en McGill, Hopkins y Oxford) y a la entrada de la dirección del hospital había un bello cuadro que mostraba al connotado clínico examinando a un paciente en alguno de los patios del "Old Blockey" o "PGH", como llamaban a la institución formadora de futuros médicos, varios de los cuales se observan alrededor de Sir William, escuchando atentamente lo que él parece estar diciendo. Litografías de ese óleo eran repartidas por los Laboratorios Wyeth de Filadelfia a quienes tuvimos el privilegio de trabajar allí, como lo hice yo en endocrinología en el denominado Servicio Médico de Hahnemann, bajo la tutela del cardiólogo Eugene Coodley y del endocrinólogo Norman

Schneeberg. El Hospital quedaba pegado a otro de los grandes, el HUP (Hospital de la Universidad de Pensilvania) y allí prestábamos nuestros servicios un grupo de colombianos entre los que nos contábamos Roberto Franco, Geobel Marin, Álvaro Mesa y yo.

Estuvo Roberto un par de años en la sección de endocrinología del Hospital San Juan de Dios de Bogotá, amenazado de cierre como le ocurrió al PGH ante el pragmatismo del alcalde Risso, que sólo miraba estados financieros; está visto que los patrimonios históricos no se tienen en cuenta. Regresó a Estados Unidos llamado por Ludwig, su mentor. Poco tiempo después se fundó el Colegio Médico de Ohio en la hermosa población de Toledo donde el profesor Ludwig fue designado Jefe de Medicina Interna; allí fue a parar Roberto como docente y jefe de la sección de endocrinología, único latinoamericano que tuviera tal posición en la especialidad, pues entiendo que Eduardo Gaitán Marulanda era también jefe, pero en el Hospital de Veteranos de Jackson, Missisipi.

Mas del 90% de las 76 publicaciones que figuran en la lista del Medline que consulté, están dedicadas a las hormonas reguladoras del sodio y de la tensión arterial; el primer artículo tiene a Ludwig como co-autor, quien fallecería en 1973. No hubiésemos imaginado que tan hábil internista y endocrinólogo clínico fuese a dedicar buena parte de su tiempo, no sólo a palpar tiroides o a ajustar dosis insulínicas, sino a explorar receptores de ratas Dahl y a manipular el eje mineralocorticoide.

Hace unos años volví a ver al académico Franco Sáenz con ocasión de un congreso mundial de medicina interna que se realizó en Bogotá. Venía él como conferencista experto en un tema de moda en aquellos tiempos: los péptidos natriuréticos, originarios en la aurícula derecha, de fundamental importancia en los edemas que cursan con hiperaldosteronismo secundario como en la falla cardíaca, la nefrosis o la cirrosis. Se habían identificado y sintetizado varios de ellos, cuando el futuro de esta terapia antihipertensiva fisiológica se veía promisorio; en ese tiempo, el "New England Journal of Medicine" publicó una extensa revisión sobre el tema. Uno de las publicaciones más dicientes sobre la experiencia de su grupo en el tema de la aurícula y hormonas relacionadas fue la que apareció en el notabilísimo "Journal of Clinical Investigation" en la compañía de Atarashi y Mulrow, sobre el efecto de los péptidos auriculares natriuréticos en la producción de aldosterona.

El tema de los péptidos natriuréticos ya no está de moda y ahora los esfuerzos se han enfocado en el receptor mineralocorticoide y en la función de la enzima tipo 2 de la 11-beta-hidroxisteroide dehidroge-

nasa (11-beta-HSD-2), reductasa que convierte al cortisol o hidrocortisona en cortisona y a la corticosterona en 11-deoxicorticosterona; de esta manera protege al receptor mineralocorticoide (que se encuentra colocalizado con la enzima en el nefrón distal) de la acción del cortisol y de la corticosterona, esteroides que se encuentran en concentraciones séricas 1000 veces más altas que la aldosterona. Como los esteroides resultantes de la acción de la enzima no se unen al receptor mineralocorticoide, el campo queda libre a la aldosterona para regular la reabsorción distal del sodio; si así no fuera se generaría un aumento en la reabsorción del sodio, expansión del volumen intra vascular e hipertensión, ante la interacción masiva de cortisol (glucocorticoide principal en no-roedores) y corticosterona (el de los roedores) con el receptor, que sí es sensible a estos dos glucocorticoides que tienen acción mineralocorticoide. El interés investigativo actual reside en que las anomalías en la regulación de la enzima, presencia de inhibidores como el regaliz (licorice o Glycyrrhiza glabra y la carbenoxolona, polimorfismos genéticos o mutaciones en el gen de la enzima (como se ha observado en un síndrome de descripción reciente en que la hipertensión cursa con exceso aparente de mineralocorticoides), pueden aumentar la reabsorción renal de sodio y causar hipertensión arterial en humanos y en animales de experimentación. El receptor mineralocorticoide por otro lado, regula la trascrición de genes específicos, aumenta la cantidad de bombas de sodio (ATPasas) en las células baso laterales en el riñón y estimula la expresión de los genes que codifican los canales de sodio.

El grupo de Franco y colaboradores viene usando el riñón de la rata Dahl, el de la que es sensible y el de la que es resistente al efecto de la sal. ¿por qué esas ratas Dahl de la variedad sensible a la sal desarrollan hipertensión poco después de que nacen? El académico Franco pensó que hubiera una expresión disminuida del gen de la 11-beta-HSD-2 (por mutaciones en el gen, como se ha encontrado en el síndrome clínico que hemos mencionado), manifestada por una falta de producción del correspondiente ARN mensajero; sobre esta hipótesis, se procedió a la verificación experimental. Los resultados no lo confirman, pues la administración de sodio en las dos variedades de ratas, en ambos sexos y en diferentes edades, produce un aumento significativo en el ARNm de la enzima. El sodio es pues generador de la actividad enzimática, pero al suprimir los niveles de aldosterona, es posible que el receptor requiera aún mas protección de los glucocorticoides con actividad mineralocorticoide. No se descarta la posibilidad de que la actividad enzimática sea inhibida "in vivo".

Los síndromes clínicos recientemente descritos son: 1) Exceso aparente de mineralocorticoides o AME, pseudohiperaldosteronismo debido a una mutación del gen de la 17- $\beta$ -hsd-2, trastorno autosómico recesivo que cursa con hipertensión juvenil, hipocalcemia, hipoaldosteronismo e hiporreninemia. Aunque la causa más frecuente de hipertensión mineralocorticoide es el hiperaldosteronismo primario, las tres formas monogénicas descritas son este síndrome de AME, el de Liddle y el de Lifton. 2) Síndrome de Liddle: parecido al AME pero donde el problema reside en la 1 parte beta de los canales apicales de sodio y que responde bien a la amilorida. 3) Hiperaldosteronismo supresible por glucocorticoides, descrito por el grupo de Lifton en Yale. De este último grupo se habían registrado 167 casos provenientes de 27 pedigríes genéticamente comprobados. 4) El pseudohipoaldosteronismo, que puede asociarse con el SIDA o ser del tipo I, mutación que lleva a pérdida de la función del receptor mineralocorticoide. 5) Otra mutación con aumento de la función del receptor ha sido descrita por investigadores de Yale en un niño de 15 años con hipertensión severa de aparición en la juventud, lo que se observó también en la historia clínica de 11 de 23 parientes estudiados, once personas que tenían la falla genética. La mutación se debe al cambio del aminoácido leucina por serina en el codón 810. Como el receptor mutante era activado in vitro por la progesterona, se iniciaron estudios en embarazadas (con niveles de progesterona 100 veces mayores a los de la mujer no embarazada); dos de las que tienen la mutación han tenido cinco embarazos que se han complicado con hipertensión severa, a veces acompañada con hipocalcemia y pérdida renal de potasio. 6) Se ha visto también que la hipertensión por sensibilidad a la sal ocurre principalmente en los homocigotos que tienen alelos A7/A7.

Futuras investigaciones se enfocarán en el descubrimiento, diseño y desarrollo de compuestos orales activos que modulen selectivamente la acción del receptor mineralocorticoide, según reciente convenio de la casa Ligand (especializada en receptores nucleares) y el gigante farmacéutico Bristol-Myers-Squibb. La biología molecular que se realiza en el laboratorio de Franco y en otros centros investigativos, como los de las casas farmacéuticas entre otros, podría dar una respuesta al menos parcial al enigma de la hipertensión arterial. El hecho de que los clínicos estamos viendo con alguna frecuencia casos que no ceden a la monoterapia y que requieren polifarmacia antihipertensiva, nos da una idea de la complejidad del problema.

### Bibliografía

1. Franco-Sáenz R, Tokita Y, Latif S, Morris DJ. 11- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase in the Dahl rat. *Am J Hipertensión*. 1997; 10: 1004-9.
2. Franco-Sáenz R, Shen P, Lee SJ et al. Regulation of the genes for 11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and type 2 in the kidney of the Dahl rat. *J Hypertens* 1999; 17: 1089-91.
3. Amaro-Méndez S. Breve historia de la endocrinología. Editorial Científico-Técnica, Instituto Cubano del Libro, 1975. pp. 131-142.
4. Williams GH. Hypertensive vascular disease. En "Harrison's Principles of Internal Medicine" (Kurt J Isselbacher et al, Eds.), 13th edition, 1994. pp 1116-1131.
5. Geller DS et al. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. *Science*. 2000; 289: 119.
6. Stewart PM: Mineralocorticoid hypertension. *Lancet* 1999; 353:1341-1347.