

# Cortisol, aldosterona y diferentes formas de hipertensión: papel de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroidoide dehidrogenasa

P. Stiefel García-Junco y J. Carneado de la Fuente

Unidad de Hipertensión y Lípidos. Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

*El cortisol y la aldosterona tienen la misma afinidad por el receptor mineralocorticoide del túbulo distal. Pese a que el cortisol circula en plasma a concentraciones más de 100 veces superiores a las de la aldosterona, en situaciones normales éste no ejerce acción mineralocorticoide. Esto es así gracias a la existencia de una enzima: la 11  $\beta$ -hidroxiesteroidoide dehidrogenasa, que degrada al cortisol a su metabolito biológicamente inactivo: la cortisona. Existen situaciones en las que la actividad de la enzima es deficiente y en ellas el cortisol ejerce una potente acción mineralocorticoide. El paradigma sería el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoide o la ingesta masiva de regaliz. Sin embargo, existen otras situaciones en las que la actividad de la enzima podría ser deficitaria; entre ellas están el síndrome de Cushing, algunos modelos de hipertensión animal o incluso algunos pacientes con hipertensión esencial. De todo ello nos ocuparemos en las siguientes líneas.*

## Glucocorticoides y mineralocorticoides: cortisol y aldosterona

Es bien conocido que la glándula adrenal produce a partir del colesterol tres familias de esteroides en tres zonas bien diferenciadas: la glomerulosa, la fasciculada y la reticular. En la zona glomerulosa se producen los mineralocorticoides cuyo producto final es la aldosterona que actúa fundamentalmente a nivel del túbulo distal reteniendo sodio y eliminando potasio. En la zona fasciculada se produce el cortisol (compuesto F de Kendall) que ejerce una importante acción sobre la homeostasis de los hidratos de carbono, el catabolismo proteico, el balance cárneo del hueso, la respuesta inflamatoria y el gasto cardíaco, pero que apenas ejerce efecto sobre el manejo tubular de iones<sup>1</sup>. Esto no deja de ser sorprendente teniendo en cuenta que el cortisol y la aldosterona tienen la misma capacidad de actuar sobre el receptor mineralocorticoide (RM) renal y que el cortisol circula a concentraciones plasmáticas más de 100 veces superiores a las de la aldosterona<sup>2-4</sup>. De la razón para esta paradoja nos ocuparemos en el apartado que viene a continuación.

## La 11 $\beta$ -hidroxiesteroidoide dehidrogenasa y el metabolismo del cortisol

El hígado fue considerado durante mucho tiempo como el principal órgano donde se metabo-

lizan los corticosteroides<sup>5</sup>. Sin embargo, hoy día es conocido que el riñón es el principal órgano para el metabolismo del cortisol<sup>6</sup> y que existen múltiples órganos y sistemas donde también se produce el citado metabolismo<sup>6-9</sup>. La acción mineralocorticoide de los corticosteroides depende de la existencia de un radical hidroxilo situado en el carbono 11. Por ello la dehidrogenación a este nivel produce 11 ceto-derivados sin potencial mineralocorticoide. Es precisamente a este nivel donde actúa la 11 $\beta$ -hidroxiesteroidoide dehidrogenasa (11 $\beta$ -HSD), transformando cortisol (F) en su metabolito biológicamente inactivo: la cortisona (E). Con posterioridad, tanto F como E son sometidos a diferentes procesos de hidroxilación a nivel fundamentalmente hepático, donde se originan el tetrahidro-F (THF), alo-THF y tetrahidro-E (THE). Estos metabolitos sufren una glucuronon-conjugación en posición 3- $\alpha$ -hidroxilo que aumenta su polaridad y permite su excreción urinaria. Finalmente se producen el ácido cortoico, los cortoles y los cortolones, procediendo los cortoles del cortisol y los cortolones de la cortisona<sup>10, 11</sup>.

En definitiva, la enzima clave para que los glucocorticoides pierdan su acción mineralocorticoide es la 11 $\beta$ -HSD, que cataliza fundamentalmente la conversión de cortisol a cortisona. Su existencia es la razón para que el cortisol, aún circulando en mayores concentraciones que la aldosterona, casi no ejerce acción mineralocorticoide. Por ello ha llegado a indicarse

que la acción de la aldosterona sobre el RM es paradójicamente más enzima que receptor-dependiente<sup>12</sup>. En este sentido, una deficiencia de la enzima provoca que niveles plasmáticos normales de cortisol causen una hipertensión mineralocorticoide como la observada en el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoide (SEAM), al cual se hará referencia a continuación.

Finalmente existen dos isoformas de la 11 $\beta$ -HSD. La L, o tipo 1, se expresa sobre todo en el hígado, utiliza NADP+ como acceptor de electrones, es reversible y, lo que es más importante, bidireccional, catabolizando tanto la dehidrogenación (conversión de cortisol en cortisona) como la reducción (reconversión de cortisona en cortisol)<sup>13, 14</sup>. Además sabemos que su gen no se encuentra afectado en el SEAM<sup>15</sup>. La segunda isoforma es la K, o tipo 2, que se expresa fundamentalmente en el riñón de la rata<sup>16</sup>, conejo<sup>17</sup>, ovino<sup>18, 19</sup> y humano<sup>20, 21</sup> y a nivel del túbulo distal, en el lugar destinado a la acción de la aldosterona. Esta segunda isoforma es NAD+ dependiente y unidireccional, catabolizando sólo la dehidrogenación (degradación de cortisol a cortisona). Por ello es muy importante para preservar al RM renal de la acción del cortisol<sup>20</sup>. El gen que codifica a esta isoforma, denominado HSD11B2, se localiza en el cromosoma 16q22 y sabemos que mide 6,3 Kb y tiene cinco exones<sup>22</sup>. Se han comunicado diferentes mutaciones de este gen en pacientes con SEAM<sup>23-27</sup>, la mayoría de las cuales tienen efectos significativos sobre la actividad de la enzima, o la generación de ARNm<sup>23</sup>.

## El síndrome de exceso aparente de mineralocorticoide

Aunque inevitablemente hemos tenido que hacer referencia a él, puesto que fue su descubrimiento el que propició los diferentes estudios que permitieron la adecuada caracterización de la 11 $\beta$ -HSD, es en este apartado donde profundizaremos en el tema.

En 1974, Werder et al<sup>28</sup> describen el caso clínico de un niño que comienza con hipertensión severa, actividad de renina plasmática (ARP) baja, niveles subnormales de aldosterona, y que mostraba una antinatriuresis junto con alcalosis hipopotasémica. Algo después, el grupo de la doctora New estudió a una niña de tres años, de la tribu india Zuni, que exhibía las mismas características que el paciente anterior. Esta paciente presentaba niveles normales o bajos de absolutamente todas las hormonas con potencial mineralocorticoide que se determinaron. Por este motivo en un primer momento los autores sospecharon que la paciente debería te-

ner elevado un nuevo mineralocorticoide que no hubiese sido aún caracterizado y denominaron a la enfermedad como "síndrome de exceso aparente de mineralocorticoide"<sup>29</sup>. Tuvo que llegar el año 1979 para que el citado grupo de investigadores descubriera que el supuesto mineralocorticoide desconocido no era otro que el cortisol, y que la paciente presentaba un déficit de la conversión de F a E, dependiente de un defecto en la 11 $\beta$ -HSD<sup>30</sup>. Desde estas líneas animamos al lector a que examine en el número 59, páginas 66 a 68, de la revista *Steroids* el editorial titulado "Apparent mineralocortoid excess: a personal history", que firma en solitario la doctora New y que narra su experiencia con la citada tribu y la cronología del estudio practicado a la niña. En ese artículo se cita que los jefes de la tribu ya advirtieron a los investigadores que debían saber que la causa de la extraña enfermedad no era otra que la violación de una de las leyes que dictaron los dioses a la tribu: prohibición de la consanguinidad, ya que los padres de la niña eran familiares entre sí.

Hoy día sabemos que el SEAM está provocado por un descenso de la actividad de la 11 $\beta$ -HSD tipo 2, motivo por el cual en el túbulo distal el cortisol no se degrada adecuadamente a cortisona y ejerce una potente acción mineralocorticoide ocupando, de forma apenas reversible, el lugar de la aldosterona en el RM. Esta es también la causa de la disminución compensadora en la síntesis de renina y aldosterona, paradójicamente coincidentes, con hipertensión de características mineralocorticoideas<sup>31</sup>. La demostración bioquímica del defecto en la enzima se pone de manifiesto midiendo la liberación de cortisol y metabolitos libres en orina y objetivando un déficit en la excreción de E, con un cociente F/E elevado, así como una disminución en la excreción de THF, y consecuente aumento del cociente THF -aloTHF/THF<sup>32</sup>. El diagnóstico diferencial se establece fundamentalmente con el síndrome de Liddle y con la hipoplásia adrenal congénita por déficit de 17 $\alpha$ -hidroxilasa o de 11 $\beta$ -hidroxilasa<sup>10</sup>. Respecto al tratamiento, se recomienda insistir en la reducción de la ingesta de sal, y como antihipertensivo de primera elección, el bloqueo del RM con espirolactona<sup>33</sup>.

Hasta la fecha se han descrito unos 30 casos<sup>10</sup>, todos ellos en la infancia, con la excepción de un adulto de 21 años<sup>34</sup>. La aparición en la infancia y la frecuente agregación familiar apunta a un origen genético del síndrome. En este sentido, ya hemos comentado que el gen de la 11 $\beta$ -HSD ha sido tipificado<sup>22</sup> y, sin embargo, han sido descritas<sup>23-27</sup> múltiples y no una única mutación. En concreto y hasta 1996 se habían descrito seis: cuatro mutaciones "contrasentido" (R186C, R208C, R213C y R337C), una mu-

tación contrasentido doble (L250P/L251S) y una delección de tres nucleótidos en los codos 337-338. En este aspecto, en 1996 el grupo de White<sup>33</sup> analizó las seis mutaciones conocidas hasta entonces con la intención de averiguar el grado de correlación con la actividad fenotípica de la enzima. Observaron que tan sólo la mutación R337C tenía actividad detectable en el lisado celular, pero cinco de las seis mutaciones eran parcialmente activas en células enteras. Describieron además que para cada una de las mutaciones el cociente THF +alo-THF/THF urinario se correlacionaba de forma estrecha con la actividad de la enzima determinada como  $V_{\text{máx}}/K_m$  ( $r = 0,839$ ;  $p = 0,001$ ), sugiriendo que el genotipo se correlacionaba estrechamente con el fenotipo bioquímico. El mismo año, el grupo de Stewart et al<sup>26</sup> describen una nueva mutación (C1228T) en dos hermanos con SEAM cuyos padres eran consanguíneos, fenotípicamente normales, pero heterozigotos para la mutación. Ésta está presente en el exón 5 y provoca un corte prematuro en el codón 374, provocando la delección de 32 aminoácidos en el extremo C-terminal de la 11 $\beta$ -HSD tipo II. Los investigadores observaron además una marcada atenuación de la actividad de la 11 $\beta$ -HSD tipo II y ausencia de inmunotinción en una placenta obtenida de un embarazo gemelar que tuvo la madre cuando el caso índice tenía seis años y cuyos fetos nacieron muertos. Finalmente, y ya en 1999, se describe una nueva mutación (A328V) para la que eran homozigotos dos hermanos diagnosticados de SEAM<sup>27</sup>.

Se ha descrito también una variante del SEAM a la que se ha denominado SEAM tipo II, cuyas características clínicas son similares a las de la forma habitual, pero el cociente 5 $\alpha$ THF +5 $\beta$ THF/THF es normal y parece que al margen de los mecanismos etiopatogénicos propuestos para la variedad habitual existe una defectuosa reducción del anillo A del cortisol<sup>35, 36</sup>.

Por último, existe una forma adquirida de déficit en la actividad de la 11 $\beta$ -HSD. Esta forma de mineralocorticismo es conocida desde que en la década de los años cuarenta Reavers empleó una solución conteniendo regaliz para tratar la dispepsia gastroduodenal. Esta preparación dio origen a un fármaco antiulceroso (carbenexolona) que dejó de ser empleado tras observarse manifestaciones mineralocorticoideas en más de la mitad de los pacientes que tomaban la droga<sup>10</sup>. El efecto del regaliz se produce a través de sus constituyentes, el ácido glicirrítico, y su producto hidrolizado, el ácido glicirretínico. Ambos, aunque parecen tener un cierto poder mineralocorticoide intrínseco, deben sus efectos fundamentalmente a la inhibición de la 11 $\beta$ -HSD tipo II<sup>37-40</sup>.

## El origen de la hipertensión arterial en el síndrome de Cushing: papel de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroidoide dehidrogenasa

Los pacientes con síndrome de Cushing (SC) presentan hipertensión arterial en un porcentaje en torno al 80 %-90 % de los casos. El origen de esa hipertensión no es del todo bien conocida, como tampoco lo es por qué no aparece en todos los pacientes<sup>11</sup>. El cortisol *per se* produce un aumento del gasto cardíaco que podría producir hipertensión arterial (HTA). Además, los pacientes con SC presentan con frecuencia obesidad, la cual es bien sabido que se asocia a hipertensión. Sin embargo, la HTA del SC tiene unas ciertas características mineralocorticoideas (ausencia de descenso nocturno de la presión arterial o niveles subnormales de potasio)<sup>41, 42</sup> que difícilmente serían explicables por ese mecanismo.

Por otra parte, la toma de esteroides orales provoca HTA, pero en un porcentaje de sujetos sensiblemente inferior al que produce el cortisolismo del SC. Algunos autores han sugerido que los esteroides orales provocan hipertensión arterial actuando sobre el receptor glucocorticoide y no sobre el mineralocorticoide, puesto que la inhibición del primero con RU286 disminuye la presión arterial en tanto que la inhibición del segundo no la modifica<sup>43, 44</sup>.

Por otra parte, existen tres únicos mecanismos para explicar una deficiente actividad de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroidoide dehidrogenasa. El primero sería un déficit intrínseco de la enzima como el que se observa en el SEAM. Los otros dos serían la presencia de inhibidores circulantes (exógenos o endógenos) o la existencia de un exceso de sustrato (cortisol) que saturaría la capacidad de la enzima. En este sentido es obvio que en el SC existe al menos uno de los citados mecanismos: el exceso de cortisol.

En el SC por secreción ectópica de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), donde los niveles plasmáticos de ACTH son muy superiores a los del SC de origen hipofisario, se ha observado una menor actividad de la 11 $\beta$ -HSD<sup>45, 46</sup>. En este sentido, Walker et al<sup>46</sup> han propuesto que en los pacientes con SC los fenómenos mineralocorticoideos dependen, por una parte, del aumento de cortisol y corticosterona y, por otro lado, de una deficiente degradación a sus metabolitos inactivos provocada por una inhibición ACTH-dependiente de la 11 $\beta$ -HSD. En este sentido en dos estudios se infundió a voluntarios sanos ACTH o cortisol y se observó un mayor cociente cortisol/cortisona con la infusión de ACTH que con la de cortisol, sugiriendo que la inhibición de la 11 $\beta$ -HSD era dependiente más de ACTH que del aumento del cortisol que inducía la propia ACTH<sup>46, 47</sup>. En contra de esta teo-

ría existen dos argumentos, que el ya clonado receptor de ACTH no se expresa en el túbulo renal<sup>48</sup>, y que el tratamiento con ACTH no tiene efecto sobre la actividad *in vitro* de la 11 $\beta$ -HSD de ratas adrenalectomizadas<sup>49</sup>. Por estas razones, y porque en su opinión las dosis de ACTH y cortisol infundidas en los estudios previamente citados no eran equiparables, Diederich et al<sup>50</sup> incubaron con dosis crecientes de ACTH preparaciones de riñón humano obtenidas por nefrectomía de paciente con adenocarcinoma renal y observaron que dicha infusión no modificaba la actividad de la 11 $\beta$ -HSD. Además, los pacientes con SC de origen adrenal, en los cuales los niveles plasmáticos de ACTH son indetectables, presentan también HTA y manifestaciones de tipo mineralocorticoide. Por último, una inactivación de la enzima inducida por ACTH *per se* no podría explicar la HTA relacionada con deficiente actividad de la 11 $\beta$ -HSD, que se ha publicado en relación a diferentes modelos de hipertensión en humanos y animales de experimentación a los que aludiremos en los dos siguientes apartados<sup>51-54</sup>. Nosotros postulamos que los mecanismos de la deficiencia de 11 $\beta$ -HSD observada en el SC dependen de saturación por exceso de sustrato más que de la cantidad de ACTH. En este sentido hemos observado (datos no publicados y apoyados por una beca: FIS 96/0450) cómo entre controles sanos existe una estrecha y positiva relación entre eliminación urinaria de cortisol y de cortisona (fig. 1) y cómo entre los pacientes con SC dicha relación se ha perdido (fig. 2). El mismo fenómeno se observa cuando se analiza la relación THE/THF (relación en controles:  $r = 0,75$ ;  $p < 0,0001$ , y en pacientes con SC:  $r = -0,09$ ;  $p = \text{NS}$ ), que constituye igualmente un método sensible para evaluar la actividad *in vivo* de la 11 $\beta$ -HSD<sup>32</sup>. Además, comparando las dos figuras podemos comprobar que la eliminación

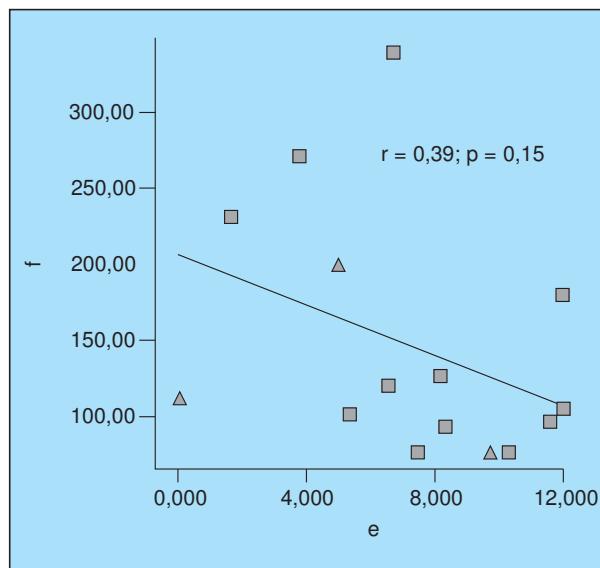


Fig. 2. Relación entre la eliminación urinaria de cortisol (F) y cortisona (e) en pacientes con síndrome de Cushing. Cuadrados: origen hipofisario; triángulos: origen adrenal. Valores expresados en nmol/24 h.

máxima de cortisona es similar en ambos grupos en tanto que la de cortisol es superior en el grupo de pacientes, indicando un mecanismo de saturación por exceso de sustrato. En este sentido, y como era de esperar, no existía solapamiento entre el rango de variación de F entre controles y pacientes (1,16-55,4 nmol/24 h y 71,9-332,9 nmol/24 h, respectivamente). Sin embargo, respecto a E, los respectivos rangos para pacientes y controles fueron de 0,1-12,5 nmol/24 h y de 0,3-8,7 nmol/24 h, lo cual implica que hasta diez pacientes tenían un valor de E inferior al más alto de los controles. Por último, entre los pacientes con SC de origen hipofisario no hemos observado una relación significativa entre niveles de ACTH y cociente F/E, al margen de que en la figura 2 resulta patente que los tres pacientes con SC de origen adrenal (triángulos) mantienen una relación F/E similar a la de los de origen hipofisario.

Finalmente se nos ocurrió que la mejor manera de distinguir si el mecanismo de inactivación de la 11 $\beta$ -HSD dependía de escaso sustrato era hacer desaparecer o atenuar el citado mecanismo. En este sentido, el ketoconazol es un potente adrenolítico capaz de disminuir o incluso normalizar los niveles de cortisol en pacientes con SC<sup>55</sup>. Por ello determinamos de nuevo la relación F/E tras una semana de tratamiento con Ketoconazol a dosis de 400 mg/12 h. El resultado fue (fig. 3) que la relación positiva y significativa que habíamos observado en controles se reproducía en los pacientes, aunque lógicamente no de una forma tan lineal, puesto que

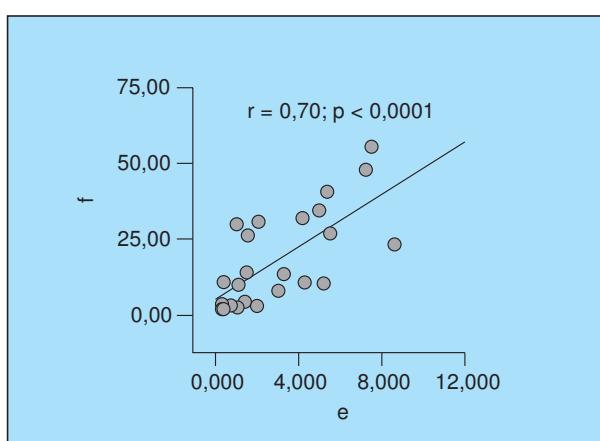


Fig. 1. Relación entre la eliminación urinaria de cortisol (F) y cortisona (e) en sujetos sanos. Valores expresados en nmol/24 h.

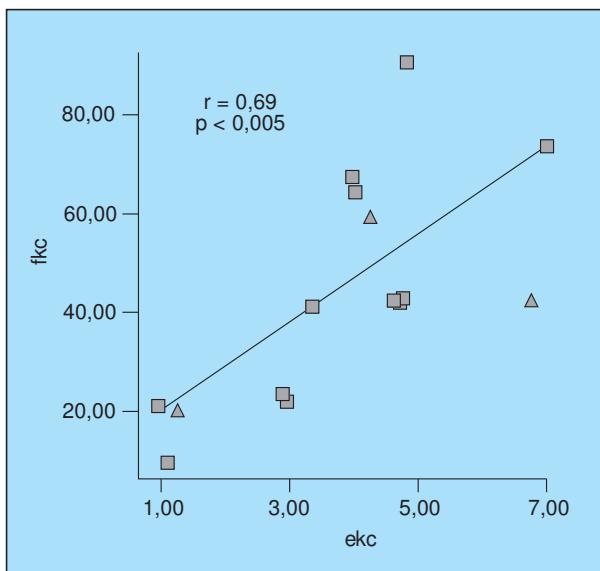


Fig. 3. Relación entre la eliminación urinaria de cortisol (fkc) y cortisona (ekc) en pacientes con síndrome de Cushing tras disminuir los niveles de cortisol con ketoconazol. Cuadrados: origen hipofisario; triángulos: origen adrenal. Valores expresados en nmol/24 h.

muchos enfermos continuaban con niveles aumentados de cortisol, aunque en menor cuantía que en la figura 2.

Por todo ello, creemos que en el SC la HTA de tipo mineralocorticoide que muestran los pacientes se debe a una deficiente activación de la 11 $\beta$ -HSD por un mecanismo de saturación por exceso de sustrato. La razón para la que algunos pacientes con SC no sean hipertensos debe por ello depender de una selectiva mayor afinidad por el sustrato en un reducido grupo de pacientes.

### Hipertensión gestacional, preeclampsia y actividad de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroidoide dehidrogenasa

El mecanismo de la hipertensión transitoria que a veces acompaña al embarazo continúa sin ser aclarado. Tampoco es conocido el mecanismo por el que la retención salina que ocurre en el embarazo normal se ve acrecentada en la HTA gestacional y aún más en la preeclampsia, en la que llega a manifestarse mediante edemas<sup>56, 57</sup>. Se ha observado una infrarregulación de receptores mineralocorticoideos en la HTA gestacional similar a la que se observa en el hiperaldosteronismo primario<sup>58</sup>. Todo ello ocurre pese a que tanto los valores de aldosterona como los de 11-deoxicorticosterona son menores en la HTA gestacional que en el embarazo normal<sup>58-60</sup> y que la progesterona se comporta como un antagonista en el receptor mineralocorticoide<sup>61</sup>.

Con todas estas premisas Walker et al<sup>62</sup> evaluaron la actividad de la 11 $\beta$ -HSD en un grupo de embarazadas hipertensas (HTA gestacional y preeclampsia) y en otro de embarazadas normotensas, intentando testar la hipótesis de que las citadas manifestaciones mineralocorticoideas estaban mediadas por el cortisol y que las pacientes con un déficit parcial de la enzima están más predispuestas a desarrollar los diferentes trastornos hipertensivos del embarazo. Dichos autores no observaron diferencias significativas entre grupos en el cociente F/E ni entre tetrahidroderivados. Por ello no puede concluirse que la actividad de la 11 $\beta$ -HSD desempeñe un papel crucial en el desarrollo de los trastornos hipertensivos del embarazo, al menos como único mecanismo. Sin embargo, el escaso número de pacientes estudiadas (doce pacientes con HTA gestacional y trece con preeclampsia) aconseja un estudio más amplio para aclarar este aspecto.

Por último, en este punto existen otros datos que deben ser comentados. Desde hace tiempo diferentes estudios epidemiológicos han mostrado que el bajo peso al nacer implica mayor riesgo de desarrollar HTA<sup>63-66</sup>. Además, este fenómeno parece ser independiente, teniendo carácter aditivo con otros factores de riesgo para la HTA<sup>67</sup>. Por último, la relación entre peso al nacer y presión arterial en la edad adulta es continua, y ocurre también entre personas con peso normal al nacer<sup>68</sup>.

Entre los distintos factores implicados en este fenómeno parece tener un papel la exposición a glucocorticoideos durante la vida fetal<sup>68, 69</sup>. En este sentido se han encontrado niveles superiores de cortisol en fetos con retraso de crecimiento intraútero<sup>70</sup> y se ha observado también que la exposición prenatal a prednisona provoca menor peso al nacer<sup>71</sup>. En esta línea de trabajo, Lindsay et al<sup>72</sup> sospecharon que un déficit en la 11 $\beta$ -HSD podría ser el mecanismo causal. Para testar esta hipótesis alimentaron a un grupo de ratas Wistar embarazadas con carbexolona (que como se ha comentado inhibe la 11 $\beta$ -HSD) y observaron que dichas ratas tenían crías con menor peso al nacer, las cuales en la edad adulta presentaban cifras de presión arterial mayores que sus controles. Este fenómeno dependía de un esteroide adrenal puesto que no se reproducía en ratas adrenalectomizadas e igualmente alimentadas con carbexolona. Más recientemente MacCalla et al<sup>52</sup> determinaron la actividad de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroidoide dehidrogenasa en placas de mujeres embarazadas normotensas y de gestantes con preeclampsia y observaron un descenso significativo de la actividad de la enzima en estas últimas. Interesantemente dicho descenso se acompañó de un aumento en la cantidad de cortisol en el

cordón umbilical y de un menor peso al nacer en los hijos.

## Papel de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroidoide dehidrogenasa en la hipertensión esencial

Experimentos recientes con diferentes modelos de ratas genéticamente hipertensas han mostrado que la actividad de la 11  $\beta$ -hidroxiesteroidoide dehidrogenasa puede desempeñar un papel en la HTA. En este sentido, el tratamiento de ratas SHR con inyecciones intraperitoneales de sulfato de dehidroepiandrosterona consiguió aumentar la actividad de la enzima en el riñón en un porcentaje que oscilaba entre el 14% y el 58%, al mismo tiempo que conseguía reducir significativamente la presión arterial y retrasar el desarrollo de HTA<sup>53</sup>. De la misma forma se ha recogido que la expresión del ARNm renal de la 11 $\beta$ -HSD en ratas Lyon de la estirpe hipertensiva es ligeramente inferior al de las normotensas y que tras inyección de cortisona el cociente entre la eliminación urinaria de F y E es superior en las hipertensas<sup>54</sup>. Finalmente, en un modelo de HTA genéticamente sal-sensible como son las ratas Dahl se ha observado que a las ocho y a las doce semanas se aprecia una disminución de la actividad de la 11 $\beta$ -HSD y de la expresión de su ARNm en arterias mesentéricas, en la estirpe sal-sensible, pero no en la sal-resistente, así como una mayor excreción urinaria de sustancias que se comportan como inhibidores de la enzima, y que dichas diferencias no se aprecian cuando las ratas tienen cuatro semanas de edad<sup>73</sup>.

En hipertensos esenciales el posible papel etiopatogénico de la 11 $\beta$ -HSD fue sospechado desde 1991 por el grupo de Stewart<sup>74, 75</sup>. Dos años más tarde los citados autores<sup>76</sup> determinan la actividad de la 11 $\beta$ -HSD mediante medición de la vida media de 11- $\alpha$ -H-cortisol y encuentran un descenso significativo de dicha actividad en 20 hipertensos esenciales comparados con 19 controles homogeneizados por edad y sexo. Dicha diferencia significativa se debía a la existencia dentro del grupo de hipertensos de siete sujetos, en los que la vida media del cortisol estaba aumentada por encima de la media  $\pm 2$  DS de los controles.

En 1995, otro grupo de investigadores<sup>77</sup> estudió la actividad de la enzima en un grupo más amplio de hipertensos (68 pacientes que se compararon con 48 controles homogeneizados por edad, sexo y por índice de masa corporal [IMC]). Los pacientes presentaban una eliminación urinaria de THF +alo-THF/THE significativamente mayor que la de los controles, como también lo fue el cociente alo-THF/THF (indicativo de la actividad de la 5  $\beta$ -re-

ductasa). Esta deficiencia combinada de 11HSD y de 5  $\beta$ -reductasa ya había sido previamente documentada en el SEAM<sup>78</sup> y tras la toma de regaliz<sup>79</sup>.

Pese a todo lo anterior, una deficiente actividad de la 11 $\beta$ -HSD difícilmente podría constituir una explicación etiopatogénica unitaria para una enfermedad tan heterogénea como la HTA esencial, y con más motivo cuando las diferencias obtenidas por Stewart<sup>76</sup> se debían, sobre todo, a los valores de siete de los 20 pacientes estudiados.

Quizá por este motivo un año después Takeda et al<sup>80</sup> estudian a un grupo de hipertensos entre los que *a priori* sería más fácil encontrar sujetos con una deficiente actividad de la 11 $\beta$ -HSD, como son los hipertensos con renina baja. Estudiando a 30 sujetos con esta característica y a 20 controles normotensos no encontraron diferencias significativas en la eliminación urinaria de F/E o tetrahidroderivados, pero sí una mayor eliminación urinaria de inhibidores endógenos de la enzima. Además dichos autores observaron una relación entre la excreción urinaria de estos factores y la natriuresis, y en un segundo subestudio que tras una dieta pobre en sal se reducía la excreción de los citados inhibidores. Por ello, los citados investigadores sugirieron que la ingesta de sodio podría modular la actividad de la 11 $\beta$ -HSD a través de una regulación por sus inhibidores endógenos, los cuales aún no han sido caracterizados. Sin embargo, investigadores de dicho grupo han publicado recientemente otro estudio en el que intentar explicar cómo una disminución de la actividad de la 11 $\beta$ -HSD podría provocar hipertensión por un mecanismo ajeno a la retención salina de sodio y relacionado con el tono vascular. Basándose en un estudio previo de otros autores<sup>81</sup>, en el que se observó que los glucocorticoides aumentan la expresión del receptor de la angiotensina II, Hata kemaya et al<sup>82</sup> han observado que la inhibición por técnicas de biología molecular de la 11 $\beta$ -HSD aumenta la expresión de receptores de angiotensina II inducida por niveles fisiológicos de cortisol.

Por último, no nos gustaría terminar esta revisión sin hacer referencia a un estudio realizado a partir de muestras de corazón humano obtenidas durante cirugía cardíaca o biopsia endomiocárdica, en el que se aprecia que el RM se coexpresa en el corazón junto con la 11 $\beta$ -HSD<sup>83</sup> y que, por tanto, queda abierta la puerta para la especulación sobre qué parte de los efectos deletéreos de la aldosterona sobre el miocardio podrían no estar mediadas por ella misma, sino por una activación del RM por el cortisol, dependiente de una deficiente actividad de la 11 $\beta$ -HSD.

## Bibliografía

- Brooks RV. Biosynthesis and metabolism of adrenocortical steroids: En: James VHT, ed. The adrenal gland. (1.<sup>a</sup> ed). New York: Raven Press, 1979; 67-92.
- Kaplan NM. Hipertensión inducida por cortisol o desoxicorticosterona. En: Kaplan NM, ed. Hipertensión clínica, (2.<sup>a</sup> ed). Barcelona: Springer-Verlag Ibérica, 1997; 453-466.
- Krozonowski ZS, Funder JW. Renal mineralocorticoid receptors and hippocampal corticosterone binding species have identical intrinsic steroid specificity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80:6.056-6.060.
- Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, Glaser TM, Handelin BL, Housman DE. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid-ceptor. *Science* 1987; 237:268-275.
- Wortman W, Toucstone JC, Knapstein P, et al. Metabolism of 1,2 H-cortisol perfused trough liver *in vivo*. *J Clin Endocrinol* 1971; 33:597-603.
- Whitworth JA, Stewart PM, Burt D, et al. The kidney is the major site of cortisone production in men. *J Clin Endocrinol* 1989; 31:355.
- Mahesh VB, Ulrich F. Metabolism of cortisol and cortisone by various tissues and subcellular particles. *J Biol Chem* 1960; 235:356-361.
- Jenkins JS. The metabolism of cortisol by human extrahepatic tissues. *J Endocrinol* 1966; 34:51-56.
- Monder C. Heterogeneity of 11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase in rat tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 41:533-536.
- Donovan SJ. (11  $\beta$ -hydroxysteroid) dehydrogenase: a link between the dysregulation of cortisol metabolism and hypertension. *Br J Biomed Sci* 1999;215-221.
- Villar J, Stiefel P, Leal A. Glucocorticoides e hipertensión arterial. En: Aranda P, ed. Alteraciones fisiopatológicas en el hipertenso. Aplicaciones terapéuticas. Málaga: LELHA, 1993; 71-86.
- Funder JW, Pearce PT, Smith R, Smith AI. Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor mediated. *Science* 1988; 242:583-585.
- Agarwal AK, Monder C, Eckstein B, White PC. Cloning and expression of rat cDNA encoding corticosteroid 11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase. *J Biol Chem* 1988; 264: 18.939-18.943.
- Agarwal AK, Tusie-Luna MT, Monder C, White PC. Expression of 11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase using recombinant vaccinia virus. *Mol Endocrinol* 1990; 4:1.827-1.832.
- Nikkila H, Tannin GM, New MI, et al. Defects in the HSD11 gene encoding 11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase are not found in patients with apparent mineralocorticoid excess or 11-oxoreductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:687-691.
- Mercer WR, Krozonowski ZR. Localisation of an 11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity to the distal nephron: evidence for the existence of two species of dehydrogenase in the rat kidney. *Endocrinology* 1992; 130:540-543.
- Naray-Fejes-Toth A, Watlington CO, Fejes-Toth G. 11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity in the renal target cell of aldosterone. *Endocrinology* 1991; 129:17-21.
- Yang K, Yu M. Evidence for distinct isoforms of 11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase in the ovine liver and kidney. *J Steroid Biochem* 1994; 49:245-250.
- Agarwal AK, Mune T, Monder C, White PC. NAD<sup>+</sup> dependent isoform of 11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase: cloning and characterisation of cDNA from sheep kidney. *J Bio Chem* 1994; 269:25.959-25.962.
- Albiston AL, Obeyesekere VR, Smith RE, Krozonowski ZS. Cloning and distribution of the human 11-HSD type 2 enzyme. *Mol Cell Endocrinol* 1994;105:R11-R17.
- Stewart PM, Murry BA, Mason JL. Human kidney 11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase is a high affinity nicotinamide adenine dinucleotide-dependent enzyme and differs from the cloned type I isoform. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:480-484.
- Agarwal AK, Rogerson FM, Mune T, White PC. Gene structure and chromosomal localisation of the human HSDK11 gene encoding the kidney (type 2) isozyme of 11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase. *Genomics* 1995; 29:195-199.
- Mune T, Rogerson FM, Nikkila H, Agarwal AK, White PC. Human hypertension caused by mutations in the kidney isozyme of 11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase. *Nat Genet* 1995; 10:394-399.
- Wilson RC, Krozonowski ZS, Li K. A mutation in the HSD11B2 gene in a family with apparent mineralocorticoid excess. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2.263-2.266.
- Wilson RC, Harbison MD, Krozonowski ZS, et al. Several homozygous mutations in the gene for of 11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in patients with apparent mineralocorticoid excess. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80: 3.145-3.150.
- Stewart PM, Krozonowski ZS, Gupta A, Milford DV. Hypertension in the syndrome of apparent mineralocorticoid excess due to mutation of the 11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene. *The Lancet* 1996; 347:88-90.
- Morineau G, Marc JM, Boudi A, et al. Genetic, biochemical and clinical studies of patients with A328V o R213C mutations in the 11 $\beta$ -HSD2 causing apparent mineralocorticoid excess. *Hypertension* 1999; 34:435-441.
- Werder E, Zachman E, Vollmin JA, et al. Unusual steroid excretion in a child with loss renin hypertension. *Res Ster* 1974; 6:385-389.
- New MI, Levine L, Biglieri EG, et al. Evidence for an unidentified steroid in a child with apparent mineralocorticoid hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44:924-933.
- Ulick S, Levine LS, Gunczler P, et al. A syndrome of apparent mineralocorticoid excess associated with defects in the peripheral metabolism of cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49:757-764.
- Stewart PM. Mineralocorticoid hypertension. *The Lancet* 1999; 353:1.341-1.347.
- Palermo M, Shackleton CH, Mantero F, Stewart PM. Urinary free cortisone and the assessment of 11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45:605-611.
- Mune T, White PC. Apparent mineralocorticoid excess. Genotype is correlated with biochemical phenotype. *Hypertension* 1996; 27:1.193-1.199.
- Stewart PM, Corrie JET, Shackleton CH, Edwards CWR. Syndrome of apparent mineralocorticoid excess: a defect in the cortisol-cortisone shuttle. *J Clin Invest* 1988; 82:640-649.
- Ulick S, Tedde R, Wang JZ. Defective ring A reduction of cortisol as the major metabolic error in the syndrome of mineralocorticoid excess. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:593-599.
- Ulick S, Tedde R, Mantero F. Pathogenesis of the type II variant of the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:786-792.
- Stewart PM, Wallace AM, Valentino R, Burt D, Shackleton CH, Edwards CRW. Mineralocorticoid activity of liquorice: 11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase comes of age. *Lancet* 1987; 821-824.
- Stewart PM, Wallace AM, Atherdem SM, Shearing C, Edwards CRW. Mineralocorticoid activity of carbenoxolone: contrasting effect of carbenoxolone and liquorice on 11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase in man. *Clin Sci (Colch)* 1990; 78:49-54.
- Farese RV, Bilgieri EG, Shackleton CH, Irony I, Gómez-Fontes R. Liquorice induced hypermineralocorticoidism. *N Engl J Med* 1991; 325:1.225-1.227.
- MacKenzie MA, Hoefnagels WHL, Jansen RWMM, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:1.637-1.643.
- Giménez J, Stiefel P, Miranda ML, et al. The dispersion quotient: a new approach for evaluating the blood pressure profile in essential *versus* Cushion's syndrome hypertensive patients. *Ann N York Acad Sci* 1996; 783:321-323.
- Stiefel P, Giménez J, Miranda ML, et al. Description of a

new quotient that may differentiate blood pressure profiles in essential versus Cushing's syndrome-related hypertension. *J Endocrinol Invest* 1995; 18:789-795.

43. Gaillard RC, Poffet D, Riondel AM, Sauret J RU 486 inhibits peripheral effects of glucocorticoids in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:1.009-1.011.
44. Grunfeld JP, Eddy L, Mora AM, et al. Effects of antiglucocorticoids in glucocorticoid hypertension in the rat. *Hypertension* 1985; 7:292-299.
45. Ulick S, Wang JCZ, Blumenfeld JD, Pickering TG. Cortisol inactivation overload: a mechanism of mineralocorticoid hypertension in the ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:963-967.
46. Walker BR, Campbell JC, Fraser R, Stewart PM, Edwards CR. Mineralocorticoid excess and inhibition of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in patients with ectopic ACTH syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37:483-492.
47. Eienschmid B, Heilmann P, Oelkers W, Rejaibi R, Schönhöfer M. 20-Dihydroisomers of cortisol and cortisone in human urine: excretion rates under different physiological conditions. *J Clin Chem Biochem* 1987; 25:345-349.
48. Mountjoy KG, Robbins LS, Mortrud MT, Cone RD. The cloning of a family of genes that encode the mineralocorticoid receptors. *Science* 1992; 257:1.248-1.251.
49. Noble JM, Walker BR, Campbell JC, Williams BC, Edwards CRW. Glucocorticoids regulate 11 beta-dehydrogenase in rat vasculature. *J Endocrinol* 1992; 132(suppl):100.
50. Diederich S, Quinkler M, Miller K, Heilmann P, Schönhöfer M, Oelkers W. Human kidney 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: regulation by adrenocorticotropin. *Eur J Endocrinol* 1996; 134:301-307.
51. Walker BR, Stewart PM, Shackleton CH, Padfield PL, Edwards CR. Deficient inactivation of cortisol by 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in essential hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39:221-227.
52. McCalla CO, Nacharaju VL, Muneyyirci-Delale O, Galsgow S, Feldman FJ. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in normotensive and pre-eclamptic pregnancies. *Steroids* 1998; 63:511-515.
53. Homma M, Onodera T, Hirabayashi M, Oka K, Kanzawa M, Miwa T, Hayashi T. Activation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase by dehydroepiandrosterone sulphate as an antihypertensive agent in spontaneously hypertensive rats. *J Pharm Pharmacol* 1998; 50:1.139-1.145.
54. Lloyd-MacGill SA, Nelson SM, Foin M, Lo M, McKinell J, Sassard J, Kenyon CJ. 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase and corticosteroid action in Lyon hypertensive rats. *Hypertension* 1999; 34:1.123-1.128.
55. Miossec P, Archambeaud-Mouveroux F, Teissier MP. Inhibition of steroidogenesis by ketoconazole. Therapeutic uses. *Ann Endocrinol* 1997; 58:494-452.
56. Seely EW, Williams GH, Graves SW. Markers of sodium and volume homeostasis in pregnancy-induced hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:150-156.
57. Brown MA. Sodium balance in pregnancy. *Fetal Medicine* 1989; 1:198-212.
58. Wacker J-E, Mistry N, Bauer H, Vecsei P, Stolz W, Bastert G. Mineralocorticoids and mineralocorticoid receptors in mononuclear leukocytes in patients with pregnancy-induced hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:910-913.
59. Brown RD, Strott CA, Liddle GW. Plasma deoxycorticosterone in normal and abnormal human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35:736-739.
60. Brown MA, Zammit VC, Mitar DM, Whitworth JA. Renin-aldosterone relationships in pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5:366-371.
61. Wambach G, Higgins JR. Antimineralocorticoid action of progesterone in the rat: correlation of the effect on electrolyte excretion and interaction with renal mineralocorticoid receptors. *Endocrinology* 1978; 102:1.686-1.693.
62. Walker BR, Williamson PM, Brown MA, Honour JW, Edwards CRW, Whitworth JA. 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase and its inhibitors in hypertensive pregnancy. *Hypertension* 1995; 25(part 1):626-630.
63. Barker DJ, Osmond C, Golging J, Kuh D, Wadsworth MEJ. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *Br Med J* 1989; 298:564-567.
64. Barker DJ, Bull AR, Simmonds SJ, Osmond C. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *Br Med J* 1990; 301:259-263.
65. Law CM, Barker DJ, Bull AR, Osmond C. Maternal and fetal influences on blood pressure. *Arch Dis Child* 1991; 66:1.291-1.295.
66. Genser G, Rymark P, Isberg P. Low birthweight and the risk of high blood pressure in adulthood. *Br Med J* 1988; 296:1.498-1.500.
67. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993; 341:938-941.
68. Edwards CRW, Benedictsson R, Lindsay R, Seckl JR. Dysfunction of the placental glucocorticoid barrier: a link between the foetal environment and adult hypertension? *Lancet* 1993; 341:355-357.
69. Seckl JR. Glucocorticoids and small babies. *Q J Med* 1994; 87:259-262.
70. Goland RS, bzak S, Warren WB, Conwell IM, Stark RI, Tropper PJ. Elevated levels of umbilical cords plasma corticotropin-releasing hormone in growth-retarded fetuses. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1.174-1.179.
71. Reinisch JM, Simon NG, Karwo WG, Gandleman R. Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. *Science* 1978; 202:436-438.
72. Lindsay RS, Lindsay RM, Edwards CRW, Seckl JR. Inhibition of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in pregnant rats and the programming of blood pressure in offspring. *Hypertension* 1996; 27:1.200-1.204.
73. Takeda Y, Inaba S, Furukawa K, Miyamori I. Renal 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in genetically salt-sensitive hypertensive rats. *Hypertension* 1998; 32:1.077-1.082.
74. Walker PR, Stewart PM, Edwards CRW. 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in essential hypertension. *J Endocrinol* 1991; 129:282s.
75. Walker PR, Stewart PM, Padfield PL, Edwards CRW. Increased vascular sensitivity to glucocorticoids in essential hypertension: 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency revisited. *J Hypertens* 1991; 9:1.082-1.083.
76. Walker PR, Stewart PM, Shackleton CH, Padfield PL, Edwards CRW. Deficient inactivation of cortisol by 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in essential hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39:221-227.
77. Soro A, Ingram MC, Tonolo G, Glorioso N, Fraser R. Evidence of coexisting changes in 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase and 5beta-reductase activity in subjects with untreated essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25:67-70.
78. Shackleton CHL, Rodríguez J, Arteaga E, López JM, Winter JSD. Congenital 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency associated with juvenile hypertension: corticosteroid metabolite profiles in four patients and their parents. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 22:701-712.
79. Latif SA, Conca TJ, Morris DJ. The effects of the liquorice derivative glycyrrhetic acid on hepatic 3alpha- and 3beta-reductase and 5alpha and 5beta-reductase pathways of aldosterone in male rats. *Steroids* 1990; 55:52-58.
80. Takeda Y, Miyamori I, Iki K, et al. Endogenous renal 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitory factors in patients with low-renin essential hypertension. *Hypertension* 1996; 27:197-201.
81. Sato A, Suzuki H, Murakami M, Nakazato Y, Awaita Y, Sarruta T. Glucocorticoid increases angiotensin II type I receptor and its gene expression. *Hypertension* 1994; 23:25-30.
82. Hatakeyama H, Inaba S, Miyamori I. 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in cultured human vascular cells: possible role in the development of hypertension. *Hypertension* 1999; 33:1.179-1.184.
83. Lombès M, Alfaidy N, Eugene E, Lessana A, Farman N, Bonvalet P. Prerequisite for cardiac aldosterone action: mineralocorticoid receptor and 11 beta-hydroxysteroid dehydro-