

TEMA 13

Fisiología de la cápsula suprarrenal: corteza y médula.

1. Anatomía de la glándula suprarrenal
2. Medula suprarrenal
3. Corteza suprarrenal
 - 3.1. Zona reticular
 - 3.2. Zona fasciculada
 - 3.3. Zona glomerular

1. Anatomía de la glándula suprarrenal

Las glándulas suprarrenales son estructural bilaterales localizadas inmediatamente sobre los riñones, también se denominan **glándulas adrenales**.

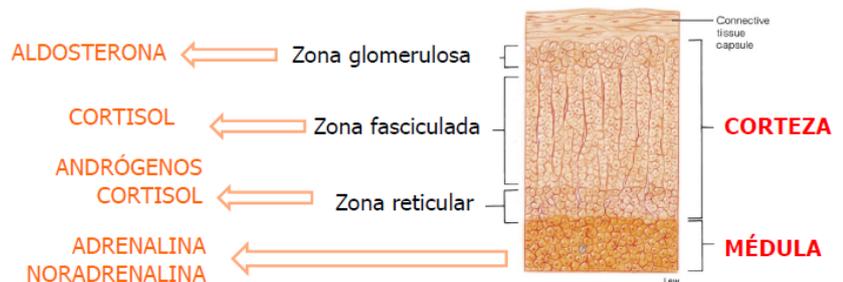
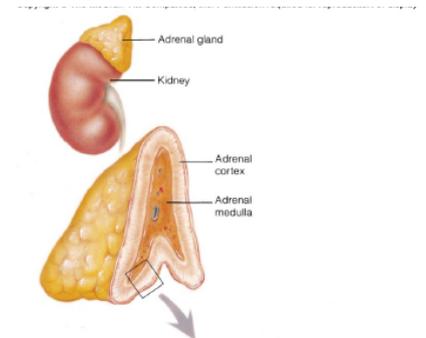
Están constituidas por tejido neuronal y epitelial (o pseudoepitelial).

1.1. Porción externa:

La porción externa de la glándula suprarrenal se denomina **corteza suprarrenal** y se desarrolla a partir de células mesodérmicas localizadas en la vecindad del polo superior del riñon en desarrollo.

En adultos, la corteza suprarrenal tiene tres zonas:

- Zona glomerular: produce mineralcorticoides.
- Zona fascicular: produce glucocorticoides.
- Zona reticular: produce andrógenos.

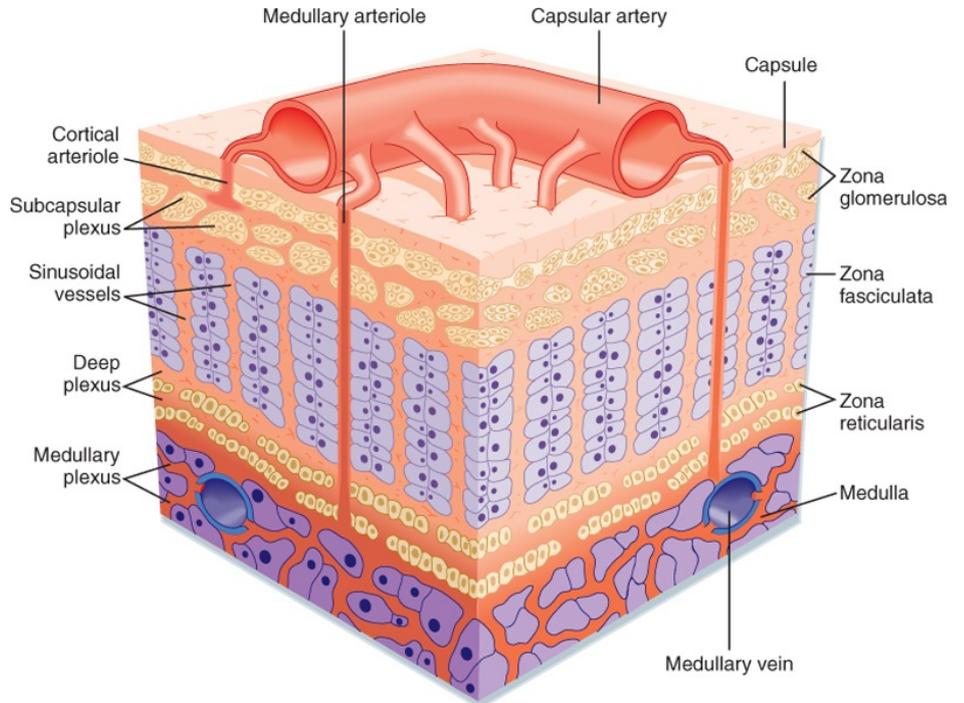


1.2. Porción interna:

Poco después de la formación de la corteza, unas células derivadas de la cresta neural y asociadas a los ganglios simpáticos, conocidas como **células cromáfines** emigran a la corteza y quedan encapsuladas por ésta, formando la **medula suprarrenal**. Estas células tienen la capacidad de convertirse en neuronas simpáticas posganglionares. Se inervan por neuronas simpáticas preganglionares colinérgicas, y pueden sintetizar noradrenalina, la cual por acción de la feniletanolamina N-metiltransferasa pasa a adrenalina, que es el principal producto de la médula suprarrenal.

2. Médula suprarrenal

En lugar de segregarse cerca de un órgano diana y comportarse como neurotransmisores, las catecolaminas medulares suprarrenales se segregan a la sangre y se comportan como hormonas, como vemos en la imagen,



Koepfen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition. Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

El 80% de las células de la médula suprarrenal segregan adrenalina y el 20% restante noradrenalina. Aunque

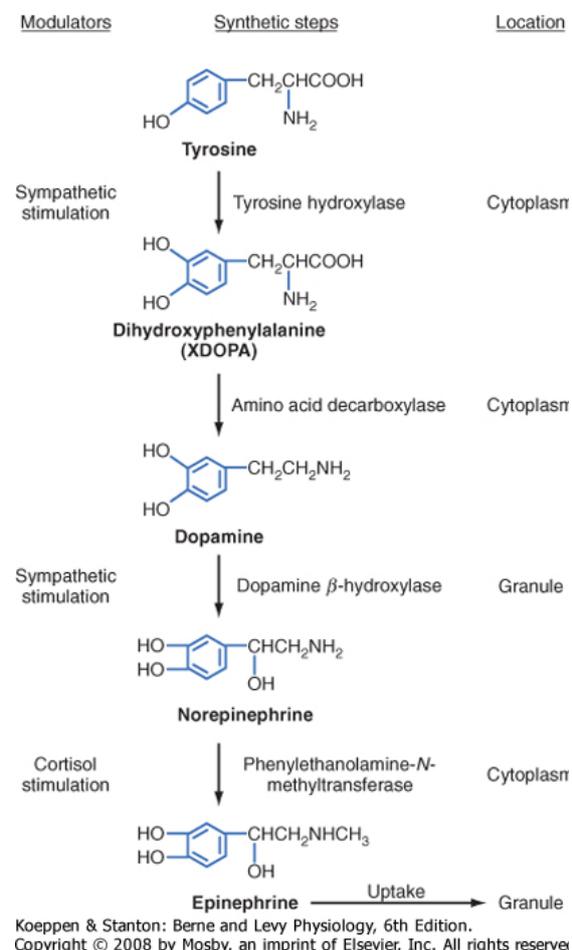
la adrenalina circulante procede exclusivamente de la médula suprarrenal, solo un 30% de la NA circulante tiene este origen. El 70% restante se libera en las terminaciones nerviosas posganglionares simpáticas y se difunden hacia el sistema vascular.

2.1. Pasos de la síntesis de catecolaminas

Esta imagen resume los pasos enzimáticos implicados en la síntesis de adrenalina y la localización de cada una de las catecolaminas hasta llegar a adrenalina.

Comienza con el transporte de tirosina hacia el citoplasma de la célula cromafín.

1. La tirosina se hidroxila por la tirosina hidroxilasa y da como resultado dopa



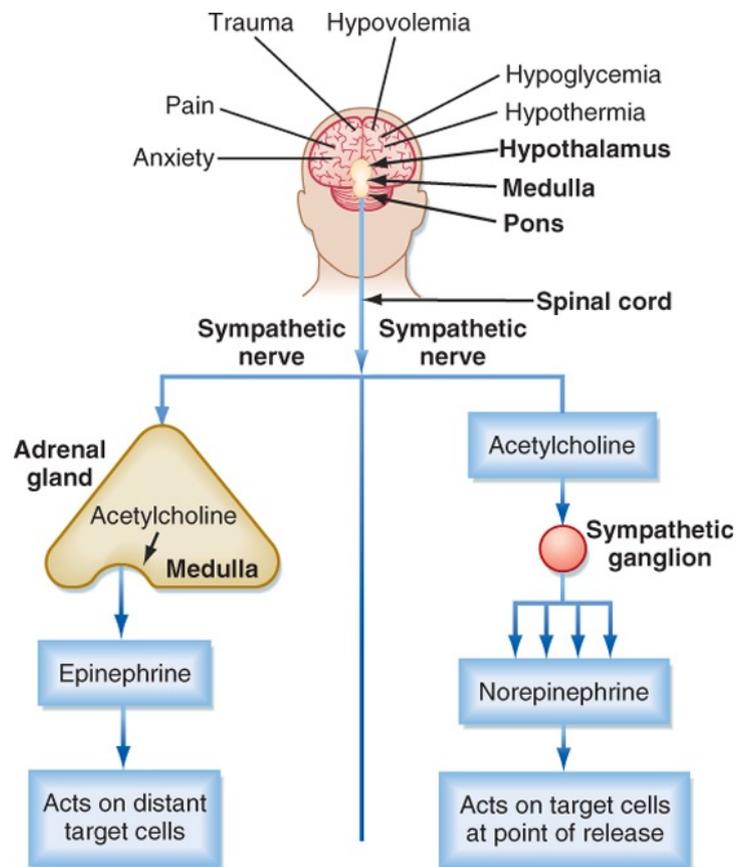
Koepfen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition. Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

2. La dopa se convierte en dopamina y es transportada desde el citoplasma a los gránulos cromafines
3. Dentro de los gránulos la dopamina se convierte en noradrenalina por la dopamina β-hidroxilasa
4. La NA sale de los granulos por difusión facilitada y se metila por la feniletanolamina-N-metiltransferasa a adrenalina
5. La adrenalina vuelve a entrar en los gránulos

La NA y la AD se liberarán de los gránulos ante señales simpáticas descendentes como respuesta a diversas formas de estrés, como ejercicio, la hipoglucemia y la hipovolemia por hemorragia.

Los centros autónomos primario que inician las respuestas simpáticas se localizan en el hipotálamo y en el tronco encéfalo.

La señal química para la secreción de catecolaminas en la médula suprarrenal es la ACh, que se segrega a las neuronas preganglionares simpáticas por un lado y por otro lado se liga a los receptores nicotínicos de las células cromafines.



Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition. Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

La ACh aumenta la actividad de la enzima tirosina-hidroxilasa y también aumenta la actividad de la dopamina β-hidroxilasa y estimula la exocitosis de los gránulos.

2.2. Respuesta simpaticosuprarrenal frente al ejercicio

Muchos órganos y tejidos se afectan por la respuesta simpática suprarrenal. Un ejemplo es la respuesta simpaticosuprarrenal frente al ejercicio.

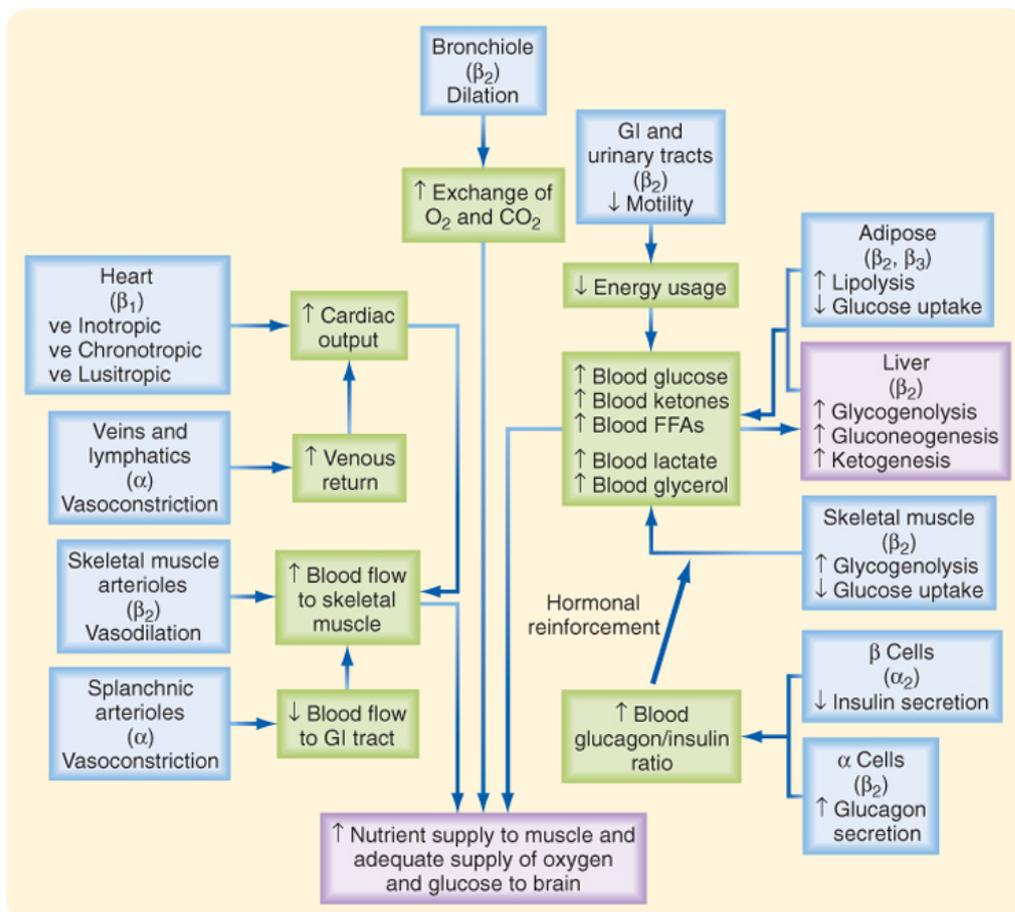
El objetivo global de la respuesta simpaticosuprarrenal durante el ejercicio es satisfacer el aumento de las necesidades de energía del músculo esquelético y cardíaco, al tiempo que mantiene un aporte adecuado de oxígeno y glucosa para el encéfalo.

La respuesta frente al ejercicio incluye las siguientes funciones fundamentales de la adrenalina:

1. Aumento del flujo sanguíneo a los músculos: Actuación de la NA y la AD sobre corazón, venas linfáticas y lechos arteriolares musculares y no musculares.
2. La AD induce la gluconeogénesis en el músculo y a la lipólisis del tejido adiposo. Además estimula la secreción de glucagón e inhibe la secreción de insulina.
3. Las catecolaminas relajan los bronquiolos
4. Reducen las demandas de energía del musculo liso visceral

Otros efectos:

1. Aumento de la presión arterial.
2. Aumento del flujo sanguíneo a los músculos activos, disminuyendo el de órganos menos “importantes” para la actividad motora.
3. Aumento de las tasas de metabolismo celular.
4. Hiperglucemia.
5. Aumento de la glucogenolisis en hígado y músculo.
6. Aumento de la fuerza muscular.
7. Aumento de la actividad mental.
8. Aumento de la velocidad de coagulación sanguínea.



Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.
Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

La **respuesta de lucha o huida** se parece a la que se activa ante el ejercicio pero apadiendo el miedo y con un mayor grado de la respuesta medular suprarrenal frente a la respuesta simpática (es decir con más función de la adrenalina que de la noradrenalina).

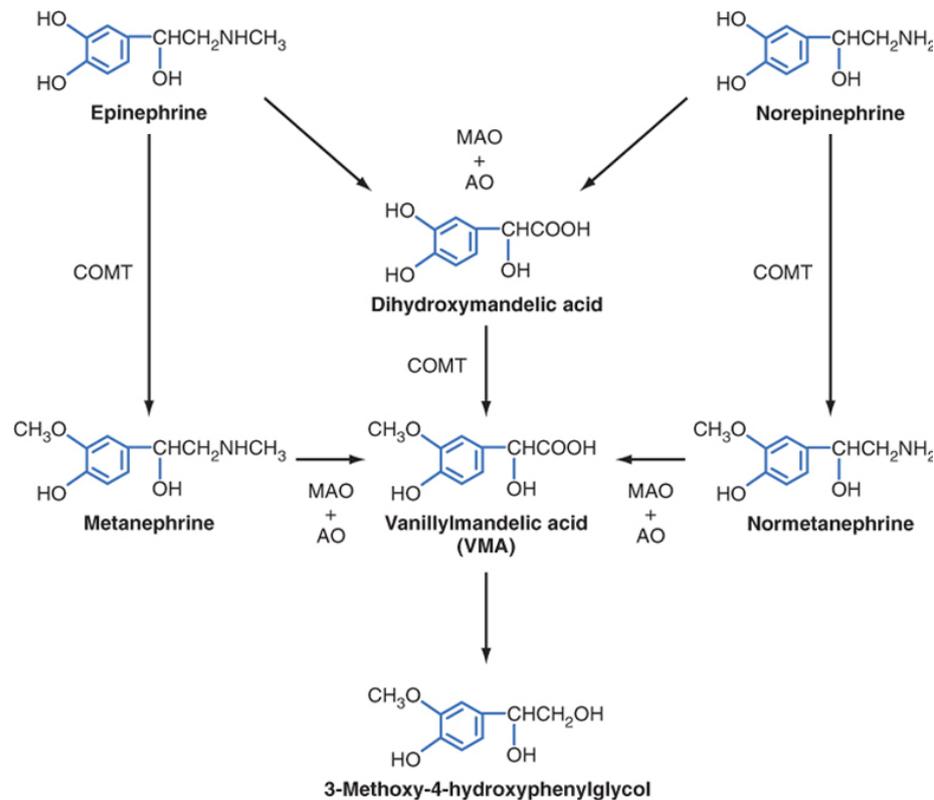
2.3. Metabolismo de las catecolaminas

Dos enzimas fundamentales participan en la degradación de las catecolaminas:

- MAO (monoaminoxidasa)
- COMT (catecol-O-metiltransferasa)

El principal destino de las catecolaminas suprarrenales es la metilación por COMT en los tejidos no neuronales, como el hígado y el riñón.

En ocasiones se utilizan las concentraciones de metanefrina y de VMA para medir la producción de catecolaminas.



Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.
Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

3. *Corteza suprarrenal*

CORTICOESTEROIDES:

El producto hormonal de la corteza son los **corticoesteroides o corticoides**, que son esteroides de la corteza. Todos son derivados del colesterol y por tanto todos son liposolubles. El enzima que sintetiza el colesterol el Acetil-CoA.

El colesterol se capta del plasma por un receptor específico para las lipoproteínas de baja densidad en la membrana plasmática

Los tipos de hormonas corticoesteroides son:

- Mineralocorticoides : efectos sobre el equilibrio Na⁺ y K⁺, vital para conservar la normalidad del volumen extracelular : **ALDOSTERONA**.
- Glucocorticoides: efectos en el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas: **CORTISOL**
- Andrógenos suprarrenales: **HORMONAS SEXUALES DÉBILES O SECUNDARIAS**.

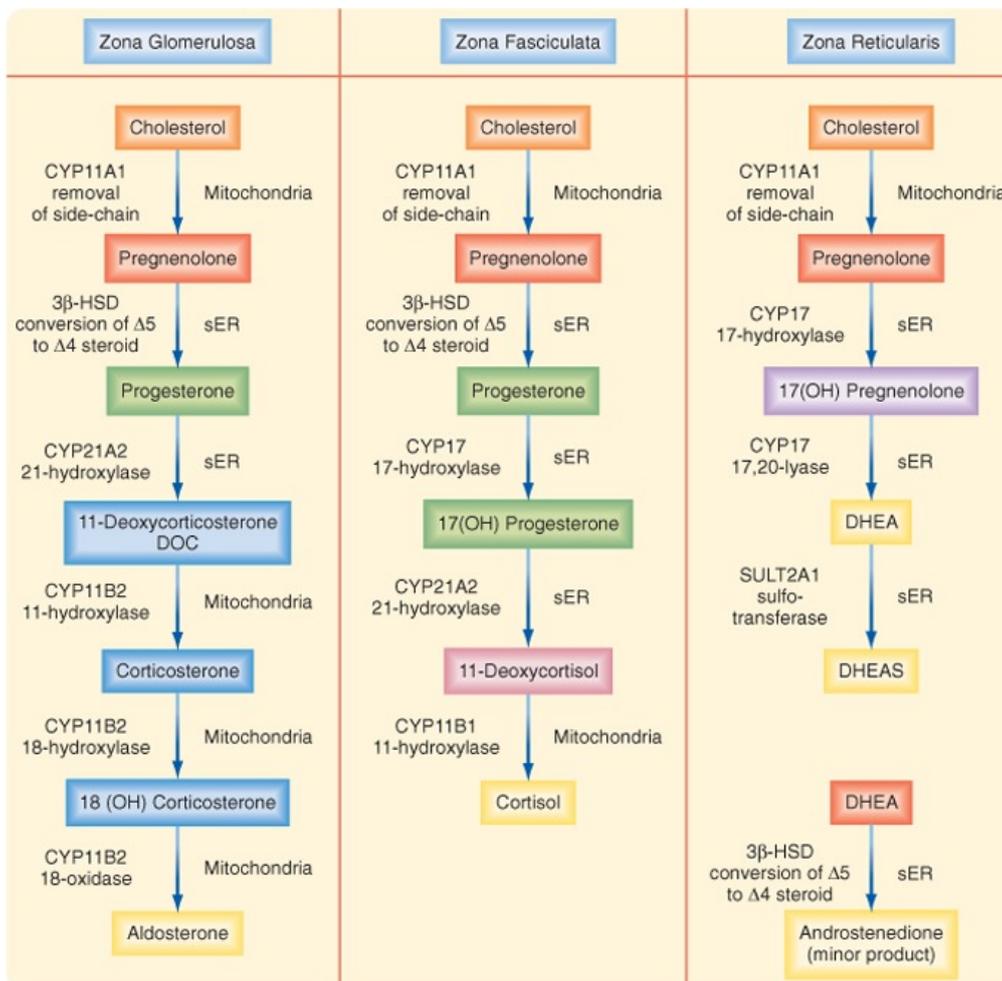
La síntesis de hormonas corticoideas parte del colesterol y está catalizada por las enzimas P-450 de las mitocondrias y microsomas.

Por tanto:

Cuando el colesterol entra en la célula, pasa a las mitocondrias, donde se escinde por acción de la enzima colesterol desmolasa para formar **pregnenolona**. Este es el paso que acaba limitando la síntesis de los corticoesteroides.

Este paso inicial en la síntesis de los esteroides en las tres zonas de la corteza suprarrenal se estimula por los diversos factores que controlan la secreción de cortisol y aldosterona, que son ACTH y angiotensina II respectivamente.

Como todas derivan del colesterol, la numeración del ciclopentano es relevante porque la acción de las enzimas va a hacer referencia al carbono sobre el que se actúa y veremos que hay tres líneas de actuación:



- Zona glomerulosa: Hacia aldosterona (la más larga)
- Zona fasciculada: Nos los deja en cortisol (hormona más abundante)
- Zona reticular: Menos modificaciones pero producen androsterona o androsterona.

Se explican a continuación las diferentes zonas de la corteza, desde la más próxima a la medula hasta la más externa.

3.1. Zona reticular

Es la zona más interna. Empieza a aparecer tras el nacimiento hacia los 5 años de edad.

Produce los ***andrógenos suprarrenales o gonadocorticoides***, que son: la ***deshidroepiandrosterona (DHEA)*** y ***androstenodiona***.

Efectos débiles en los caracteres sexuales secundarios. Las concentraciones de DHEA empiezan a aumentar a partir de los años y contribuyen a la aparición de vello púbico y axilar hacia los 8 años, a partir de los 30 su concentración va disminuyendo.

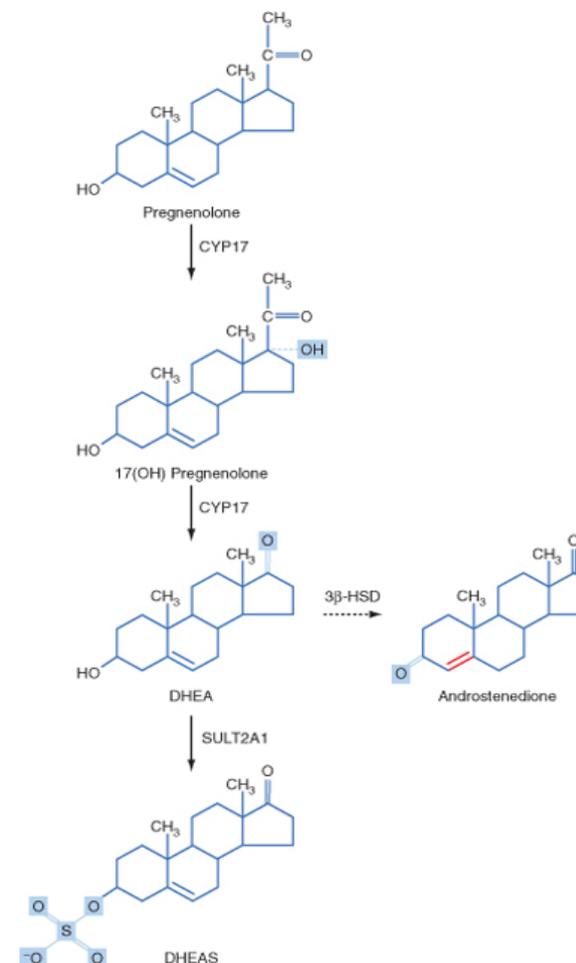
3.1.1. Síntesis de los andrógenos suprarrenales

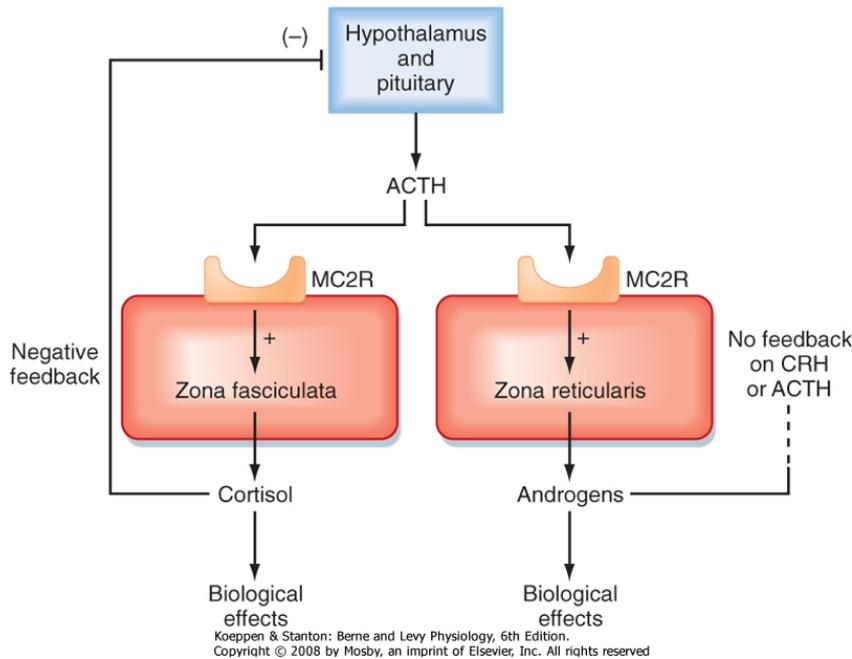
En esta imagen la primera reacción común en la vía, que es la conversión de colesterol en pregnenolona por la CYP11A1, no se muestra.

La expresión de la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β -HSD) es relativamente baja en la zona reticular, de forma que la androstenodiona es un producto relativamente menor en comparación con la DHEA.

3.1.2. Regulación de los andrógenos suprarrenales

Un aspecto fundamental de la regulación de la zona reticular es que ni los andrógenos suprarrenales ni sus metabolitos más potentes ejercen una retroalimentación





negativa sobre la ACTH, que es el principal regulador de la zona reticular.

La ACTH estimula la producción de cortisol y de andrógenos suprarrenales, pero sólo el cortisol provoca una retroalimentación negativa sobre ACTH y CRH.

Por lo tanto, cuando

se bloquea la producción de cortisol, aumentan las concentraciones de ACTH, además de los andrógenos suprarrenales.

3.2. Zona fasciculada

La zona fasciculada produce *glucocorticoides*.

El 95% de la actividad de los glucocorticoides pertenece al *cortisol*, y el resto a la *corticosterona* y a la *cortisona*.

Cortisol:

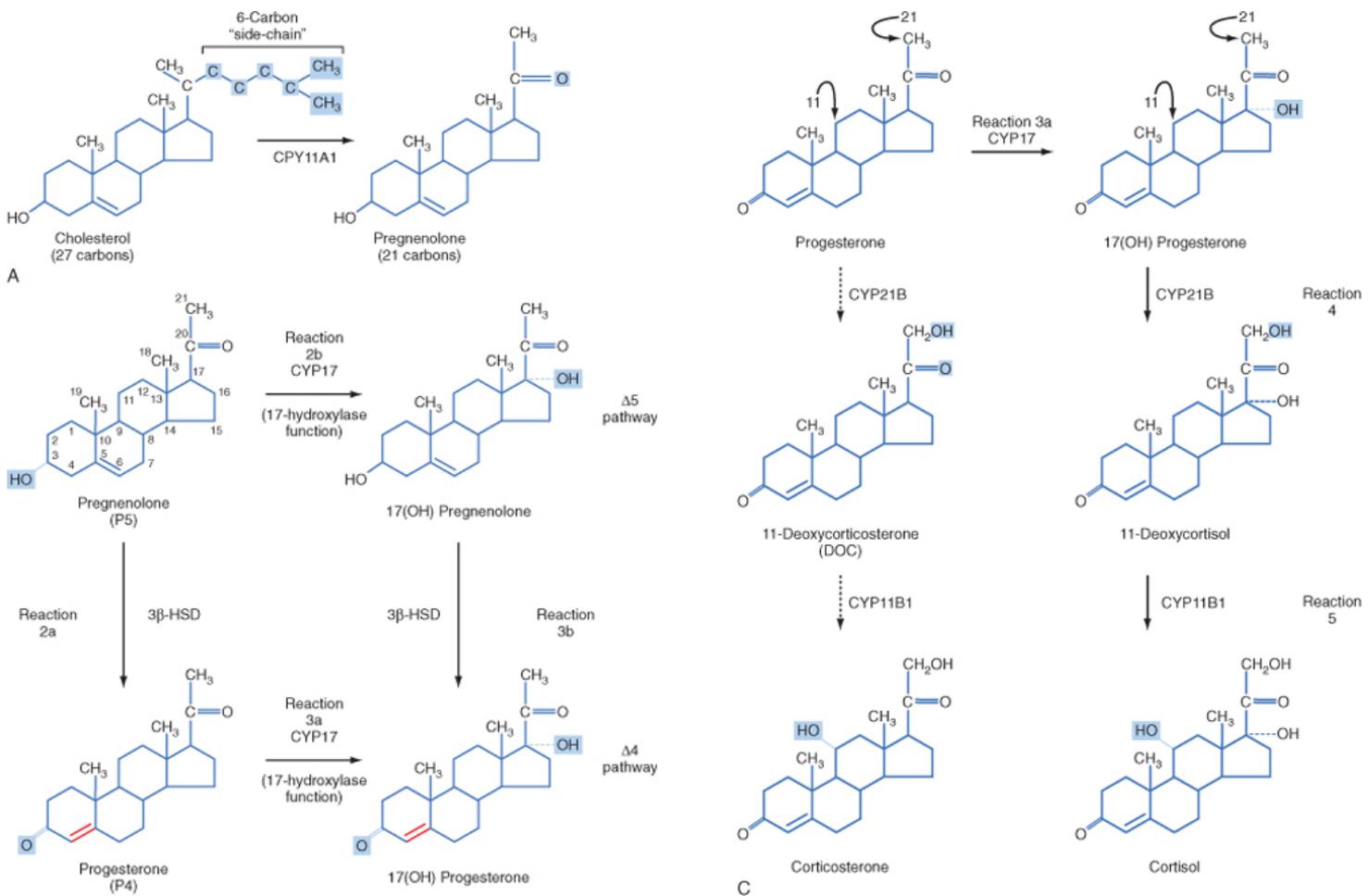
Es una de las hormonas más importantes porque se requiere para el normal funcionamiento de casi todo el organismo. Todos tenemos un pico de cortisol diurno.

El cortisol es necesario para mantener la producción de glucosa a partir de proteínas y las respuestas vasculares. Además, la hormona influye sobre el funcionamiento del SNC, el recambio esquelético, la hematopoyesis, el funcionamiento muscular, renal y las respuestas inmunitarias.

Proporciona resistencia al estrés: El cortisol en dosis más altas que las fisiológicas prepara al cuerpo para la huida, pone nutrientes a disposición del cuerpo.

El cortisol en altas dosis farmacológicas tiene actividad antiinflamatoria y antialérgica e inhibe las reacciones inmunitarias.

3.2.1. Síntesis de cortisol



Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.
 Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.
 Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

Cortisol se transporta unido a CBG, también llamada transcortina (90%) y la albúmina 5-7%.

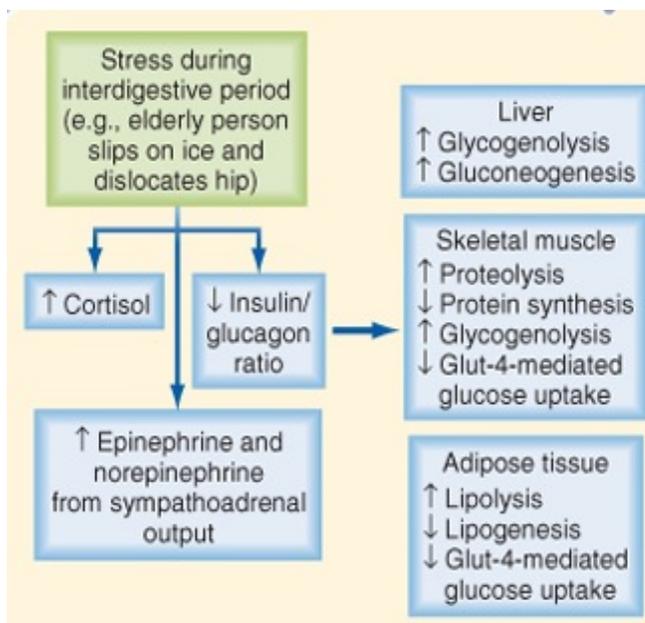
Se inactiva reversiblemente a cortisona por acción de 11b-HSD2, pero 11b-HSD1 lo devuelve a Cortisol, lo que ocurre en tejidos que expresan el GR (receptor de glucocorticoides), es decir, en hígado, tejido adiposo, SNC, piel.

3.2.2. Acciones metabólicas del cortisol

Respuesta a estrés

Durante el estrés, el cortisol actúa de forma sinérgica con las catecolaminas y el gluagón induciendo una respuesta metabólica lipolítica, gluconeogénica, cetogénica y glucogenolítica además de conseguir una respuesta cardiovascular adecuada.

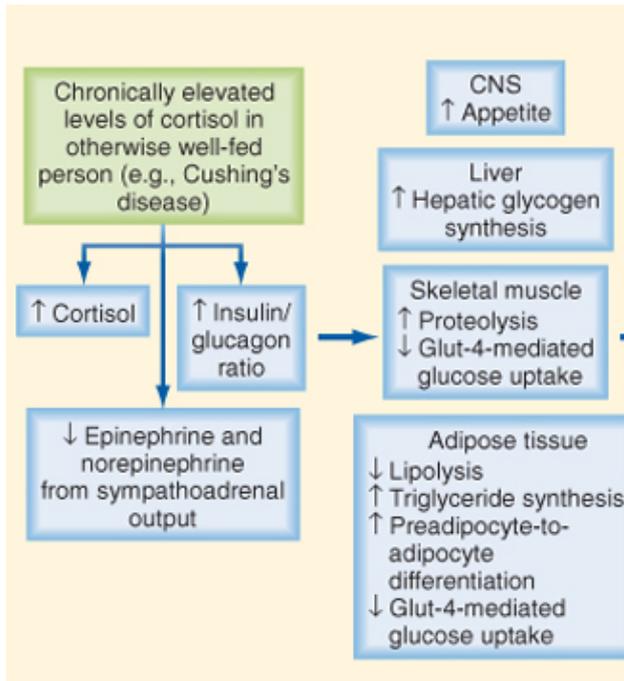
Las respuestas metabólicas frente al estrés aseguran una cantidad de energía suficiente para cubrir el aumento de las demandas corporales, y mantienen las concentraciones de glucemia necesarias para las acciones conscientes y deliberadas. Las respuestas metabólicas se apoyan en las respuestas cardiovasculares, primero inducidas por el



estimulo simpaticosuprarrenal, pero también por el cortisol, que optimiza la función de los receptores adrenérgicos. El cortisol también aporta energía para la respuesta inflamatoria e inmunitaria incipientes ante el estrés, pero también protege al individuo de las posibles lesiones derivadas de una inflamación no regulada.

Respuesta a niveles crónicamente elevados

Cuando el cortisol aumenta de forma crónica actúa de forma sinérgica en presencia de hiperglucemia (por aumento de apetito) e hiperinsulinemia (por la hiperglucemia y la intolerancia a la glucosa), y fomenta la lipogénesis y la obesidad abdominal.



la respuesta metabólica ante un incremento crónico de cortisol en los pacientes con enfermedad de Cushing, sin otra enfermedad, tienden a fomentar la obesidad localizada, con adelgazamiento y debilidad muscular. Obsérvese que el incremento de cortisol suele producirse en el contexto de un aumento del cociente insulina/glucagón. El aumento de cortisol estimula el apetito lo cual incrementa este cociente. El aumento de cortisol inhibe el efecto de la insulina sobre la glucosa mediada por la Glut-4 en el músculo esquelético y tejido adiposo, creando intolerancia a

la glucosa en esta enfermedad. Esto contribuye todavía más a la hiperglucemia e hiperinsulinemia. El cortisol y la insulina inducen a la lipogénesis.

3.2.3. Efectos sobre distintos tejidos y órganos

Hueso

- En grandes dosis se manifiestan desórdenes de metabolismo óseo.
- Interrumpe el crecimiento, al inhibir la neoformación y remodelación ósea.
- Disminuye la absorción intestinal y reabsorción de calcio.
- Estimula la secreción de PTH que mueve calcio del hueso y bloquea la formación ósea por osteoblastos.
- Alteran la absorción intestinal de calcio y la reabsorción de calcio.
- El hueso se descalcifica y hay una activación de la proteólisis.

Tejido conectivo

- Se inhibe la proliferación de fibroblastos a altas dosis, no cicatriza, o cicatriza mal o tarda mucho en cicatrizar.
- Aparecen las equimosis, grandes manchas oscuras que son rotura de capilares que se recomponen mal.
- La piel se adelgaza y lesiona fácilmente.
- Las lesiones vasculares aumentan.

Riñón

- Acción antagónica a la ADH.
- Aumenta la tasa de filtración glomerular por aumento del gasto cardíaco y por su acción renal lenta.

Músculo

- Es necesario a niveles basales de cortisol para el crecimiento.
- En exceso de cortisol produce atrofia y debilidad debido a la intensa proteólisis que provoca.
- La potencia hipocalémica puede provocar debilidad por hiperpolarización y el músculo no responde a la actividad.

Sistema vascular

- Mantiene la presión arterial.

Gastrointestinal

- Puede provocar úlceras por el estímulo de la secreción ácida y péptica.
- Tiene acción trófica de la mucosa, su ausencia provoca atrofia mucosa, disminuye la motilidad y la secreción ácida y enzimática.

Desarrollo fetal

- Es necesario para el desarrollo del SN, retina, piel y pulmón.
- Se usan terapéuticamente en amenazas de parto prematuro donde se administra a la madre corticoides para favorecer la maduración pulmonar, porque favorecen los neumocitos tipo 2 que son los productores de surfactante.
- También son antiinflamatorios, aparecen cuando hay una inflamación, pero además los administramos como antiinflamatorios.
- Bloquean las etapas iniciales de la inflamación a expensas de inhibir la fosfolipasa 2 (PLA2) que libera fosfolípidos de la membrana que incrementa el ácido araquínico, retrasa la cicatrización.

Inflamación

- Las concentraciones altas de cortisol, bloquean las etapas iniciales de la inflamación, y si ya se ha iniciado, aumentan rápidamente la curación (inhibe PLA2). También estabilizan las membranas de los lisosomas.
- Disminuye la fiebre al inhibir la liberación de interleukina 1.

- Impide la encapsulación de procesos infecciosos.
- Retrasa la circulación de heridas.

Sistema inmune

- El cortisol disminuye el número de eosinófilos y linfocitos en sangre, lo que produce una atrofia del tejido linfoide.
- La administración exógena produce atrofia de todo el tejido linfoide, disminuyendo la producción de células T y de anticuerpos, disminuyendo la protección frente a patógenos, favoreciendo incluso la aparición de infecciones que sin ser graves pueden complicarse.
- Esta misma característica les hace útiles como fármacos autoinmunes en caso de trasplantes de tejidos.
- Por otro lado, el cortisol aumenta la producción de eritrocitos EPO y su carencia puede producir anemia.

Alergia

- El cortisol bloquea la respuesta inflamatoria en las reacciones alérgicas, al igual que bloquea otros tipos de respuesta inflamatoria (inhibe PLA2).
- No son antagonistas de las acciones de la histamina, pero impiden su liberación.
- Impide shock anafilático.
- Se evita la formación de los leucotrienos, implicados en procesos patológicos, como broncoconstricción y reacciones de hipersensibilidad.

3.2.4. Regulación de la secreción de cortisol

La producción de cortisol en la zona fascicular está regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal en el que participa la hormona liberadora de corticotropina (CRH), y la ACTH y el cortisol.

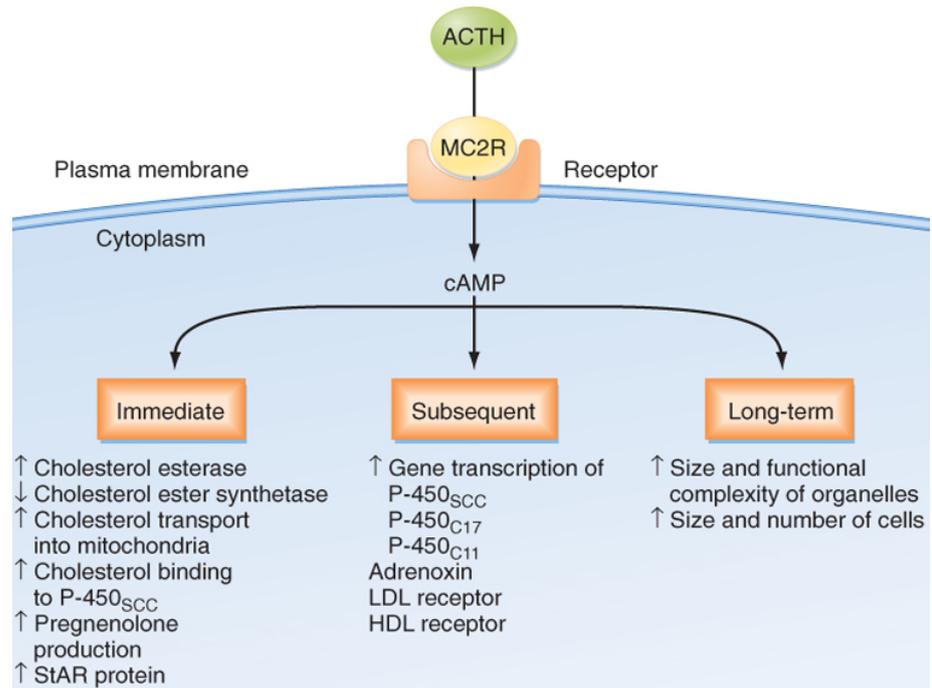
El hipotálamo y la hipófisis inducen a un aumento de cortisol, el cual se retroalimenta de forma negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis para mantener un punto determinado.

Las situaciones de estrés neurogénico (miedo por ej) y sistémico (hipoglucemia, hemorragia por ej) producen por parte del hipotálamo la liberación de CRH. La CRH estimula de forma aguda la liberación de ACTH por parte de la hipófisis.

La ACTH se liga al *receptor de melanocortina 2 (MC2R)* localizado en las células de la zona fascicular.

Los efectos de la ACTH se pueden subdividir en tres facetas:

- Fase aguda: efectos inmediatos. Mediante un conjunto de reacciones proteicas, el ACTH aumenta la concentración de pregnenolona.
- Fase crónica: efectos subsecuentes, se observan en varias horas.
- Fase trófica: efectos a largo plazo. Los efectos se producen en semanas y meses. Estas acciones se dan en



casos como por ejemplo pacientes que reciben concentraciones terapéuticas de análogos de glucocorticoides durante por lo menos tres meses. En estas condiciones, los corticoides exógenos reprimen la producción de CRH y ACTH, lo que determina la atrofia de la zona fascicular y una disminución de la producción endógena de cortisol.

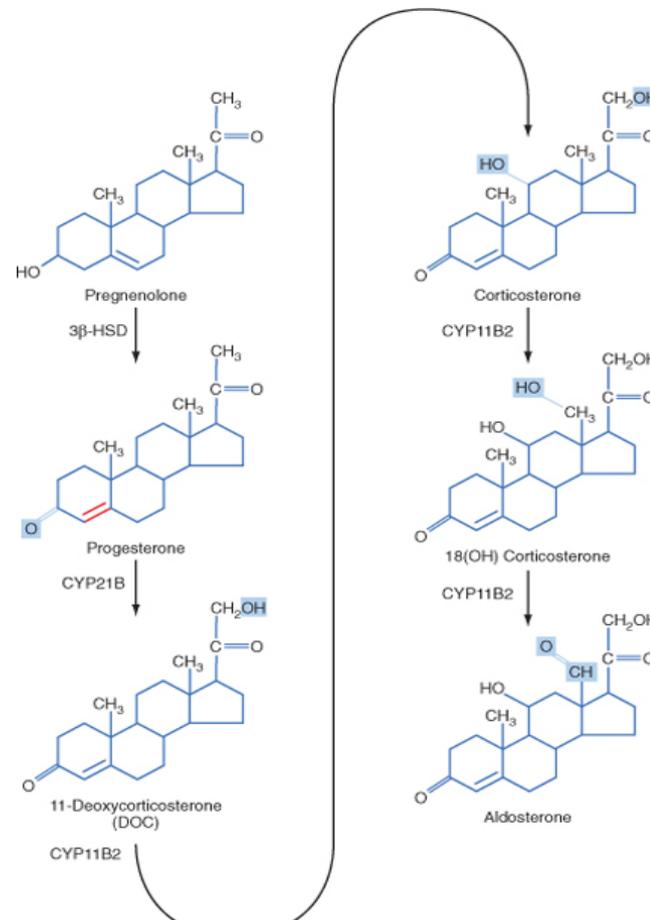
3.3. Zona glomerular

La zona delgada de la corteza suprarrenal es la glomerular. Produce el mineralocorticoide aldosterona, que regula la homeostasia de la sal y el volumen.

La zona glomerular está poco regulada por la ACTH, y se regula más bien por el sistema renina-angiotensina, la concentración de K⁺ sérica y el péptido natriurético auricular (ANP).

3.3.1. Síntesis de la aldosterona

Pregnenolona - progesterona - 11Desoxicorticosterona - Corticosterona - 18Hidroxicorticosterona - Aldosterona (muy inestable, tiene 3 cetonas y se degrada en el primer paso hepático).

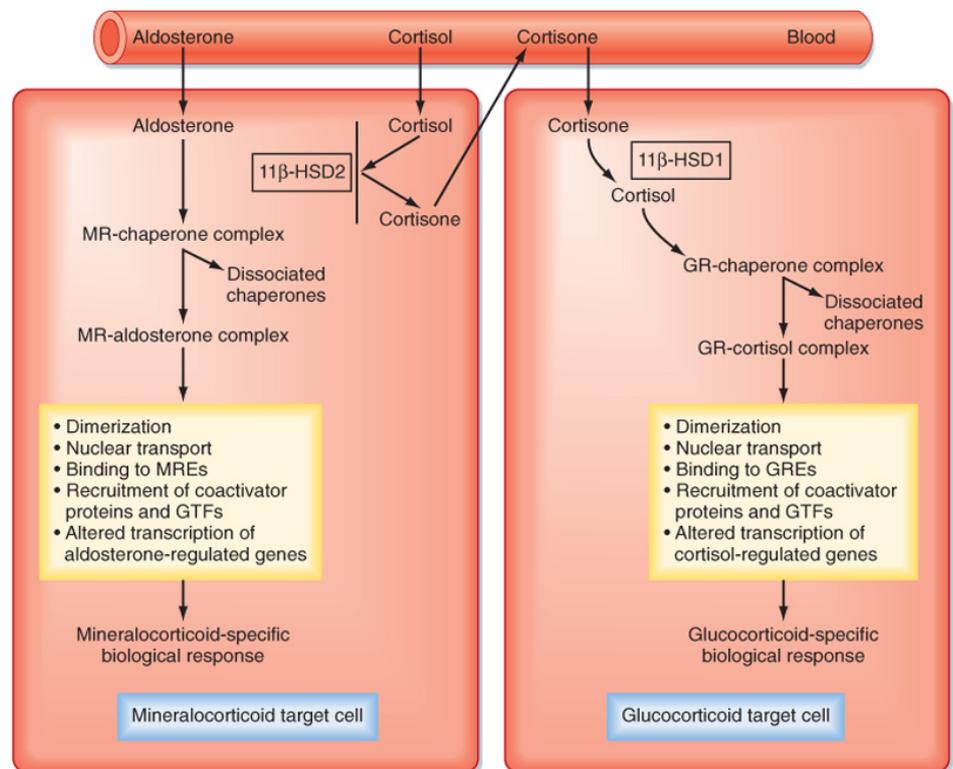


3.3.2. Características de la aldosterona

- La vida media de la aldosterona es muy corta, ya que suele conjugarse en la primera pasada hepática.
- Posee el 90% del poder de los mineralocorticoides (3% la desoxicortisona, y el resto el cortisol).
- Aumenta la reabsorción de sodio y la secreción de potasio en túbulos colectores renales (aumento del volumen extracelular).
- También produce el mismo resultado en el intestino y glándulas salivares y sudoríparas.
- sus células dianas se encuentran en los túbulos renales.
- Se transporta unida a albúmina y CBG (vida media: 20 minutos)
- se inactiva en un pase de hígado y se elimina de forma renal conjugada.

La aldosterona, una vez formada y conjugada a chaperonas, se disocia para formar el complejo aldosterona-receptor en las células que tienen receptor mineralocorticoide MR. El complejo RM-aldosterona regula la expresión de genes específicos. El cortisol se une al RM y activa los mismos genes que la aldosterona. Sin embargo, algunas células que expresan RM también expresan 11 β -HSD2. Que

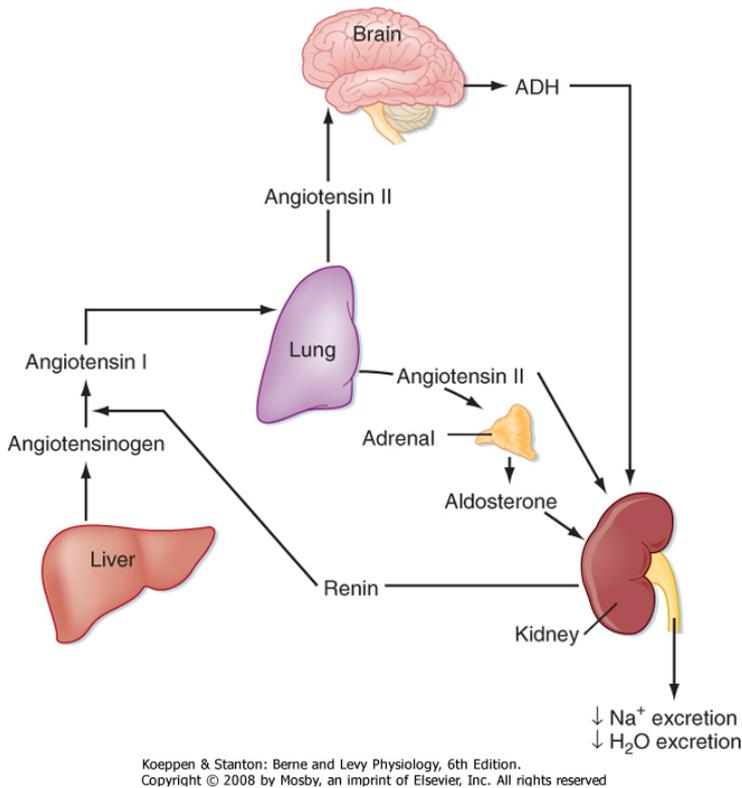
ocnvierte el cortisol en el esteroide inactivo de la cortisona. La cortisona vuelve al torrente y entra en células que expresan 11 β -HSD1, que se expresa en varios tejidos que responden a glucocorticoides, incluidos el hígado y la piel. La 11 β -HSD1 convierte la coertisona de nuevo en cortisol



Koepfen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.
Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

La encima de conversión de la angiotensina está en el endotelio y en pulmón.

En retención líquida, el riesgo de un sujeto expuesto a elevada aldosterona es la hipopotasemia por la secreción de potasio del colector. La aldosterona se elimina conjugada con ácido glucurónico.



La renina exclusivamente no tiene función fisiológica; solo funciona como enzima proteolítica. Actúa sobre en angiotensinógeno, que es producido por el hígado. Pasa a ser angiotensina-I, que por acción de la ECA (que se encuentra en los pulmones) pasa a angiotensina-II.

La angiotensina:

- estimula la secreción de aldosterona por la corteza ro sosuprarrenal.
- Estimula la secreción de ADH y de la sed.
- Aumenta la

reabsorción de NaCl por el túbulo proximal, la parte ascendente de Hennle, el túbulo distal y el túbulo colector, pero sobre todo en el proximal.

Ante una expansión de volumen sanguíneo disminuye la actividad simpática, disminuye por tanto la secreción de renina, la producción de angiotensina y de esta forma disminuye la secreción de aldosterona.

Si bloqueamos el receptor de la aldosterona para que su acción no pueda ocurrir tendremos los Diuréticos ahorradores de potasio.