

Palabras clave

Hipertensión arterial, sistema renina angiotensina renal, angiotensina II, renina, prorenina, angiotensinógeno, enzima convertidora.

Abreviaturas utilizadas

RAS: sistema renina angiotensina
Ang II: Angiotensina II
ECA: enzima convertidora de angiotensina
AT1: Receptor de angiotensina II tipo 1
AGT: angiotensinógeno.
PRR: receptor de renina y/o pro-renina

Síntesis Inicial

En humanos con hipertensión arterial primaria, los antagonistas del sistema renina-angiotensina son fármacos efectivos en lo que respecta a reducción de la presión arterial y protección cardiovascular. En épocas reciente se ha planteado la hipótesis de que alteraciones del sistema renina angiotensina a nivel tisular serían responsables del desarrollo de la hipertensión. En este sentido, todos los elementos del sistema necesarios para la formación de Angiotensina II están presentes en los riñones, incluyendo: angiotensinógeno, renina y pro-renina, el receptor de (pro)renina, la enzima convertidora de angiotensina y el receptor AT1. Más aún, diversos estudios han demostrado que los riñones son capaces de formar angiotensina II *de novo* en diversos modelos de hipertensión experimental y clínica.

INTRODUCCIÓN

Estudios en animales han demostrado que la activación inapropiada del RAS es una causa importante de hipertensión. El resultado final de la activación del RAS es siempre la reducción de la capacidad que tiene riñón de mantener el balance de sodio a presiones arteriales normales. Dicho efecto contribuye al establecimiento de la hipertensión arterial como mecanismo adaptativo para restablecer el balance de sodio. Estas observaciones han sido sustentadas por estudios realizados en diversos modelos experimentales de hipertensión tales como: la hipertensión secundaria a la cirugía de Goldblatt (2 riñones, 1 clip), la hipertensión causada por infusiones crónicas de Ang II y experimentos realizados en ratas y ratones cuyo genoma ha sido manipulado para incrementar la expresión de uno o varios componentes del RAS renal.¹

En humanos, quizás la evidencia más directa del papel que juega el RAS renal en la elevación de la presión arterial proviene de los pacientes con hipertensión renovascular. En

esta, la obstrucción del lumen de una de las arterias renales conduce a una elevación de la renina plasmática y a la inactivación inapropiada del RAS renal la cual a su vez contribuye al desarrollo de la hipertensión y daño al órgano blanco. En el caso de la hipertensión arterial primaria, se ha sabido por décadas que los inhibidores de la ECA y los bloqueadores del receptor AT1 son fármacos efectivos en estos pacientes en lo que respecta a reducción de la presión arterial y protección cardiovascular. Sin embargo, la mayoría de los pacientes que sufren de hipertensión arterial primaria presentan niveles normales o bajos de renina plasmática.¹ Dicha disyuntiva ha servido como base para la hipótesis que alteraciones del RAS a nivel tisular son responsables del desarrollo de la hipertensión en estos pacientes.

NIVELES INTRA-RENALES DE ANGIOTENSINA II

Los niveles tisulares de Ang II en los riñones son mucho más altos que los niveles plasmáticos de esta hormona (fig. 50-1).

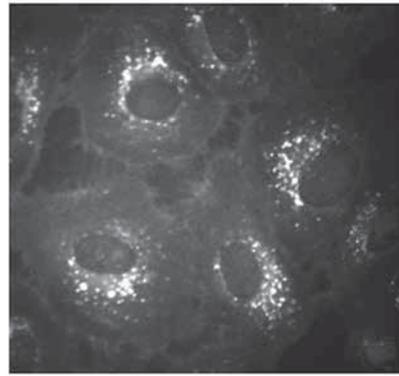
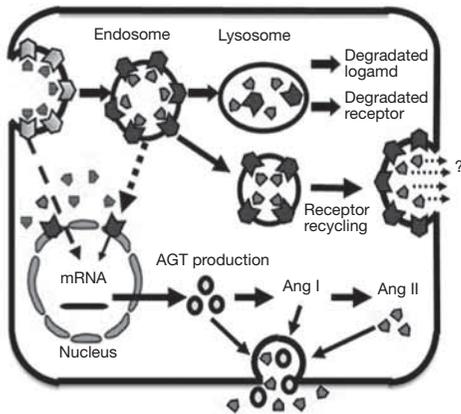


Figura 50-3: Internalización y tránsito intracelular de la Angiotensina II. La figura a la izquierda representa vías de captación y posibles roles de la angiotensina II luego de su internalización a través del receptor AT₁. La figura en la derecha es una fotografía de células proximales renales tratadas con angiotensina II fluorescente. En esta se aprecia la acumulación de fluorescencia en compartimientos perinucleares.

pués secretada a fin de activar a los receptores AT₁ ubicados en la membrana celular. La Ang II también puede activar receptores citosólicos como ha sido descrito por Zhuo y colaboradores.⁶ Otra posibilidad es la posibilidad es la migración de la Ang II hacia el núcleo para ejercer efectos genómicos. En este sentido, se ha reportado la existencia de receptores nucleares para Ang II en tejidos renales.¹ En nuestro laboratorio observamos en cultivos de células del túbulo proximal tratadas con Ang II marcada con fluorescencia que la Ang II tiende acumularse en los compartimientos perinucleares (observaciones no publicadas).

PRODUCCIÓN INTRARRENAL DE ANGIOTENSINA II

Múltiples estudios han demostrado que el epitelio del túbulo proximal acumula cantidades importantes de AGT. Recientemente el origen de esta proteína ha sido cuestionado. Hasta ahora el consenso es que en condiciones basales la mayor parte del AGT que se acumula en el riñón proviene del hígado.⁷ Sin embargo, también existe producción local del mismo en la pars recta del túbulo proximal.¹ En respuesta a la infusión crónica de Ang II, se produce un aumento del RNA mensajero y proteína del AGT, aun en la ausencia de proteinuria. Estos hallazgos sugieren que existe un mecanismo de amplificación del riñón mediante el cual la Ang II exógena estimula la producción endógena de Ang II dentro de este órgano.¹ El aumento del AGT en el túbulo proximal se traduce a su vez en un incremento en la excreción urinaria del mismo. Además del AGT, las células del túbulo proximal también expresan renina⁸ y por tanto la formación de Ang I en el lumen del túbulo proximal es posible. Esta Ang I generada localmente en el nefrón proximal puede ser convertida en Ang II debido a la presencia substancial de la ECA en el ribete de cepillo de las células del túbulo proximal.

Inicialmente se pensó que el efecto de la Ang II sobre el gen del AGT era un efecto directo. Sin embargo, en la actualidad se sabe que se trata de un proceso complejo en el cual parece requerirse la presencia de otros factores, como la Interleuquina⁶, para que se observe el efecto positivo de

la Ang II sobre este gen.¹ Debido a su tamaño (54 KDa), menos del 0.5% del AGT es filtrado a través de la membrana glomerular. Por tanto, las mediciones de AGT en orina reflejan la producción local del mismo.⁹ De hecho, múltiples estudios llevados a cabo por Kobori y colaboradores sugieren que la excreción urinaria del AGT puede utilizarse como un índice clínico de la activación del RAS intrarrenal. Recientemente estudios en humanos han demostrado que el AGT urinario se encuentra aumentado en pacientes hipertensos¹⁰ y también en aquellos con diferentes tipos de enfermedad renal crónica,¹¹ incluyendo aquellos que sufren de nefropatía por inmunoglobulina A. Por tanto, se ha propuesto el uso del AGT urinario como un marcador del estatus del RAS intrarrenal y la respuesta a terapia con bloqueadores para este sistema.

La presencia de renina¹² y la ECA a nivel del nefrón distal conjuntamente con la disponibilidad del sustrato proveniente de nefrón proximal sugieren que la Ang II pudiera sintetizarse en los segmentos distales. Prieto-Carrasquero y colaboradores han demostrado que la renina en la nefrona distal está regulada de una manera diferente a la renina producida por las células del aparato yuxtaglomerular.¹² Estos autores reportaron un aumento en la expresión de la renina expresada por células principales del túbulo colector en ratas infundidas con Ang II y en ratas con hipertensión de Goldblatt. La renina sintetizada en el túbulo colector puede ser detectada en la orina y de hecho, sus niveles y actividad están aumentados en orinas de ratas infundidas con Ang II¹³ y en pacientes diabéticos.¹⁴ La presencia de renina en túbulos colectores es importante si se considera que la generación de Ang II a este nivel puede aumentar de manera directa la actividad de ENaC contribuyendo a la reabsorción de sodio independientemente de la aldosterona.¹⁵

El descubrimiento del PRR ha abierto una nueva perspectiva a las investigaciones actuales. Aunque la función de este receptor no está del todo definida, se sabe que la unión del PRR con sus agonistas naturales, renina y pro-renina, aumenta la capacidad enzimática de la renina y activa a la pro-renina.¹⁶ En este sentido, la expresión del PRR se encuentra aumentada en los túbulos colectores y en la orina de ratas infundidas con Ang II.¹⁷ Por tanto, se ha propuesto que

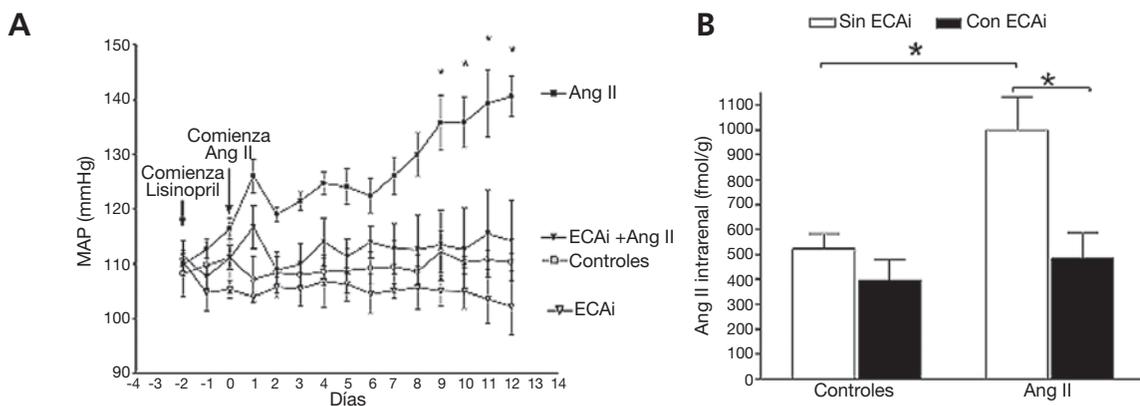


Figura 50-4: Cambios en la Presión Arterial media y la Angiotensina intrarrenal en ratones infundidos con Angiotensina II con o sin tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA. A.

A. Presiones arteriales determinadas por radiotelemetría. **B.** Concentraciones de angiotensina II determinadas por radioinmunoensayo. Ang II = Angiotensina II (400 ng/kg/min), ECAi = Lisinopril (100 mg/L en el agua de tomar).

la capacidad catalítica y la eficiencia de conversión del AGT proveniente del túbulo proximal pudiera estar aumentada, en segmentos distales del nefrón, en la hipertensión asociada con la hiperestimulación del RAS intrarrenal.⁹

En un estudio reciente, Gonzalez-Villalobos y colaboradores han provisto evidencia directa sobre la capacidad que tiene la ECA renal, y por ende la Ang II generada localmente en ratones infundidos con Ang II. En estos estudios se demostró que la inhibición de la ECA previene el incremento de la presión arterial en ratones aun cuando estos son infundidos con Ang II.¹⁸ En otras palabras, la evidencia sugiere que la producción endógena de Ang II, a través de la ECA, juega un papel importante en la hipertensión que se desarrolla en respuesta a infusiones de Ang II. En un estudio subsecuente, estos investigadores utilizaron ratones cuyo genoma fue modificado para expresar la ECA exclusivamente en los riñones. Estos ratones, al ser infundidos con Ang I, desarrollaron hipertensión de igual magnitud a ratones normales infundidos con la misma dosis de Ang I.¹⁹ En base a estos resultados, se concluyó que la ECA renal posee la capacidad de inducir hipertensión aún en ausencia de esta enzima en otros tejidos.

CONCLUSIONES

Las evidencias provistas apoyan el rol fundamental del RAS intrarrenal en la etiología de la hipertensión y también en algunas formas de daño renal. Estos datos también afirman que la generación de Ang II en el riñón y la Ang que es internalizada dentro de las células renales, contribuyen al incremento de los niveles de esta hormona en los tejidos renales y por tanto en el desarrollo de la hipertensión. Es probable que en el futuro, fármacos dirigidos a la modulación de este sistema sean diseñados para actuar específicamente en los riñones, o en segmentos específicos del nefrón. También es probable que sea necesario mejorar la penetración tisular de los fármacos disponibles hoy en día. Estas maniobras garantizarían una mayor eficacia terapéu-

tica con mínimos efectos secundarios. Este análisis funcional congruente con los estudios poblacionales que han relacionado variaciones en el gen del AGT con hipertensión provee nuevas oportunidades para el desarrollo de nuevos marcadores diagnósticos y terapéuticos para la práctica clínica. El uso de los niveles de AGT en la orina es el mejor ejemplo de dichos avances.

Bibliografía sugerida

1. Navar LG, Kobori H, Prieto MC, Gonzalez-Villalobos RA. Intratubular renin-angiotensin system in hypertension. *Hypertension* 2011; 57:355-362.
2. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev* 2007; 59:251-287.
3. Gonzalez-Villalobos R, Klassen RB, Allen PL, Navar LG, Hammond TG. Megalin binds and internalizes angiotensin II. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288:F420-F427
4. Crowley SD, Gurley SB, Herrera MJ y col. Angiotensin II causes hypertension and cardiac hypertrophy through its receptors in the kidney. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:17985-17990.
5. Zhuo JL, Imig JD, Hammond TG, Orengo S, Benes E, Navar LG. Ang II accumulation in rat renal endosomes during Ang II-induced hypertension: role of AT(1)receptor. *Hypertension* 2002;39:116-121
6. Zhuo JL, Li XC. New insights and perspectives on intrarenal renin-angiotensin system: focus on intracrine/intracellular angiotensin II. *Peptides* 2011;32:1551-1565
7. Matsusaka T, Niimura F, Shimizu A y col. Liver Angiotensinogen Is the Primary Source of Renal Angiotensin II. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1181-1189
8. Moe OW, Ujii K, Star RA y col. Renin expression in renal proximal tubule. *J Clin Invest* 1993;91:774-779
9. Navar LG, Prieto MC, Satou R, Kobori H. Intrarenal angiotensin II and its contribution to the genesis of chronic hypertension. *Curr Opin Pharmacol* 2011;11:180-186
10. Kobori H, Alper AB Jr, Shenava R y col. Urinary angiotensinogen as a novel biomarker of the intrarenal renin-angiotensin system status in hypertensive patients. *Hypertension* 2009;53:344-350
11. Kobori H, Ohashi N, Katsurada A y col. Urinary angiotensinogen as a potential biomarker of severity of chronic kidney diseases. *J Am Soc Hypertens* 2008;2:349-354

12. Prieto-Carrasquero MC, Harrison-Bernard LM, Kobori H y col. Enhancement of collecting duct renin in angiotensin II-dependent hypertensive rats. *Hypertension* 2004;44:223-229
13. Prieto-Carrasquero MC, Botros FT, Pagan J y col. Collecting duct renin is upregulated in both kidneys of 2-kidney,1-clip goldblatt hypertensive rats. *Hypertension* 2008;51:1590-1596
14. van den Heuvel M, Batenburg WW, Jainandunsing S y col. Urinary renin, but not angiotensinogen or aldosterone, reflects the renal renin-angiotensin-aldosterone system activity and the efficacy of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in the kidney. *J Hypertens* 2011;29: 2147-2155.
15. Komlosi B, Fuson AL, Fintha A y col. Angiotensin I conversion to angiotensin II stimulates cortical collecting duct sodium transport. *Hypertension* 2003;42:195-199
16. Nguyen G, Delarue F, Burckle C, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002;109:1417-1427
17. Gonzalez AA, Lara LS, Luffman C, Seth DM, Prieto MC. Soluble form of the (pro)renin receptor is augmented in the collecting duct and urine of chronic angiotensin II-dependent hypertensive rats. *Hypertension* 2011;57:859-864
18. Gonzalez-Villalobos RA, Satou R, Seth DM y col. Angiotensin-Converting Enzyme-Derived Angiotensin II Formation During Angiotensin II-Induced Hypertension. *Hypertension* 2009;53:351-355
19. Gonzalez-Villalobos RA, Billet S, Kim C y col. Intrarenal angiotensin-converting enzyme induces hypertension in response to angiotensin I infusion. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:449-459