

ASPECTES BIOLÒGICS DEL PAPER DEL RONYÓ EN LA HIPERTENSIO ARTERIAL

DOMÈNEC SÁNCHEZ, CLARA LÓPEZ, JORDI CAMPS*,
ALBERT BOLEY** i FRANCESCA RIVERA-FILLAT

Laboratori Hormonal*, Unitat d'Hepatologia**, Servei de Nefrologia
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

Introducció

La hipertensió és la malaltia crònica més freqüent i la que comporta més morbiditat i mortalitat: afecta entre el 15 i el 20 % de la població adulta. La causa d'aquesta hipertensió és desconeguda en el 85 % dels casos i només en el 15 % restant la hipertensió es pot classificar com a secundària. En aquests casos, de vegades, és possible poder determinar quan i com comença la malaltia, però a la hipertensió essencial, l'augment funcional és progressiu i en el procés d'emmalaltir hi juguen factors genètics (hereditaris) i ambientals que fan que sigui considerada com una malaltia multifactorial.

El ronyó intervé en la hipertensió no solament quan aquesta és causada per una nefropatia de qualsevol origen, ans també en tots els altres processos hipertensius. Això ho fa per diferents mecanismes: a) com a òrgan regulador del volum de líquid extracel·lular, b) pel seu paper endocrí de secreció d'agents humerals hipertensius (renina) i antihipertensius (prostaglandines), c) com a òrgan diana de l'acció d'hormones de secreció extra-renal (aldosterona, hormona antidiürètica) i d) per la influència que diversos mecanismes hemodinàmics i nerviosos exerceixen sobre el ronyó, a la vegada que contribueixen per ells mateixos a generar estats hipertensius (sistema nerviós simpàtic, catecolamines).

Són moltes les anomalies renals, tant funcionals com estructurals, que presenten els malalts hipertensos. De tota manera, és molt difícil saber si aquestes alteracions són primàries (causa) o secundàries (efecte) de la pròpia hipertensió. Això es podria esbrinar estudiant individus en estat «prehipertensiu» o durant el desenvolupament de la hipertensió. Tanmateix és molt difícil definir un estat prehipertensiu en l'home. L'estudi en animals en fases diferents, amb tècniques apropiades, ens pot ajudar molt, però sorgeix ara el problema de definir quin model experimental és similar a la malaltia humana, la causa de la qual no es coneix.

El fet que nosaltres hàgim escollit estudiar la hipertensió des del punt de vista nefrològic ve donat per les consideracions següents: en primer lloc perquè en moltes

soques de rates espontàniament hipertenses (hipertensió genèticament condicionada) el trasplantament d'un ronyó d'una rata normotensa cura la hipertensió, i viceversa, una rata normotensa es transforma en hipertensa si se li trasplanta un ronyó d'una altra rata afectada d'hipertensió. Això s'ha pogut també observar, encara que no tan clarament, en el trasplantament humà. En segon lloc, el ronyó és fàcilment manipulable i la hipertensió provocada per la isquèmia renal (estenosi de l'artèria renal) serveix per a aprendre el paper de les hormones d'origen renal a la hipertensió així com també els canvis funcionals i estructurals que apareixen paral·lelament a l'augment tensional al ronyó contralateral (sotmès a la hipertensió però no a la isquèmia).

El mecanisme fisiopatològic primordial a la hipertensió d'origen renal és l'augment de secreció de renina causat per la isquèmia renal. Però com veurem després, aquest sistema renina està en íntima relació amb el balanç de sodi. L'estenosi d'una artèria renal en el gos o en el conill no provoca hipertensió permanent perquè ràpidament desenvolupen circulació colateral que soluciona la isquèmia. Per a produir una hipertensió crònica és necessari una estenosi molt severa, que sigui bilateral o que s'acompanyi de nefrectomia contralateral. En canvi, a l'home i a la rata, la sola estenosi d'un costat és suficient per a provocar una hipertensió permanent. En provocar una isquèmia renal unilateral deixant l'altre ronyó indemne, la hipertensió presenta una evolució en tres fases. En un primer moment i d'una forma ràpida hi ha un augment tensional que s'acompanya d'un increment de les resistències perifèriques i d'una estimulació del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Durant aquesta primera fase, el sistema renina és l'únic mecanisme responsable de la hipertensió. Despinçant l'artèria renal s'aconsegueix normotensió. En aquesta fase els fàrmacs que bloquegen el sistema renina (inhibidors de l'enzima de conversió o els inhibidors competitiu dels receptors vasculars de l'angiotensina II) normalitzen o eviten l'aparició d'hipertensió. *El grau d'estenosi condiciona el grau d'increment tensional.*

El ronyó isquèmic, a més de secretar renina, en experimentar una disminució de la pressió de perfusió i del flux plasmàtic renal, retindrà sodi. Aquest ronyó no està sotmès a hipertensió. En canvi, el ronyó contralateral indemne, sota l'efecte de la hipertensió i augment de la pressió de perfusió, presentarà una excreció urinària de sodi i aigua augmentades, mantenint així uns nivells augmentats de renina. En una segona fase es manté la mateixa hipertensió però amb una renina dins o molt a prop de la normalitat. Això és degut a les alteracions que es produeixen en els vasos del ronyó contralateral causades per la pròpia hipertensió (ronyó no protegit), que motiva una resistència vascular augmentada que evita l'expoliació del sodi i l'aigua retinguda pel ronyó estenosat. Aquesta retenció de sodi inhibirà l'alliberament de renina del ronyó estenòtic. Aquí, els inhibidors del sistema renina administrats de forma aguda no baixen la tensió arterial, si prèviament no ha estat l'animal (o l'home) sotmès a una deplecció hidrosalina amb diürètics; de tota manera, l'administració crònica d'aquests inhibidors fa baixar lentament la tensió arterial, demostrant-se que malgrat els nivells normals de renina en aquesta fase, la hipertensió encara és dependent de l'efecte pressor de l'angiotensina II. Diríem per tant que hi ha una desproporció entre la secreció de renina i la retenció de sodi. Quirúrgicament encara es pot normalitzar la tensió arterial (hipertensió vasculo-renal amb renina normal). Hi cap també la possibilitat que aquí estigui implicat el sistema renina de la pròpia paret vascular com veurem més endavant. La hipertensió vasculo-renal en un ronyó únic o la deguda a una estenosi bilateral es comporta d'aquesta forma. En una tercera fase les lesions vasculars del ronyó contralateral seran tals que mantindran la hipertensió

encara que corregim quirúrgicament l'estenosi de l'artèria renal. La renina és normal o baixa. Els fàrmacs bloquejadors del sistema fracassaran, fins i tot si provoquem una deplecció hidrosalina prèvia.

En resum, en aquest tipus d'hipertensió, hi ha una fase aguda depenent de la renina i una fase crònica depenent d'una banda de les lesions vasculars secundàries a la pròpia hipertensió i, de l'altra, a la retenció hidrosalina. És a dir, en la fase crònica els mecanismes inicials causants de la hipertensió ja han desaparegut i tant sols podem detectar les conseqüències de la pròpia hipertensió. És molt possible que això succeeixi en la hipertensió essencial. És a dir, que quan nosaltres detectem nivells tensionals que considerem patològics ja hagin desaparegut els factors causants de l'estat hipertensiu.

La cosa es complica si considerem que no tot estimul del sistema renina s'acompanya d'augment de la tensió arterial. Totes aquelles circumstàncies que tendeixen de manera fisiològica o patològica a baixar la tensió arterial, s'acompanyen de nivells de renina iguals o superiors als observats a la hipertensió vàsculo-renal. A l'organisme, i més concretament al ronyó, tot estimul d'un sistema pressor (renina, catecolamines, etc.) s'acompanya a la vegada d'un estimul dels sistemes vasodepressors (prostaglandines, cinines, etc.). Per tant, tota hipertensió es podria considerar com una alteració en el balanç de sistemes pressors i depressors. Com tot sistema pressor, per acció directa sobre el ronyó, s'acompanya de retenció hidrosalina, i tot sistema vasodilatador s'acompanya d'un augment en l'excreció de sal i d'aigua, també aquí l'estudi del comportament renal ens servirà per a comprendre els mecanismes propis de la hipertensió de qualsevol etiologia. És precisament l'estudi detallat d'aquests sistemes i les seves interrelacions el que veurem seguidament.

Prostaglandines

Les prostaglandines (PGs) són àcids grassos poli-insaturats que es produeixen a totes les cèl·lules de mamífers (a excepció dels hematies) i que també s'han trobat a molts insectes i algunes plantes i coralls.

Tenen com a precursors els àcids dihomogamma-linoleic, l'àcid araquidònic i l'àcid eicosapentanoic; atès que en els mamífers l'àcid més important és l'araquidònic, que forma part dels fosfolípids de la membrana de les cèl·lules, ens referirem a les PGs derivades d'aquest àcid (PGs de la sèrie 2).

1. Biosíntesi i metabolisme

Les PGs no són emmagatzemades en cèl·lules ans són utilitzades immediatament com a resposta a diferents estímuls (físics, químics, hormonals, neuronals, etc.) i alliberades a l'espai extra-cel·lular, on realitzaran la seva acció com a hormones principalment al nivell local; cessat l'estímul, els seus nivells decreixen ràpidament com a resultat del metabolisme, difusió i transport.

L'àcid araquidònic, precursor de les PGs més importants, es pot obtenir directament de la dieta o per dessaturació anabòlica i allargament en la cadena d'àcid linoleic provinent de la dieta. Aquest araquidònic es transporta en sang lligat en forma majoritària a l'albumina i és incorporat com a component estructural dels fosfolípids de la membrana cel·lular i d'altres estructures subcel·lulars de tots els teixits del cos.

Per acció de les fosfolipases l'àcid araquidònic és alliberat de les membranes cel·lulars i mitjançant un seguit d'enzims, entre els quals cal destacar la ciclo-oxygenasa, es produeixen les diferents PGs: Prostaglandina E (PGE), Prostaglandina F (PGF), Prostaglandina D (PGD), Prostaciclina (PGI) i Tromboxà A (TxA). Les PGE, PGD i PGI són hormones vasodilatadores; a més la PGD i sobre tot la PGI són antiagregants plaquetaris molt potents. La PGF és vasoconstrictora dèbil i el TxA és un vasoconstrictor potent i agregant plaquetari.

A la cèl·lula el control de la producció de PGs es troba en la disponibilitat d'àcid araquidònic (AA) lliure, per la qual cosa el mecanisme de control està en mans de les fosfolipases i depenent de la disponibilitat de Ca^{++} intracel·lular.

2. Farmacologia

Atesa la varietat d'efectes de les diferents PGs, la utilització de fàrmacs que inhibeixen els diferents enzims que a partir de l'AA produeixen les PGs té una gran importància tant des del punt de vista experimental com mèdic.

Si tal hom hem dit la clau de la producció de PGs està en les fosfolipases, els analgèsics disminueixen els nivells plasmàtics de Ca^{++} i bloquegen l'activació de les fosfolipases. Els glucocorticoides també bloquegen llur acció.

Un altre lloc d'inhibició de la producció de PGs és al nivell de la ciclooxigenasa (enzim que transforma l'AA en PGs). Així àcids grassos com l'oleic, linoleic i linolènic, a concentracions altes poden inhibir de forma irreversible la ciclo-oxygenasa. Isòmers de l'AA poden inhibir-la de forma reversible. De tots els fàrmacs inhibidors de la ciclo-oxygenasa els més importants són els antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) (Aspirina, Indometacina, Naproxen, Ibuprofen, Fenilbutazona, àcid Mefenàmic, Dipirona, etc.) que malgrat tenir estructures químiques diferents, presenten les accions antipirètiques, analgèsiques i antiinflamatòries característiques de l'Aspirina.

Tot i que «in vitro» l'acció dels AINE és irreversible, «in vivo» la seva degradació metabòlica i la síntesi «de novo» de l'enzim fan que els nivells de PGs siguin normals passades 24-48 hores després del tractament. Altres drogues que poden inhibir la ciclo-oxygenasa són els esteroïdes, els opiacis i els anti-histaminics.

També hi ha fàrmacs que són inhibidors selectius de les diferents PGs; així, el dipiridamol, l'imidazol, etc., són inhibidors de l'enzim tromboxà-sintetasa de gran interès per la terapèutica antitrombòtica. L'àcid 15-hidroxiperoxi-araquidònic i la nicotina inhibeixen la formació de PGI.

3. Prostaglandines renals

El ronyó és un dels principals òrgans productors de PGs i usant diverses tècniques s'ha comprovat la síntesi de PGI en artèries renals i arterioles glomerulars; de PGE, PGF tromboxà, PGI i PGD en aquest ordre d'importància, en els glomèruls; de PGE en les cèl·lules intersticials de la medul·la i PGE, PGI, PGF i PGD en el túbul col·lector.

Així les PGs renals se sintetitzen en la medul·la i a l'escorça, entren a les cèl·lules tubulars per transport passiu, difonen a l'orina i parcialment es reabsorbeixen en l'ansa de Henle i en el túbul distal.

Les PGs presents a l'artèria renal són filtrades; posteriorment poden ésser metabolitzades o excretades. Les PGs de la vena renal procedeixen dels llocs de síntesi. Actualment s'accepta que les PGs presents a l'orina són un índex fidel de la

síntesi renal de PGs. És per això que la determinació de les PGs urinàries s'utilitza com a mètode d'estudi de la fisiopatologia del sistema prostaglandínic renal. Això és lògic ja que les PGs circulants són metabolitzades pel pulmó i el ronyó unint-se a les proteïnes plasmàtiques.

3.1. *Prostaglandines i funció renal*

3.1.1. *PGs i excreció renal d'aigua*

Amb circumstàncies normals l'homeostasi de l'aigua és mantinguda pel balanç entre l'entrada de líquid mediatitzada per la set i la seva eliminació. El sistema nerviós central (SNC) juga un important paper a la modulació de la set mentre que el ronyó és el principal òrgan implicat en la regulació de la pèrdua d'aigua.

Les PGs renals poden modificar el flux urinari per llur acció a tres nivells diferents:

a) Acció tubular minvant la reabsorció de sodi.

b) Produint canvis a la tonalitat medul·lar, secundaris a un augment de flux sanguini renal.

c) Antagonitzant l'efecte hidro-osmòtic de l'hormona antidiürètica (ADH).

La inter-relació entre l'ADH i les PGs al ronyó representa un exemple clàssic entre l'acció d'una hormona típicament extra-renal (ADH) que regula una de les funcions renals més importants (control d'eliminació d'aigua) i hormones intra-renals (PGs).

L'ADH efectua la seva acció hidro-osmòtica mitjançant l'estimulació d'AMP cíclic i aquesta formació és catalitzada per l'adenil-ciclasa.

Les PPGs, en concret la PGE, actuen inhibint l'adenil-ciclasa, com s'ha demostrat en veure que la PGE no inhibeix la permeabilitat aquosa produïda per l'AMP cíclic exogen.

Si les PGs disminueixen el transport d'aigua produït per l'ADH, la inhibició de la síntesi renal de PGs produeix un augment de la reabsorció aquosa.

L'acció de les PGs i l'efecte inhibidor sobre l'ADH suggereix que entre elles existeix un mecanisme de «feed-back» negatiu. Així, l'ADH augmenta la síntesi de PGE en activar les fosfolipases i alliberar àcid araquidònic.

La modulació efectuada per la PGE és molt important davant concentracions baixes d'ADH, mentre que pràcticament no la modifica a concentracions altes.

3.1.2. *PGs i excreció renal de sodi*

Els estudis realitzats per a determinar la importància de les PGs en el control de l'excreció renal de sodi es poden dividir en:

a) Acció de les PGs renals sobre la natriuresi.

b) Variacions produïdes pels canvis del balanç de sodi.

c) Efecte de la inhibició de la síntesi renal de PGs sobre la natriuresi.

La major part de les PGs sintetitzades pel ronyó produeixen natriuresi, tant en l'home com en els animals d'experimentació. Les més importants són la PGI i la PGE. En els animals d'experimentació l'estimulació de la síntesi renal de PGs per infusió d'àcid araquidònic en l'artèria renal produeix una forta natriuresi i és paral·lela a l'augment de la síntesi de PGs.

S'ha comprovat que la PGE produeix un augment de l'excreció renal de sodi sense modificar el filtrat glomerular ni el flux sanguini renal. Aquests fets suggereixen que les PGs renals poden modificar la natriüresi, no solament per la vasodilatació que produeixen sinó inhibint la reabsorció tubular de sodi.

Tant les variacions produïdes pels canvis del balanç de sodi com l'efecte de la inhibició de la síntesi renal de PGs sobre la natriüresi, ha donat resultats contradictoris, possiblement tant per causa de la variabilitat de condicions experimentals com per l'estat previ del balanç de sodi i aigua.

Per tot això es pot dir que el paper de les PGs com a reguladores de l'excreció de sodi urinari no és encara ben conegut.

3.1.3. PGs i sistema renina-angiotensina

S'ha demostrat la síntesi de PGs per la paret vascular i les cèl·lules de la musculatura llisa. Així mateix les cèl·lules productores de renina són d'origen muscular llis, fet que suggereix la interrelació entre PGs i renina. Nombroses condicions experimentals provoquen un augment paral·lel de renina i PGs renals; així, en la reducció de la perfusió renal en els casos d'isquèmia, en l'estimulació renal nerviosa, en el pinçament de l'artèria renal, en la infusió intra-renal d'hormones vasoactives (catecolamines i bradicinina) i en condicions de balanç negatiu de sodi i potassi.

S'han realitzat molts experiments per a demostrar la interrelació positiva entre PGs renals i el sistema renina-angiotensina. Les PGs i els seus precursors són estimuladors de l'alliberament i viceversa. La infusió d'àcid araquidònic a l'artèria renal estimula la secreció de renina i aquesta estimulació requereix la síntesi de PGs, ja que la indometacina bloqueja el seu efecte.

Entre les PGs, la PGI i la PGE són potents estimuladors de la renina mentre la PGF no té cap efecte; l'acció estimuladora de la PGI i la PGE es pot realitzar de forma directa sobre les cèl·lules juxtaglomerulars, ja que en ronyons denervats i no filtrants també s'observa. Per això l'acció estimuladora de les PGs no està regulada ni pel sistema nerviós simpàtic (SNS) ni per la màcula densa. L'administració d'indometacina, tant en animals d'experimentació com en l'home disminueix els valors basals de renina, així com l'estimulació de renina provocada per la furosemida indica que l'augment en l'alliberament de renina és degut a les PGs.

En 1970 McGiff i col·laboradors trobaren que la infusió d'angiotensina II en artèries renals de gos produïa un augment de PGs i que en l'home es trobava augmentada la PGE urinària.

3.1.4. PGs i sistema calicreïna-cinina

En els darrers anys s'ha demostrat que la síntesi renal de PGs pot estar influenciada per un altre sistema que té propietats vasodilatadores, diürètiques i natriürètiques: el sistema calicreïna-cinina. La relació entre ambdós pot ésser de gran importància per la regulació de la funció renal.

La calicreïna és una proteasa que transforma el cininogen (proteïna plasmàtica) en cinina, que és ràpidament inactivada per les cininases. S'han descrit dos tipus de calicreïnes, una plasmàtica i una altra glandular.

La calicreïna glandular es troba en el ronyó, orina, melsa, glàndules salivals i de la suor i en el budell. S'anomena calicreïna renal tant la que es troba en el teixit renal com la urinària, ja que aquesta última es produeix en el ronyó.

La caliceïna renal produeix calidina que pot convertir-se parcialment en bradichinina per acció d'una aminopeptidasa. Les cinines són ràpidament inactivades per les cininases del ronyó, les més importants de les quals són la I i la II; aquesta última és el mateix enzim que transforma l'angiotensina I en angiotensina II.

L'acció de la caliceïna en el ronyó es produeix per les cinines (bradichinina i calidina); aquestes, com altres vasodilatadors, augmenten el flux sanguini amb augment de l'excreció de sodi, calci i magnesi. L'efecte fisiològic de les cinines està en part produït per l'augment de les PGs renals.

Les interrelacions entre els sistemes prostaglandínic, caliceïna-cinina i renina-angiotensina-aldosterona, són de tipus positiu. Així, l'angiotensina II, l'aldosterona i les PGs estimulen la secreció de caliceïna i aquesta, per una banda, transforma el cininogen en cinines actives que, a la vegada estimulen la fosfolipasa, augmentant la síntesi de PGs; per altra banda transforma la renina inactiva en renina activa. La renina, pel seu cantó, transforma l'angiotensinogen en angiotensina I i, com hem explicat, la renina és estimulada per les PGs. L'enzim convertidor del sistema renina-angiotensina, que és el mateix que la cininasa del sistema caliceïna-cinina, transforma l'angiotensina I en angiotensina II i degrada les cinines; l'angiotensina II estimula la síntesi de PGs directament i també la d'aldosterona. Així doncs, sembla que les PGs deuen tenir un paper de regulador fi entre un sistema pressor (renina-angiotensina) i un sistema depressor (caliceïna-cinina), atès que de PGs n'hi ha de vasodilatadors i de vasoconstrictors.

3.1.5. PGs i SNS

El SNS és un sistema vasoconstrictor potent. El seu principal neurotransmissor és la norepinefrina, de tal manera que la concentració plasmàtica d'aquest neurotransmissor és un índex del grau d'activitat del SNS. L'alliberament de norepinefrina per la terminació nerviosa pot ésser regulada per diferents factors: així un control sobre el propi alliberament per un mecanisme de «feed-back» negatiu i la presència d'altres substàncies en la sinapsi nerviosa o la cèl·lula efectora poden modular la transmissió adrenèrgica. Entre aquestes substàncies, les PGs tenen un paper destacat.

Hi ha tres tipus de fenòmens que evidencien la interrelació entre PGs i SNS:

- a) L'estimulació nerviosa i/o la infusió de norepinefrina augmenta la síntesi renal de PGs.
- b) L'administració de PGs exògens inhibeix l'alliberament de norepinefrina.
- c) La producció de norepinefrina augmenta en inhibir-se la síntesi renal de PGs i viceversa.

3.1.6. PGs i hipertensió

Moltes investigacions han estat dirigides a investigar el paper que tenen les PGs com a causa o com a resposta compensatòria a la hipertensió, tant essencial com secundària.

Les PGs tenen varietat d'accions: vasodilatació (PGE, PGD, PGI), vasoconstricció (PGF, TxA), natriüresi (PGE i PGI), estimulació del sistema renina-angiotensina (PGE i PGI), inhibició de la neurotransmissió adrenèrgica (PGE) i, per tant, poden alterar la tensió arterial.

S'han utilitzat diversos models d'hipertensió tant essencial com vàsculo-renal per a dilucidar aquest problema i s'ha vist que en la hipertensió vàsculo-renal hi ha una síntesi augmentada de PGs urinàries; així mateix s'ha demostrat que, en aquesta patologia, la indometacina (inhibidor de la síntesi de PGs) augmenta la tensió arterial tant en animals com en humans.

Sistema renina angiotensina

El sistema Renina-Angiotensina és un sistema regulador renal de la tensió arterial.

Les reaccions bioquímiques que porta a terme la formació de les angiotensines s'inicien amb l'actuació de la renina sobre una glicoproteïna denominada angiotensinogen donant lloc a un decapeptid anomenat Angiotensina I. Aquest pas es dona a la circulació sanguínia, encara que també té lloc a la paret vascular. Una peptidilpeptidasa, coneguda com Enzim Convertidor d'Angiotensina I, que es troba al pulmó, la circulació sanguínia, el ronyó i altres òrgans, passa el decapeptid Angiotensina I a un octapeptid anomenat Angiotensina II. L'Angiotensina II és el més potent vasopressor natural que es coneix.

Els metabolits produïts a partir de l'Angiotensina II no tenen activitat fisiològica, a excepció de l'Angiotensina III que estimula la síntesi d'Aldosterona.

Angiotensinogen – Tripsina

Tetradecapeptid – Renina

Angiotensina I – Enzima convertidora

Angiotensina II – Aminopeptidasa

Angiotensina III

Relació bioquímica del sistema renina-angiotensina.

Substrat renina

L'Angiotensinogen és una glicoproteïna, amb la fracció proteica constituïda per una alfa2-globulina, amb un pes molecular de 57000.

Sintetitzat al fetge, és digerit per la Tripsina donant un tetradecapeptid. La Renina trenca l'enllaç Leu-Leu en posició 10-11 del tetradecapeptid produint el decapeptid Angiotensina I.

El fetge, tant en condicions normals com patològiques, compleix un paper important en la regulació de l'activitat plasmàtica de renina, primer per la síntesi de l'angiotensinogen i segon perquè és el principal responsable de la inactivació de la renina. Els mecanismes que regulen la producció hepàtica de l'angiotensinogen no són molt coneguts, existeixen una sèrie de factors que augmenten o disminueixen la síntesi hepàtica global, i que podrien influir en la producció d'angiotensinogen. Alguns factors que disminueixen la síntesi són la Cirrosi, l'adrenolectomia bilateral, la malaltia d'Addison i la hipercalèmia; entre els que l'augmenten podríem assenyalar la nefrectomia bilateral, la síndrome de Cushing, l'embaràs, i els anticonceptius orals entre altres.

Renina

La renina és un enzim proteolític termolàbil produït pel ronyó, que té un pes molecular d'aproximadament 43000. No es coneix la seva estructura molecular, principalment perquè no s'ha aconseguit una preparació pura estable de l'enzim.

En diversos òrgans, com l'úter, el líquid amniòtic, el cervell, les glàndules salivars, i les parets d'artèries i venes, entre altres, s'han aïllat formes «like-renina» anomenades renines extrarenals o isorenines; les exigències de substrat d'aquestes isorenines són similars a les de la renina.

Hom suposa que les isorenines de les parets arteriolars poden participar en una formació local d'angiotensina i per tant en la tonicitat arterial o en la vasoconstricció, però aquest fet encara no ha pogut ésser demostrat experimentalment. Així, encara que aquestes isorenines vasculars no contribueixen significativament a la composició de la renina plasmàtica sembla lògic acceptar que aquest sistema enzimàtic té dues funcions diferents, una local a nivell cel·lular i una altra a nivell vascular, com un veritable sistema hormonal.

També han estat descrites diferents formes moleculars de la renina. Aquestes renines tenen un pes molecular més elevat i són activades «in vitro» mitjançant acidificació, amb enzims proteolítics o per crioactivació a 4 °C. El nom que hom els ha donat ha estat el de renines inactives o pro-renines, perquè després d'activades tenen les mateixes característiques bioquímiques i fisiològiques que la renina.

Diversos estudis sobre l'origen d'aquestes renines inactives semblen demostrar que estarien sintetitzades pel ronyó, alliberades per aquest òrgan a la circulació sanguínia, on segons alguns autors es trobarien en percentatges molt elevats.

Encara que no s'ha descobert el possible factor fisiològic d'activació «in vivo», s'han detectat canvis significatius en la seva concentració sota l'estímul de les prostaglandines a dosis farmacològiques, i és demostrada la seva activació per la Calicreïna.

Per tant, aquestes formes de renina podrien jugar un paper important en diverses patologies on la concentració de renina plasmàtica es troba molt elevada.

1. Control de la secreció de la renina

Podríem destacar tres classes de control sobre l'alliberament de renina. Aquests tres grups formen una xarxa complexa de interaccions, que influeixen directament o indirectament sobre les cèl·lules juxtaglomerulars.

Un primer grup podria ésser el dels mecanismes intrarenals, que consta d'un receptor vascular a l'arteriola aferent i de la màcula densa.

El receptor respon a canvis de la tensió de la paret vascular de l'arteriola aferent i també a altres impulsos, com poden ésser el canvi del diàmetre de l'artèria aferent, canvis en el gradient de pressió transmural, canvis en el to secundari d'activitat al nervi simpàtic i alteracions en els components elàstics de les parets.

S'han proposat dues hipòtesis sobre el paper de la màcula densa en l'alliberament de renina. Una hipòtesi suggereix que la màcula densa actua com un sensor de la composició del líquid del túbul renal, alterant directament el nivell d'alliberament de renina. En la segona hipòtesi, la màcula densa també detectaria la composició del líquid del túbul renal, però actuaria com un mecanisme «feed-back» que controlaria el filtrat glomerular i podria influir o no de manera directa en l'alliberament de renina.

Diferents observacions fan suposar que aquest mecanisme de «feed-back» intrarenal existeix, encara que les proves per a confirmar aquesta teoria no són prou evidents.

Un segon grup de control estaria format pels nervis simpàtics renals, les catecolamines i els receptors atrials.

Està demostrat que provocant una estimulació elèctrica directa sobre els nervis renals, augmenta la secreció de renina, encara que en absència d'aquest mecanisme es posen en marxa ràpidament altres factors d'alliberament d'aquest enzim.

Els receptors atrials funcionen mitjançant els nervis simpàtics renals, produint-se després d'una distensió una disminució de la secreció de renina.

Tant l'epinefrina, com la norepinefrina i la dopamina incrementen la taxa de secreció de renina, actuant epinefrina i norepinefrina directament sobre les cèl·lules juxtaglomerulars. L'acció de les catecolamines es duu a terme mitjançant els receptors beta adrenèrgics.

A part de les catecolamines, hi ha una gran quantitat de factors humorals que influeixen en la secreció de la renina.

Petits pèptids com l'angiotensina II i la vasopressina inhibeixen aquesta secreció. L'angiotensina II actua produint un «feed-back» negatiu sobre aquest sistema.

Les concentracions plasmàtiques de Sodi i Potassi tenen efecte sobre l'alliberament de renina. La resposta de la renina al Sodi i al Potassi pot ésser deguda a un mecanisme tubular en el qual intervindria la màcula densa. En el cas del potassi, un augment en la seva concentració inhibiria la secreció de renina i aquest mecanisme no estaria lligat al canvi en el balanç de sodi.

Un altre ió que està relacionat amb la secreció de renina és el Calci, observant-se que la infusió d'aquest en l'artèria renal en gossos implica una disminució de l'activitat renina a la vena renal.

Els estrògens també influeixen en el sistema renina-angiotensina. Per una banda augmenten la síntesi de substrat renina tant a l'embaràs com a les dones que prenen anticonceptius orals; per un altra banda, també tenen un paper en la fase luteal del cicle menstrual.

Una disminució dels esteroides adrenals produeix un descens en la síntesi de substrat renina. Un augment de la secreció de mineracorticoides, com la DOCA o l'Aldosterona, produeix un descens de l'activitat renina plasmàtica, probablement secundària a l'augment del sodi total i a l'expandiment del volum extrarenal. Sota algunes condicions els glucocorticoides i l'ACTH poden influir en la secreció de renina, mitjançant l'augment de substrat, o directament sobre les cèl·lules juxtaglomerulars, mecanisme que encara no és ben conegut.

Els efectes de les prostaglandines sobre la secreció de renina han estat estudiats, i s'ha comprovat que no tenen cap influència en aquest nivell.

2. *Activadors i inhibidors de la renina*

S'ha establert l'existència d'una varietat de reguladors naturals de l'activitat renina. Entre els inhibidors naturals de l'activitat renina podem trobar un lisofosfolipid renal, que està com a preinhibidor i s'activa mitjançant la fosfolipasa A plasmàtica. Un altre inhibidor natural de la renina és la Prostaglandina F. Al plasma de malalts hipertensos aquesta inhibició és menor, i comparativament es necessita una concentració més alta de prostaglandina.

Diversos estudis suggereixen l'existència d'un activador fisiològic al plasma de malalts hipertensos. La identificació d'aquest activador encara no s'ha aconseguit i es creu que podrien intervenir-hi diversos sistemes, tant al nivell renal com plasmàtic.

Angiotensina I

És un decapeptid que s'obté a la circulació sanguínia de la hidròlisi per la renina del tetradecapeptid, derivat de l'angiotensinogen.

L'existència d'un paper fisiològic intrarenal de l'angiotensina és difícil d'acceptar, bé que se li atribueix el canvi del flux renal de l'escorça a les zones internes.

Com a funcions extrarenals presenta l'estimulació de la secreció de les catecolamines per la medul·la adrenal i altra estimulant el Sistema nerviós Central.

La potència de la seva acció en aquestes dues funcions sembla ésser equiparada a la de l'angiotensina II.

Angiotensina II

L'angiotensina I és hidrolitzada per l'enzim convertidor per a donar un octapeptid anomenat angiotensina II; aquest pas es duu a terme quasi en la seva totalitat en la circulació pulmonar, on es troba l'enzim de conversió.

L'angiotensina II es presenta com el vasopressor natural més potent que s'ha trobat; per tant la seva funció principal en la circulació és la de vasoconstricció.

En el sistema nerviós simpàtic desenvolupa una acció estimuladora sobre la medul·la adrenal, ganglis simpàtics i neurones vasomotores. L'angiotensina II també s'encarrega de mantenir la funció cardíoc-vascular.

Una de les funcions més importants efectuades per l'angiotensina II a l'eix renina-aldosterona és l'estimulació selectiva al nivell de l'escorça suprarenal de l'aldosterona, actuant així indirectament sobre el ronyó.

Al nivell renal, l'angiotensina II inhibeix la secreció de renina, actuant com a «feed-back» negatiu sobre el sistema renina-angiotensina. Una altra acció a nivell renal es la vasoconstricció en els vasos aferents, modificant la funció tubular.

Angiotensina III

Es tracta d'un heptapeptid produït per una aminopeptidasa a partir de l'angiotensina II.

Aquest heptapeptid té una acció estimuladora de la secreció d'aldosterona, que influeix així en la retenció de sodi. Un altra funció és l'estimulació de l'esteroidogènesi.

Escorça adrenal en relació amb la hipertensió

Aldosterona

Histològicament l'escorça adrenal està dividida en tres zones, la glomerulosa, la fasciculada i la reticular. Pel contrari des del punt de vista funcional està dividida en

dues parts, una porció externa que secreta mineralocorticoïdes i una interna que secreta glucocorticoïdes i hormones sexuals.

La zona glomerulosa té els enzims necessaris per a sintetitzar aldosterona a partir de corticosterona. Les zones reticular i fasciculada contenen 17beta-hidroxilasa, un enzim que és necessari per a la producció de cortisol; en canvi no tenen els enzims necessaris per a produir aldosterona.

Així doncs, l'aldosterona està produïda exclusivament per la zona glomerulosa.

L'aldosterona és una hormona de tipus esteroide que deriva del colesterol.

1. *Control de la secreció d'aldosterona*

La secreció d'aldosterona està controlada essencialment per tres factors, el sistema renina-angiotensina, l'ACTH i les concentracions plasmàtiques de sodi i potassi.

El sistema renina-angiotensina a l'home apareix com el regulador primari de la síntesi d'aldosterona.

L'angiotensina II actua directament sobre la zona glomerulosa de l'escorça adrenal, on augmenta la conversió de colesterol a pregnenolona. Durant una estimulació crònica (deficiència de sodi), l'angiotensina II també pot incrementar el pas de corticosterona a aldosterona.

L'augment de secreció d'aldosterona produïda per deficiència de sodi, hemorràgia i una varietat d'altres estímuls està influït pel sistema renina-angiotensina.

Encara que la zona glomerulosa de l'escorça adrenal no sembli ésser molt sensible a l'ACTH està demostrat que aquesta hormona té un paper important en la regulació a curt termini de la secreció de l'aldosterona, estimulant el pas de colesterol a pregnenolona.

El potassi té un paper molt important en la regulació de la secreció d'aldosterona, com ho demostra el fet que l'escorça adrenal és molt sensible a petits canvis en la concentració plasmàtica de potassi. Un increment en la concentració plasmàtica d'aquest ió repercuteix en una elevació d'aldosterona.

El potassi actua ràpidament estimulant el pas de colesterol a pregnenolona i estimulant també altres passos inclosos els de 17 betahidroxilació.

La concentració plasmàtica de sodi no juga un paper tan important com el del potassi, perquè són necessaris grans canvis en la concentració de sodi per a alterar la secreció d'aldosterona.

Encara que l'aldosterona sigui en els humans el més potent mineralocorticoide, no és l'única hormona secretada per l'escorça adrenal que regula els electròlits i l'aigua, presentades per la 11-deoxicorticosterona (DOC), corticosterona i els derivats 18-hidroxi de les hormones anteriors. L'efecte dels mineralocorticoïdes és retenció de sodi i per tant la inhibició del sistema renina aldosterona.

Existeixen malalts hipertensos que presenten nivells plasmàtics reduïts de renina i d'aldosterona, perquè la seva hipertensió és deguda a un augment en la síntesi d'aquests altres mineralocorticoïdes. La prova d'això és que aquests malalts presenten una hiperplàsia adrenal i milloren en la seva malaltia quan es resol aquest problema.

Regulació de l'eix renina-angiotensina-aldosterona en la hipertensió

El sistema hormonal més estudiat en la hipertensió és l'eix renina-angiotensina-aldosterona; això sembla lògic perquè aquest sistema modula l'homeòstasi de la

tensió arterial i l'activitat vasoconstrictora. Per tant una irregularitat en la resposta o el nivell d'activació d'aquest sistema pot produir una elevació de la pressió arterial secundària a un canvi dels factors de volum plasmàtic i vasoconstricció.

Actualment s'han descrit quatre trastorns importants de l'eix renina-angiotensina-aldosterona en malalts hipertensos:

1. Un substancial percentatge de malalts hipertensos, quan se'ls estimula de forma aguda l'eix renina-angiotensina-aldosterona, presenten una resposta anormal de la renina.

2. Sota condicions de restricció de sodi, una tercera part dels malalts que tenen hipertensió essencial amb valors normals de renina, presenten, després d'un estimul agut, una dissociació entre la quantitat de resposta del sistema renina-angiotensina i la secreció d'aldosterona.

Això podria indicar una disminució de la sensibilitat adrenal a l'angiotensina II en aquests malalts.

3. Malalts hipertensos sotmesos a una sobrecàrrega màxima de sodi semblen presentar un increment en la resposta adrenal a l'angiotensina II. Això pot ésser cert en malalts amb una hipertensió essencial baixa en renina, que per un altra banda tenen un nivell d'aldosterona plasmàtica normal. Els resultats d'aquests estudis suggereixen un canvi en l'afinitat dels receptors d'angiotensina II en cèl·lules glomeruloses. Aquest canvi d'afinitat i el desequilibri en la resposta relativa a l'angiotensina II podria estar relacionada amb l'increment de la pressió arterial.

4. Finalment, una majoria de malalts amb hipertensió essencial tenen retardada la supressió de l'eix renina-angiotensina després d'una administració crònica o aguda de NaCl. Això podria significar una alteració en el mecanisme sensor del sodi, possiblement en la màcula densa, d'alguns malalts amb hipertensió essencial amb renina normal.

Com veiem, la hipertensió essencial no aconsegueix un model homogeni i, per tant, pot ésser definida com un desordre amb etiologies múltiples.

1. Medicaments inhibidors del sistema

Normalment s'utilitzen tres classes de compostos per a la inhibició d'aquest sistema: inhibidors de la renina, bloquejants de l'enzim de conversió i antagonistes de l'angiotensina II.

Tots tenen un efecte vasodilatador i inhibidor de la producció d'aldosterona en aquells malalts en què la producció d'aldosterona i el to vascular perifèric depenen d'una circulació incrementada d'angiotensina II.

Els bloquejadors de l'enzim de conversió i els antagonistes de l'angiotensina II produeixen un descens de la tensió arterial més important en els malalts sotmesos a una dieta hiposòdica que presentaven nivells elevats de renina i en els quals el manteniment de la pressió és altament dependent dels nivells d'angiotensina II. Un altra medicació alternativa pot ésser l'aplicació de fàrmacs que disminueixen la renina mitjançant un mecanisme independent; com per exemple el propranolol. El propranolol és un beta-bloquejador adrenèrgic específic que actua combinant una sèrie de factors, com el descens del ritme cardíac, acció sobre el sistema nerviós central i supressió de la renina per un mecanisme d'interferència en el sistema d'alliberament adrenèrgic. La utilització de propranolol junt amb vasodilatadors és indicada per a preveure una activació del ritme cardíac i una elevació de la renina.

No tots els inhibidors que han estat aïllats de la renina com antihipertensius són utilitzats com a medicaments, perquè han d'avaluar-se encara els seus efectes.

Els estudis realitzats amb inhibidors de l'enzim de conversió Captopril i Enalapril, mostren la seva utilitat al diagnòstic i tractament de formes d'hipertensió de l'angiotensina dependents. Els antagonistes específics de l'angiotensina II, com la saralasi-na, han estat utilitzats per a l'estudi del sistema renina-angiotensina en la regulació cardíoc-vascular normal i en la patogènesi de la hipertensió.

Aquest compost és un pèptid anàleg a l'angiotensina II amb canvis en alguns aminoàcids de manera que es lliga als receptors de l'angiotensina II, però no els activa.

La seva administració a animals d'experimentació preveu la inducció d'hipertensió en aquests, produïda per constricció de l'artèria renal, cosa que suggereix que l'angiotensina II és responsable de la iniciació de la hipertensió renovascular.