

Regulación Hormonal Intrarrenal en la Enfermedad Renal Crónica: Una Nueva Visión para Enfrentar su Tratamiento y Prevención

Intrarrenal Hormonal Regulation in Chronic Kidney Disease: A New Vision to Face its Treatment and Prevention

Stefanny M. Figueroa^{a, b}, Cristián A. Amador^b

Resumen

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un problema de salud mundial, de prevalencia creciente y de difícil diagnóstico. Esto ha llevado a que distintas iniciativas en investigación hayan surgido con la finalidad de estudiar sus causas y consecuencias. En este sentido, los modelos experimentales *in vivo* de la ERC han permitido caracterizar su fisiopatología, la cual transcurre desde procesos inflamatorios tempranos con alteraciones hemodinámicas, hasta un deterioro evidente de la función renal que se acompaña de un remodelamiento del tejido renal. Por su parte, se ha descrito que el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS) corresponde al principal sistema hormonal encargado del control de la presión arterial, así como de las regulaciones hemodinámicas. Más aún, distintos estudios experimentales de la última década sugieren que la activación del RAAS estaría involucrado en procesos inflamatorios y de respuesta inmune que conllevan al daño renal. Si bien los componentes del RAAS se han descrito tradicionalmente a nivel sistémico, estudios recientes han revelado su expresión a nivel intrarrenal, en donde su regulación ocurriría de manera diferencial respecto del RAAS sistémico. Distintas investigaciones realizadas —entre ellas la de

Abstract

Chronic Kidney Disease (CKD) is a worldwide health problem with an increasing prevalence and difficulty to diagnose. This has led to different research initiatives with objectives to study its causes and consequences. In this sense, *in vivo* experimental models have allowed us to characterize its physiopathology. This evolves from early inflammatory processes with hemodynamic alterations to an evident deterioration of renal function that is accompanied by the remodeling of the renal tissue. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) has been described as the main hormonal system responsible for blood pressure control as well as hemodynamics variations. Moreover, the experimental studies in the last decade suggest that RAAS activation promotes inflammatory processes and immune responses that lead to renal damage. While RAAS components have traditionally been described at the systemic level, recent studies have revealed their expression at the intrarenal level, where their regulation would occur differently to the systemic RAAS. Various studies, including our own from Chile, have shown that an increased activation of the intrarenal Renin-Angiotensin System (iRAS) would favor the CKD progression. Thus, related studies with iRAS regulation

^a Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Instituto de Química, Laboratorio de Química Biológica, grupo de Fisiología Renal, Brasil No. 2950, C. P. 2340025, Región de Valparaíso, Chile.

^b Universidad Autónoma de Chile, Instituto de Ciencias Biomédicas, Laboratorio de Fisiopatología Renal, El Llano Subercaseaux, No. 2801, C. P. 8910060, Región Metropolitana (RM), Chile.

Correspondencia: Cristián A. Amador
Universidad Autónoma de Chile
Correo electrónico: cristian.amador@uautonoma.cl

nuestro grupo en Chile— han evidenciado que una activación aumentada del Sistema Renina-Angiotensina intrarrenal (RASi) favorecería la progresión de la ERC. De esta forma, los estudios relacionados con la regulación del RASi en etapas tempranas de la ERC otorgarán nuevas oportunidades para mejorar nuestra visión de su tratamiento y prevención.

Palabras clave: nefrología, enfermedad renal crónica, Sistema Renina-Angiotensina intrarrenal, inflamación renal.

Introducción

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un problema de salud pública global que multiplica el riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus¹, cuyas prevalencias en México superan los 22.4 y 6.4 millones de personas, respectivamente^{2,3}. Este escenario es aún más dramático considerando las proyecciones realizadas por el Consejo Nacional de Población (CONAPO) para el año 2025, las cuales indican que el porcentaje de cambio de la tasa de mortalidad en pacientes en estados avanzados de ERC aumentarán en el orden del 141.6% y del 60.1%, para los grupos con mayores y menores carencias dentro de la población, respectivamente⁴.

Características y Categorías de la ERC

La ERC se caracteriza por un decaimiento de la velocidad de filtración glomerular observada como un aumento de la creatinina sérica por más de tres meses, lo cual se acompaña generalmente de anomalías estructurales y de un aumento de proteínas en la orina⁵. Al disminuir el riñón su capacidad de filtrar distintos componentes de la sangre, se producen distintas alteraciones entre las que destacan: acumulación de desechos metabólicos, desbalance en el control de la presión arterial, anemia y debilitamiento óseo⁶. Sin embargo, estas alteraciones no son manifiestas hasta que el paciente ya ha perdido una gran parte de su función renal. Es por ese motivo que

at early stages of CKD will provide new opportunities to improve our vision on both treatment and prevention.

Keywords: nephrology, chronic kidney disease, intrarenal Renin Angiotensin System, renal inflammation.

la ERC se reconoce como una enfermedad silenciosa de difícil diagnóstico.

La ERC se clasifica en 5 etapas, las más avanzadas precisan de tratamientos de reemplazo renal, como la diálisis y el trasplante. A pesar de que en la actualidad diversos tratamientos han sido desarrollados con la finalidad de prevenir la ERC, ninguna terapia ha demostrado mejoras significativas de la función renal ni ha logrado impedir la progresión de la enfermedad.

Importancia del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona en la Progresión de la ERC

El Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS) corresponde al principal sistema hormonal encargado de regular la presión arterial, el balance de agua, y la concentración de sodio corporal. Tal como se presenta en la Figura 1, la cascada de activación del RAAS, producto de los estímulos señalados en el recuadro, comienza con el clivaje del Angiotensinógeno (AGT) secretado desde el hígado, el cual es catalizado por la enzima Renina para producir Angiotensina I (Ang I). Luego, la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) presente en los pulmones permite la producción de Angiotensina II (Ang II), la cual genera la síntesis y liberación de Aldosterona desde la glándula suprarrenal. En conjunto, la activación sistémica de este eje favorece la retención de sodio (Na⁺) y agua, lo que se traduce en un aumento final de la presión arterial.

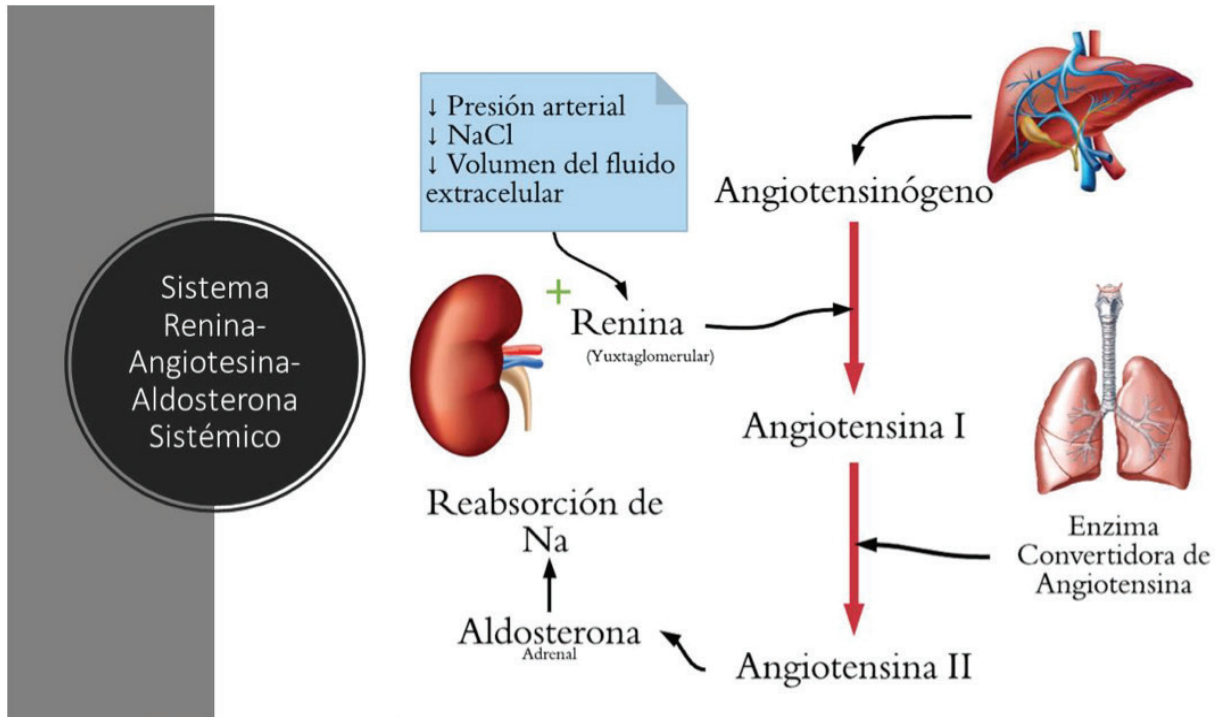


Figura 1. Activación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS) sistémico en el control de la presión arterial, el balance de sodio (Na) y del volumen circulante.

Fuente: Elaboración propia.

Diversos estudios han demostrado que la activación crónica del RAAS no sólo es clave en la generación y progresión de hipertensión arterial, sino que también lo es para la ERC⁷. Más aún, un estudio colaborativo de nuestro grupo determinó que la activación del RAAS en animales de experimentación induce procesos inflamatorios específicos que afectan la estructura renal y que son característicos de la ERC⁸. De esta forma, una gran parte de los tratamientos farmacológicos que reciben actualmente los pacientes con ERC se basa en el bloqueo del RAAS en alguno de los puntos anteriormente descritos.

Sistema Renina-Angiotensina a nivel Intrarenal

Con el correr del tiempo, y ya hace más de veinte años, se identificó que los componen-

tes del RAAS no sólo se producían de manera sistémica sino que también eran capaces de generarse en distintos segmentos de la nefrona⁹, la principal unidad funcional del riñón. De esta forma, se logró diferenciar el RAAS clásico o sistémico de un nuevo sistema llamado "Sistema Renina-Angiotensina intrarenal (RASi)" (RASi, Figura 2), cuyas funciones se fueron describiendo y caracterizando de manera específica¹⁰. Por ejemplo, se supo que la Renina es almacenada en células de la nefrona y que puede ser liberada tras la estimulación hormonal o neuronal¹⁰. Dicha liberación es regulada por el contenido de sodio, el volumen circulante y la presión arterial. Por su parte, la producción intrarenal de AGT y ECA contribuyen en la formación de Ang II, la cual regula el flujo sanguíneo y la reabsorción de sodio directamente en la nefrona, vía su receptor de Angiotensina II de tipo 1 (AT1R). De esta forma, el RASi posee todos los componentes necesarios para la

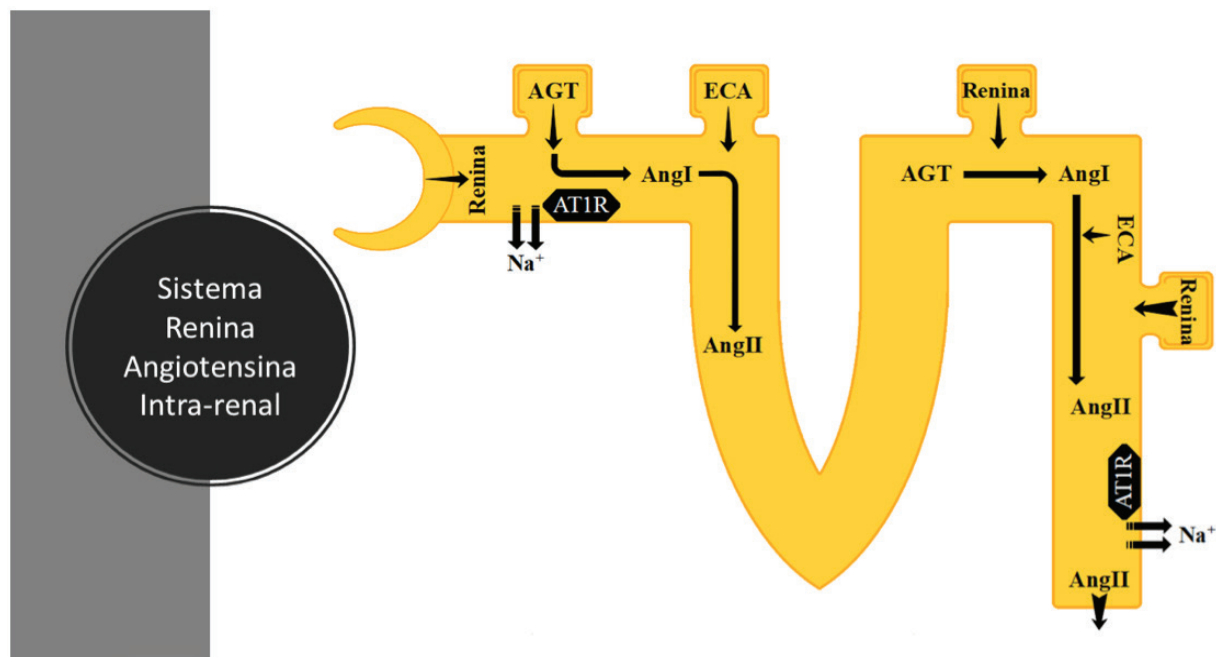


Figura 2. Sistema Renina-Angiotensina intrarrenal (RASi). AGT: Angiotensinógeno, AngI: Angiotensina I, AngII: Angiotensina II, ECA: Enzima Convertidora de Angiotensina, Na⁺: Sodio, AT1R: Receptor de Angiotensina II de tipo 1.

Fuente: Elaboración propia.

producción final de Ang II, la cual funcionaría directamente sobre células del túbulo renal y de manera independiente del contexto sistémico.

Relación entre el RASi, la ERC y sus Principales Factores de Riesgo

En el año 2007, un estudio realizado en Japón demostró que la concentración de AGT en orina de pacientes que padecían ERC era inversamente proporcional a su función renal, lo cual correlacionó con los niveles de Ang II¹¹. Interesantemente, estos cambios fueron independiente de la activación del RAAS sistémico, lo cual proporcionó información valiosa del estado del RASi durante la ERC¹². En el último año, estudios realizados en nuestro laboratorio indican de que la obstrucción ureteral unilateral, un modelo de ERC en animales de experimentación, es capaz de incrementar los niveles de Renina a nivel renal luego de siete días. Estos resul-

tados apoyan lo demostrado por el grupo japonés anteriormente, y permiten proponer la hipótesis de que una disminución del flujo plasmático renal (por ejemplo, en situaciones de obstrucción ureteral o isquemia renal), induciría una activación del RASi, la cual es concomitante con los procesos inflamatorios iniciales de la ERC.

En el caso de la hipertensión arterial, se ha demostrado un aumento en la formación intra-renal de AGT y Ang II, lo que sugiere una activación local del RASi¹³. Estos cambios fueron independientes de los niveles de Ang II plasmático, reafirmando así la importancia del estudio de los componentes del RASi dada su independencia en la regulación del eje sistémico¹³. Por su parte, se ha observado en nefropatía diabética una correlación entre los niveles de Ang II y la presencia de proteinuria e inflamación de células tubulares de la nefrona, esta última, como parte de las características propias de la progresión de la ERC.

Finalmente, estudios en modelos de diabetes experimental indicaron que el RASi se encuentra activado a pesar de existir una supresión del RAAS sistémico, existiendo un incremento en los contenidos renales de Renina, además de un aumento en la actividad de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) y una elevación en los niveles intrarrenales de Ang II¹³.

Conclusiones

Dado que la activación del RASi favorecería la progresión de la ERC, se aborda el tema para saber si existe una regulación del RASi durante las etapas iniciales de la ERC. Los resultados sugieren que sí existe una activación del RASi de manera diferencial en corteza y médula renal, la cual coincide con una alteración de la estructura epitelial renal y con una mayor presencia de eventos inflamatorios. Todo esto sugiere que el RASi podría jugar un rol relevante en las fases tempranas de una ERC.

Con base en lo planteado anteriormente, y considerando que la nefrona contiene todos los elementos necesarios para generar los componentes del RASi, es que se propone un nuevo enfoque para el estudio de la ERC. De esta forma, nuevas aproximaciones experimentales relacionadas con el bloqueo farmacológico del RASi en pacientes o modelos *in vivo* de ERC permitirían no sólo aproximarnos más a su origen y progresión, sino que nos proporcionarían nuevas herramientas para dar una nueva mirada de su prevención, diagnóstico y tratamiento.

Referencias

- [1] Wühl E, Schaefer F. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23(5): 705-716.
- [2] Méndez-Durán A, Méndez-Bueno FJ, Tapia-Yáñez T, Montes A, Aguilar-Sánchez L. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Diálisis y Trasplante.* 2010; 31(1): 7-11.
- [3] Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición [en línea] 2017 [fecha de acceso 11 de octubre de 2017]. URL disponible en: http://ensanut.insp.mx/doctos/FactSheet_ResultadosNacionales14Nov.pdf
- [4] Franco-Marina F, Tirado-Gómez L, Venado-Estrada A. Una estimación indirecta de las desigualdades actuales y futuras en la frecuencia de la enfermedad renal crónica terminal en México. *Salud Pública de México [en línea]* 2011 [fecha de acceso 18 de mayo de 2018], 53. URL disponible en: <http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/5075/10053>
- [5] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements.* 2013; 3(1): viii.
- [6] Jim B. About Chronic Kidney Disease. The National Kidney Foundation [en línea] 2017 [fecha de acceso 26 de abril de 2017]. URL disponible en: <https://www.kidney.org/atoz/content/about-chronic-kidney-disease>
- [7] Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005; 68: S57-S65.
- [8] Amador C, Barrientos V, Peña J, Herrada A, González M, Valdés S, Carrasco L, Alzamora R, Figueroa F, Kalergis A, Michea L. Spironolactone Decreases DOCA-Salt-Induced Organ Damage by Blocking the Activation of T Helper 17 and the Downregulation of Regulatory T Lymphocytes. *Hypertension.* 2014; 63(4): 797-803.
- [9] Siragy H, Carey R. Role of the Intrarenal Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 2010; 31(6): 541-550.
- [10] Velez JC. The importance of the intrarenal renin-angiotensin system. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2009; 5(2): 89-100.
- [11] Yamamoto T, Nakagawa T, Suzuki H, Ohashi N, Fukasawa H, Fujigaki Y, Kato A, Nakamura Y, Suzuki

F, Hishida A. Urinary Angiotensinogen as a Marker of Intrarenal Angiotensin II Activity Associated with Deterioration of Renal Function in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(5): 1558-1565.

Physiology to the Pathobiology of Hypertension and Kidney Disease. *Pharmacol Rev.* 2007; 59: 251-287.

[12] Kobori H, Ohashi N, Katsurada A, Miyata K, Satou R, Saito T, Yamamoto T. Urinary angiotensinogen as a potential biomarker of severity of chronic kidney diseases. *J Am Soc Hypertens.* 2008; 2: 349-354.

[13] Kobori H, Nangaku M, Navar G, Nishiyama A. The Intrarenal Renin-Angiotensin System: From

Recibido: 6 de junio de 2018

Corregido: 26 de septiembre de 2018

Aceptado: 8 de octubre de 2018

Conflicto de interés: No existe conflicto de interés