



Interrelaciones entre angiotensina II, catecolaminas, tromboxano A₂ y endotelina-1 en la regulación de la resistencia renal en ratas hipertensas

E. Cediel, S. Vázquez-Pérez, N. de las Heras, D. Sanz-Rosa, V. Cachofeiro y V. Lahera

Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

INTRODUCCIÓN

La angiotensina II juega un papel clave en la regulación de la hemodinámica y de la función excretora renal. Estos efectos dependen de la acción vasoconstrictora de la angiotensina II en las arteriolas pre- y post-glomerulares que están mediados principalmente por la activación de los receptores tipo 1 (AT₁). Dichos efectos constrictores parecen ser particularmente importantes en la hipertensión, bien debido a un aumento de los receptores AT₁ en la arteriola eferente y/o a una reducción de la disponibilidad de óxido nítrico (NO).

Además de la angiotensina II el sistema nervioso simpático y las catecolaminas circulantes, así como factores endoteliales como el tromboxano A₂ y la endotelina-1 participan también en la regulación de la función renal, y especialmente en la regulación de las resistencias renovasculares. Diversos estudios demuestran la existencia de interrelaciones entre angiotensina II, sistema nervioso simpático, catecolaminas, tromboxano A₂ y endotelina-1 a nivel sistémico y también a nivel renal, lo que podría ser importante en la regulación de la hemodinámica renal.

Las acciones clásicas de la angiotensina II (vasoconstricción, retención de sodio, etc.) están mediadas por los receptores AT₁; dichas acciones pueden ser bloqueadas por los antagonistas de los receptores AT₁. Las consecuencias del bloqueo de los receptores AT₁ no sólo implican la reducción de las acciones de la angiotensina II sino otros mecanismos relacionados con estos como la producción de aniones superóxido o de otros factores constrictores la ET, el TXA₂ y el SNS.

OBJETIVO

1. Objetivo general: investigar las interrelaciones entre la angiotensina II y las catecolaminas, el tromboxano A₂ y la endotelina-1 y su posible papel en la

regulación de la resistencia vascular renal en ratas normotensas y espontáneamente hipertensas.

2. Investigar la posible mediación de las catecolaminas, el tromboxano A₂ y la endotelina-1 en la respuesta vasoconstrictora renal a la angiotensina II mediante el uso de inhibidores específicos (prazosin, ifetroban y PD145, respectivamente).

3. Evaluar las consecuencias del antagonismo del receptor AT₁ con irbesartan en la respuesta vasoconstrictora renal a catecolaminas, tromboxano A₂ y endotelina-1.

MÉTODOS

Se utilizaron ratas macho espontáneamente hipertensas (SHR) y sus controles, normotensos (WKY), de 20 semanas de edad. El riñón una vez aislado del animal, se coloca en un baño de órganos, se perfunde a través de la arteria renal con una solución fisiológica de Krebs a 37° C oxigenada con un flujo continuo (4 ml/min) y se conecta a un transductor de presión. Los cambios en la presión de perfusión en respuesta a los diversos agentes se utilizan para evaluar la vasoconstricción renal. Se determinan las siguientes respuestas:

1. Presión de perfusión basal renal.
2. KCl (6x10⁻⁵ moles).
3. Respuesta a angiotensina II (10⁻⁸ -10⁻⁵ mol/l), endotelina (10⁻⁶ -2,5 x 10⁻⁶ -5 x 10⁻⁶ mol/l), análogo del tromboxano A₂, U46619 (10⁻⁵ -10⁻³ mol/l) y fenilefrina (10⁻⁵-10⁻³ mol/l). La respuesta obtenida por los agentes vasoconstrictores era expresada como porcentaje respecto de la contracción a KCl.
4. La contracción a dichos vasoconstrictores en presencia en el medio de perfusión del antagonistas de los receptores AT₁, irbesartan (10⁻⁴ mol/l).
5. Respuesta a angiotensina II en presencia de prazosin (antagonista α₁-adrenérgico: 10⁻⁹-10⁻⁷-10⁻⁵ mol/l), ifetroban (antagonista TXA₂: 10⁻⁸-10⁻⁶-10⁻⁴ mol/l) y PD145 (antagonista ET-1: 10⁻⁸-10⁻⁶-10⁻⁴ mol/l).

RESULTADOS

La presión de perfusión basal renal fue similar en las ratas normotensas e espontáneamente hipertensas (WKY: $85,4 \pm 5,7$; SHR: $89,3 \pm 5,8$).

La contracción a la angiotensina II y a la endotelina-1 fue mayor ($p < 0,05$) en WKY que en SHR. Sin embargo la respuesta a fenilefrina fue significativamente mayor ($p < 0,05$) en SHR que en WKY. La respuesta inducida por el análogo del tromboxano A_2 , el U46619, fue similar en ratas normotensas e hipertensas.

En presencia del antagonista de los receptores AT_1 , irbesartan, disminuyó ($p < 0,05$) significativamente la respuesta a fenilefrina en las SHR pero no en las WKY. La respuesta a U46619 en presencia de irbesartan, también disminuyó ($p < 0,05$) en ambos grupos. Sin embargo irbesartan redujo ($p < 0,05$) la respuesta a

endotelina-1 en WKY pero no en SHR.

La presencia de prazosin, ifetroban y PD145 redujo la respuesta a angiotensina II tanto en WKY como en SHR. Dicha reducción fue menos marcada en SHR en presencia de ifetroban y PD145.

CONCLUSIONES

Tromboxano A_2 , endotelina-1 y las catecolaminas median la vasoconstricción renal a angiotensina II de forma similar en WKY. Sin embargo la mediación de catecolaminas es más alta que la de tromboxano A_2 y endotelina-1 en SHR. Asimismo la angiotensina II también media la vasoconstricción renal inducida por tromboxano A_2 , endotelina-1 y las catecolaminas aunque de una manera diferenciada en ratas normotensas e hipertensas.