

Importancia de la COX-2 en la regulación de la función hemodinámica y excretora renal

M. T. Llinás Mas, F. Rodríguez Mulero, F. Roig Angosto y F. J. Salazar Aparicio

Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia

Introducción

La importancia de las prostaglandinas (PG) en el control de la función hemodinámica y excretora renal y en la regulación de la secreción de renina es bien conocida desde hace muchos años. Una enzima clave para su síntesis es la ciclooxigenasa (COX) de la cual se ha descrito la existencia de dos isoformas (COX-1 y COX-2) que presentan un alto grado de homología en su secuencia de aminoácidos¹. La COX es una hemoproteína bifuncional que, en primer lugar y mediante su actividad COX, sintetiza PGG₂ a partir de ácido araquidónico. A continuación, a través de su actividad peroxidasa, convierte la PGG₂ en PGH₂ y ésta a su vez es transformada por diversas enzimas en diferentes PG y tromboxanos². Hasta hace relativamente poco tiempo, la COX-1 era considerada como la única isoforma implicada en la regulación de funciones fisiológicas básicas. A nivel renal, la COX-1 se expresa de forma constitutiva en arteriolas, células epiteliales de la cápsula de Bowman, túbulos colectores, células intersticiales medulares y células mesangiales^{3,4}. Otras estructuras renales, como la mácula densa y el asa ascendente de Henle, no muestran inmunorreactividad para COX-1³. Los niveles de COX-1 no son afectados por mitógenos, citocinas o glucocorticoides⁵. Por su parte, la COX-2 ha sido considerada durante tiempo como una isoforma cuya expresión sólo se induciría por diversos mediadores de inflamación y factores de crecimiento. Sin embargo, recientemente se ha observado que la COX-2 también se expresa de forma constitutiva en vasculatura renal y en diversos segmentos de la nefrona, lo cual sugiere que los metabolitos derivados de esta isoforma pueden intervenir en el control fisiológico de la función renal. La hipótesis anterior está apoyada por el hecho de que estos metabolitos son catabolizados rápidamente y, por tanto, sólo ejercen sus acciones en lugares próximos a su síntesis. Al igual que ocurre con otros mecanismos de regulación, los niveles de expresión constitutiva de COX-2 no son estables. Harris et al⁶ observaron que la expresión cortical de COX-2 aumenta de forma significativa en situaciones en las que el sistema renina-angioten-

sina está activado, tales como la restricción crónica de sal en la dieta o la hipertensión renovascular. Otra situación en la que está aumentada la actividad del sistema renina-angiotensina, y la COX-2 parece tener una gran importancia, es durante el desarrollo renal posterior al nacimiento. Se ha observado que la pérdida del gen para COX-2 da lugar a nefropatía después de las tres y seis semanas del nacimiento⁷. Todas estas evidencias experimentales sugieren que la importancia de la COX-2 en la regulación de la función renal puede ser mayor cuando existe una activación del sistema renina-angiotensina.

Aunque existen algunos resultados contradictorios, se ha encontrado ARNm para COX-2 en glomérulos y en vasa recta de riñón humano, a niveles similares a los de COX-1⁸. También se ha detectado expresión constitutiva de COX-2 en asa ascendente de Henle⁹, túbulo distal y mácula densa^{6,10}, y en células intersticiales medulares¹¹. La presencia de un *pool* constitutivo de COX-2 que puede estar implicado en la secreción basal de PG en túbulos renales se ha sugerido en estudios que demuestran que la presencia de esta enzima en el asa ascendente de Henle no se modifica por tratamiento con dexametasona⁹. A pesar de todos estos estudios, no se conoce con precisión cuál es la importancia de los metabolitos derivados de COX-2 en la regulación crónica de la función renal.

Buena parte de los trabajos de investigación que han analizado la participación de las PG en la regulación de la función renal han utilizado un conjunto de sustancias que inhiben la COX. Estas sustancias son un grupo heterogéneo de compuestos que se caracterizan por sus acciones analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias, y que son conocidas genéricamente como antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Actualmente se cree que todos los AINE clásicos actúan inicialmente inhibiendo ambas isoformas de la COX¹², y a través de este mecanismo bloquean tanto la hiperproducción patológica de PG responsables del proceso inflamatorio como la secreción basal de prostanoides relacionados con procesos fisiológicos¹³. A este segundo efecto parece ser debida la conocida toxicidad gástrica y renal de los AINE clásicos. A nivel renal pueden provocar

glomerulopatías y nefritis intersticial, así como alteraciones reversibles del flujo sanguíneo renal y de la función tubular¹⁴. Estos efectos renales son más patentes en aquellas situaciones clínicas que cursan con disminuciones del volumen intravascular y de la presión de perfusión renal¹⁵. La aparición de nuevos AINE que se caracterizan por su selectividad sobre COX-2 ha planteado nuevos interrogantes sobre si estos fármacos inducen los mismos efectos indeseables a nivel renal que los inhibidores clásicos. Teniendo en cuenta que la COX-2 se expresa de forma constitutiva en corteza y médula renal, y que esta expresión aumenta en determinadas situaciones, es probable que la administración prolongada de inhibidores selectivos de la COX-2 provoque alteraciones de la función hemodinámica y excretora renal. No obstante, este hecho está por demostrar porque ningún estudio ha analizado los efectos renales de la administración prolongada de inhibidores de COX-2, ni en condiciones basales ni en situaciones en las que está aumentada la expresión de esta isoforma.

A continuación se describen las evidencias experimentales que sugieren que los metabolitos derivados de la COX-2 intervienen en la regulación aguda de la hemodinámica renal y de su capacidad excretora y también en la regulación de la secreción de renina.

COX-2 y hemodinámica renal

Es bien conocido que la importancia de las PG en la regulación de la hemodinámica renal es directamente proporcional al nivel de hormonas vasoconstrictoras. Lo anterior está apoyado por el hecho de que la inhibición de ambas isoformas de COX tiene un mayor efecto sobre la hemodinámica renal cuando están aumentados los niveles de angiotensina II o está aumentada la actividad simpática renal¹⁶. Los metabolitos derivados de la COX-2 también parecen tener una mayor importancia en la regulación de la hemodinámica renal en situaciones en las que están incrementados los niveles de vasoconstrictores intrarrenales. Recientemente ha sido demostrado por Rodríguez et al¹⁷ que la administración aguda de un inhibidor selectivo de COX-2 provoca un aumento significativo de resistencia vascular renal en perros alimentados con una dieta pobre en sodio, y no provoca variaciones de flujo sanguíneo renal cuando la ingesta de sodio es normal. Esta respuesta vascular a la inhibición de COX-2 está de acuerdo con los resultados que muestran una baja expresión de esta isoforma a nivel vascular cortical en condiciones normales, y una expresión elevada de COX-2 cuando se toma una dieta pobre en sodio⁶. Tomados en conjunto, los resultados disponibles sugieren que la COX-1 es más importante que la COX-2 en la producción vascu-

lar renal de PG cuando la dieta es normal en sodio. Se ha demostrado que la COX-1 se expresa de forma abundante en la vasculatura cortical renal en condiciones normales³.

La importancia de los metabolitos derivados de COX-2 en la modulación de los efectos hemodinámicos renales inducidos por vasoconstrictores, también ha sido demostrada en respuesta a aumentos de norepinefrina. En otro estudio realizado en perros anestesiados, Rodríguez et al¹⁸ observaron que los efectos de norepinefrina sobre la vasculatura renal se potencian de forma significativa cuando está inhibida la COX-2. Los resultados anteriormente mencionados deben ser corroborados en estudios posteriores, pero pueden tener importantes implicaciones, ya que sugieren que la administración aguda de inhibidores selectivos de COX-2 (para el tratamiento de procesos inflamatorios) puede provocar una vasoconstricción renal en pacientes que tomen una dieta pobre en sodio durante períodos prolongados y en aquellos pacientes que tienen aumentada la actividad simpática renal.

Las PG producidas como consecuencia de la activación de la COX-2 no sólo modulan los efectos de diversos vasoconstrictores sobre la vasculatura renal, sino que también median el descenso de resistencia vascular inducido por vasodilatadores. Lo anterior se ha demostrado en estudios en los que se ha observado que la vasodilatación renal inducida por bradiquinina se reduce de forma significativa cuando la COX-2 está inhibida¹⁹.

COX-2 y capacidad excretora renal

La participación de los derivados de COX-2 en la regulación de la capacidad excretora renal también ha sido sugerida en función de los resultados obtenidos por varios grupos. Como anteriormente se ha expuesto, la COX-2 se expresa de forma constitutiva en varios segmentos de la nefrona. En un órgano estructuralmente muy complejo como el riñón, con diversos tipos celulares altamente especializados en morfología y función, la localización celular de la COX puede ser indicativa de un posible papel fisiológico de las PG derivadas de cada isoforma, ya que éstas ejercen sus efectos en lugares próximos a su síntesis. En general, los resultados existentes hasta ahora indican que las PG derivadas de la COX-2 intervienen menos en la regulación de la eliminación de sodio que las derivadas de la COX-1. No obstante, la administración aguda de un inhibidor de la COX-2 provoca un descenso de eliminación de sodio y agua en animales con dieta normal o baja en sodio¹⁷. La inhibición de la COX-2, sin embargo, no modifica la capacidad excretora renal cuando está aumentado el volumen extracelular¹⁹ o en situaciones en las que está aumentado el flujo sanguíneo renal²⁰.

El hecho de que la COX-2 se exprese de forma constitutiva en asa ascendente de Henle y túbulo distal^{6,9,10}, y que las PG actúen inhibiendo la reabsorción de sodio, apoya la idea de que los derivados de esta isoforma de COX intervienen en la regulación de la eliminación de sodio y agua mediante un efecto tubular directo. La participación de las PG derivadas de la COX-2 en la regulación de la reabsorción de sodio en el asa de Henle está apoyada por resultados, mostrando que la COX-1 no se expresa en el asa de Henle³, y aquellos que muestran que la inhibición de ambas isoformas de la COX provoca un aumento de reabsorción de sodio en este segmento tubular¹⁶. Por otra parte, se ha observado que la inhibición de la COX-2 provoca un aumento de reabsorción de sodio en el túbulo proximal¹⁷. El aumento de reabsorción de sodio como consecuencia de la inhibición de la COX-2 también puede ser debido a un efecto indirecto, provocando un descenso de presión hidrostática intersticial renal y un descenso de flujo sanguíneo medular. De hecho, varios estudios han demostrado que los vasa recta y las células intersticiales medulares expresan COX-2 de forma constitutiva^{8,11} y que el flujo sanguíneo medular es más sensible que el de la corteza renal a la inhibición de la COX¹⁶. Las PG producidas por las células intersticiales medulares pueden modificar la reabsorción de sodio y agua en las células epiteliales adyacentes del asa ascendente de Henle y túbulo colector¹⁶.

COX-2 y secreción de renina

Numerosas evidencias han indicado que las PG desempeñan un papel importante en la liberación de renina mediada por la mácula densa. Una de estas evidencias es que la inhibición de ambas isoformas de la COX bloquea la estimulación de la secreción de renina provocada por el descenso de la concentración de ClNa en la mácula densa²⁰. No obstante, el origen de estas PG era objeto de controversia debido a que la COX-1 no se expresa en mácula densa³. Actualmente se considera que las PG que intervienen en la liberación de renina parecen ser secundarias a la activación de la COX-2. Varios estudios han observado expresión e inmunoreactividad para COX-2, y un aumento de ARNm para esta enzima, en la mácula densa de animales sometidos a restricción crónica de sodio^{6,21}. Además se ha encontrado una correlación positiva entre expresión de COX-2 y secreción de renina en un modelo de hipertensión renovascular²². Finalmente se ha observado que la administración prolongada de un inhibidor de COX-2 bloquea el aumento de secreción de renina en animales con hipertensión renovascular²² y en animales con dieta baja en sodio²³.

Bibliografía

1. Jbzeau JY, Terlain B, Abid A, Nédelec E, Netter P. Isoenzimas de la COX. Implicaciones de los hallazgos recientes en las consideraciones acerca de los antiinflamatorios no esteroideos. *Drugs* 1997; 53 (4):563-582.
2. Smith WL, Marnett LJ. Prostaglandin endoperoxide synthase: structure and catalysis. *Biochem Biophys Acta* 1991; 1.083:1-17.
3. Smith WL, Bell TG. Immunohistochemical localization of the prostaglandin-forming cyclooxygenase in renal cortex. *Am J Physiol* 1978; 235:F451-F457.
4. Jensen BL, Schmid C, Kurtz A. Prostaglandins stimulate renin secretion and renin mRNA in mouse renal juxtaglomerular cells. *Am J Physiol* 1996; 271:F659-F669.
5. Williams C, DuBois R. Prostaglandin endoperoxide synthase: why two isoforms? *Am J Physiol* 1996; 270:G393-G400.
6. Harris RC, McKanna J, Breyer M. Cyclooxygenase II is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J Clin Invest* 1994; 94:2.504-2.510.
7. Morham SG, Lagenbach R, Laffin LD, Tian HF, Mahler JF. Prostaglandin synthase 2 gene disruption causes several renal pathologies in the mouse. *Cell* 1995; 83:473-482.
8. Kömhoff M, Gröne H-J, Klein T, Nüssing RM. Localization of cyclooxygenase-1 and -2 in adult and fetal human kidney. Implication for renal function. *Am J Physiol* 1997; 272:F460-F468.
9. Vio CP, Céspedes C, Gallardo P, Mansferrer JL. Renal identification of cyclooxygenase-2 in a subset of thick ascending limb cells. *Hypertension* 1997; 30 (part 2):687-692.
10. Hartner A, Goppelt Strube M, Hilgers KF. Coordinate expression of cyclooxygenase-2 and renin in the rat kidney in renovascular hypertension. *Hypertension* 1998; 31:201-205.
11. Guang Y, Chang M, Wonyong C, Breyer M. Cloning, expression, and regulation of rabbit cyclooxygenase-2 in renal medullary interstitial cells. *Am J Physiol* 1997; 273: F18-F26.
12. Cronstein BN, Weissmann G. Target for anti-inflammatory drugs. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35:449-462.
13. Donnelly Mt, Hawkey CJ. COX - II inhibitors - a new generation of safer NSAIDs? *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:227-236.
14. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984; 310:563-572.
15. Clária J. Inhibidores selectivos de la COX-2, ¿nuevos antiinflamatorios sin acción gastrolesiva? *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20:309-311.
16. Navar G, Inscho W, Majid SA, Imig JD, Harrison-Bernard LM, Mitchell KD. Paracrine regulation of the renal microcirculation. *Phys Reviews* 1996; 76:425-536.
17. Rodríguez F, Llinás MT, Salazar FJ. Renal changes induced by a cyclooxygenase-2 inhibitor during normal and low sodium intake. *Hypertension* (en prensa) Julio 2000.
18. Rodríguez F, Llinás MT, Roig F, Salazar FJ. Efectos renales de un inhibidor de ciclooxigenasa-2 durante aumentos de norepinefrina. *Hipertensión* 2000; 17:83.
19. Llinás MT, Rodríguez F, Moreno C, Nava E, Salazar FJ. Role of cyclooxygenase-2 and nitric oxide in mediating the bradykinin renal effects. *FASEB J* 1999; 13:A722.
20. Greenberg SG, Lorenz JN, He XR, Briggs JP. Effect of prostaglandin synthesis inhibition on macula densa-stimulated renin secretion. *Am J Physiol* 1993; 265:578-583.
21. Jensen BL, Kurtz A. Differential regulation of renal cyclooxygenase mRNA by dietary salt intake. *Kidney Int* 1997; 52:1.242-1.249.
22. Wang J, Cheng HF, Harris R. Cyclooxygenase-2 inhibition decreases renin content and lowers blood pressure in renovascular hypertension. *Hypertension* 1999; 34:96-101.
23. Harding P, Sigmon DH, Marcos EA, Huang PL, Fishman MC, Beierwaltes WH, Carretero OA. Cyclooxygenase-2 mediates increased renal renin content induced by low sodium diet. *Hypertension* 1997; 29:297-302.