

Polimorfismo del gen del receptor AT₁ de la angiotensina y respuesta al losartán

La mayor parte de las acciones de la angiotensina II (AII) están mediadas por el receptor AT₁. Se ha descrito un polimorfismo del gen de dicho receptor, consistente en la presencia de una base adenina (A) o citosina (C) en la posición 1166. El significado funcional de este polimorfismo no es bien conocido.

El objetivo de este estudio es analizar la relación entre dicho polimorfismo y la respuesta sistémica y renal al bloqueo del receptor AT₁ y a la infusión de dosis subpresoras de AII.

Se analizaron 66 sujetos sanos, cuyos genotipos fueron determinados por técnicas de reacción en cadena de polimerasa, distribuyéndose en dos grupos homogéneos: AA y AC/CC. La función hemodinámica renal fue valorada mediante aclaramiento de insulina y ácido paraaminohipúrico, antes y después del bloqueo del receptor AT₁ con losartán y de la infusión de AII.

Los valores medios basales de la tasa de filtración glomerular (TFG), flujo plasmático renal (FPR) y flujo sanguíneo renal (FSR) fueron significativamente menores en el grupo AC/CC en comparación con el grupo AA. El losartán aumentó la TFG, redujo la presión arterial media (PAM) en el grupo AC/CC, pero no produjo cambios significativos en el grupo AA. La reducción de los niveles de aldosterona en respuesta al losartán fue menor en el grupo AA. Durante la infusión de AII, los sujetos del grupo AC/CC mantuvieron su TFG, a pesar de similares valores de FSR, sugiriendo una mejor respuesta constrictora de la arteriola eferente.

Miller JA, Thai K, Scholey JW. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism predicts response to losartan and angiotensin II. Kidney Int 1999; 56:2.173-2.180.

Comentario

La activación del sistema renina-angiotensina (SRA) y la generación de AII desempeñan un papel clave, tanto en la fisiología normal como en la progresión de la enfermedad cardíaca y renal. La mayoría de las acciones conocidas de la AII

están mediadas por el receptor AT₁, incluyendo la contracción vascular, respuesta presora, transporte de sodio en el túbulo proximal y secreción de aldosterona. Dicho receptor se expresa en la superficie de una gran variedad de células, entre las que se incluyen la célula muscular lisa vascular, la célula miocárdica, la célula muscular lisa vascular de las arteriolas aferentes y eferentes, la célula mesangial y del túbulo proximal renal, y la célula glomerulosa de la glándula adrenal. Varios estudios epidemiológicos han descrito la relación entre este polimorfismo del gen del receptor AT₁ (AA, AC, CC en la posición 1166) y la presencia de hipertensión arterial y el engrosamiento de la pared aórtica en pacientes hipertensos.

Los resultados de este estudio muestran que los parámetros de la hemodinámica renal difieren según el genotipo de los sujetos: aquellos con genotipo AC/CC muestran unos valores significativamente menores de TFG, FPR y FSR en comparación con los sujetos con genotipo AA. Varios trabajos han descrito la importancia de la actividad de la AII intrarrenal como determinante de la resistencia vascular intrarrenal en sujetos normales. Las diferencias de la hemodinámica renal observadas en el estudio podrían sugerir que la presencia de un genotipo AC/CC se acompaña de una mayor actividad intrarrenal de la AII. Otra muestra de esa mayor actividad podría ser el descenso de la PAM e incremento de la TFG observada en sujetos con genotipo AC/CC tras el bloqueo del receptor AT₁ con losartán, mientras que dichos parámetros no se modifican tras la administración de losartán en sujetos homocigotos para el alelo A (AA).

El mecanismo responsable de la asociación entre dicho polimorfismo y la respuesta hemodinámica tras el bloqueo del SRA no es bien conocido. Existen diversas hipótesis, como la interrelación con otros polimorfismos funcionales de genes promotores, o del polimorfismo del gen del angiotensinógeno (M235T). El mecanismo responsable del mantenimiento de la TFG en el grupo AC/CC también es desconocido, aunque se postula que la AII podría favorecer un mayor incremento de la resistencia de la arteriola eferente en dichos sujetos. Otros mecanismos propuestos serían la regulación de la expresión del receptor mediada por la ingesta de sodio de la dieta, diferencias en la reabsorción tubular de sodio mediadas por AII, diferencias en presiones intratubulares, diferencias en el coeficiente de ultra-

filtración en respuesta a la AII.

En conclusión, existe una asociación entre la hemodinámica renal y el polimorfismo $A^{1166} \rightarrow C$ del receptor AT_1 de la angiotensina en sujetos normales. De forma específica, el alelo C se asocia con menores valores de TFG, FPR y FSR. Dicho alelo C se acompaña de una mayor fracción de filtración en respuesta a la AII, probablemente debido a una resistencia aumentada en arteriola eferente.

J Segura

Seguridad de losartán en pacientes hipertensos con hiperuricemia inducida por tiazidas

El losartán, un antagonista de los receptores AT_1 de la angiotensina II, ha demostrado su capacidad para reducir los niveles de ácido úrico plasmático e incrementar su excreción urinaria. El objetivo de este estudio es determinar si dicho efecto podría incrementar el riesgo de desarrollar una nefropatía aguda por uratos. Se incluyeron 63 pacientes hipertensos con hiperuricemia asintomática (valores de ácido úrico plasmático entre 7,0 mg/dl-12,0 mg/dl) inducida por el uso de tiazidas, que fueron distribuidos de forma aleatoria y con diseño doble ciego, en cuatro grupos de tratamiento: losartán 50 mg/día, losartán 50 mg/día más hidroclorotiazida 50 mg/día, hidroclorotiazida 50 mg/día, o placebo, todos ellos durante tres semanas. Para potenciar el riesgo de formación de cristales, los pacientes recibieron una dieta rica en proteínas (2 g/kg de peso) el día previo a cada visita (día 0, 1, 7 y 21).

No se registraron los efectos adversos que aparecen, habitualmente, asociados con la nefropatía aguda por uratos, como dolor en flanco, hematuria o aumento del cociente BUN/creatinina. La excreción urinaria de ácido úrico y el pH se incrementaron tras cuatro y seis horas de la toma de losartán en el día 1, en comparación con el día 0. El urato dihidrogenado, principal factor de riesgo para la formación de cristales, disminuyó tras cuatro y seis horas de la toma de losartán en el día 1 en comparación con el día 0. Los cambios observados los días 7 y 21 en la excreción urinaria de ácido úrico, pH urinario y niveles de urato dihidrogenado en pacientes tratados con losartán fueron similares a los observados el día 1. Los valores plasmáticos de ácido úrico se redujeron significativamente tras 21 días de tratamiento con losartán.

Shahinfar S, Simpson RL, Carides AD, Thiyagarajan B, Nakagawa Y, Parks JH, Coe FL, for the Losartan Uric Acid Study Group. Safety of losartan in hypertensive patients with thiazide-induced hyperuricemia. *Kidney Int* 1999; 56:1.879-1.885.

Comentario

El losartán pertenece a un nuevo grupo de fár-

macos antihipertensivos que actúan bloqueando selectivamente el receptor AT_1 de la angiotensina. Además, losartán posee la capacidad de incrementar la excreción urinaria de ácido úrico. El mecanismo de la uricosuria no es bien conocido, aunque parece ser un efecto único del componente losartán, y no de su metabolito activo, sobre la reabsorción de uratos en el túbulo proximal renal. Si el volumen urinario no se incrementa, la concentración total de uratos puede aumentar. Dicha elevación podría sobresaturar la orina, favoreciendo la formación de cristales.

El losartán reduce los valores plasmáticos de ácido úrico y aumenta la concentración de uratos en orina, pero, a diferencia de otros fármacos uricosúricos, el losartán aumenta de forma simultánea el pH urinario, con lo que la sobresaturación de la orina a partir de uratos no disociados no se produce. Por tanto, la elevación del pH urinario producida por losartán contrarrestaría la sobresaturación úrica de la orina. En consecuencia, el riesgo para la formación de litiasis y el desarrollo de una nefropatía por ácido úrico disminuye con la toma de losartán.

Varios trabajos previos han demostrado el efecto del bloqueo del sistema renina-angiotensina sobre la reabsorción de bicarbonato. El captopril incrementa el pH urinario durante la infusión de bicarbonato, la saralasina disminuye la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal, losartán reduce de forma marcada la reabsorción de bicarbonato en el segmento S1 del túbulo proximal. Estos efectos coinciden con la acción de la angiotensina II sobre el túbulo proximal, estimulando la reabsorción de bicarbonato. Además, el losartán luminal disminuye el estímulo de la angiotensina sobre la reabsorción de bicarbonato en el túbulo distal. A la vista de estas evidencias, la ausencia de sobresaturación úrica en pacientes que reciben losartán puede ser una consecuencia de los efectos de dicho fármaco sobre la reabsorción de bicarbonato. En conclusión, el losartán disminuye los niveles de ácido úrico plasmático e incrementa su excreción urinaria, sin incrementar el riesgo de formación de litiasis úrica, en pacientes hipertensos con hiperuricemia inducida por tiazidas.

J Segura

La actividad física ambulatoria como determinante de la variación diurna de la presión arterial

La variación diurna de la presión arterial (PA), además de la propia elevación de la PA *per se*, se relaciona con la lesión de órganos diana y la incidencia de complicaciones cardiovasculares. Sin embargo, los determinantes de la variación