

Tema de Reflexión

Medulolipina el sistema vasodilatador reno-hepático un antagonista natural del sistema renina-angiotensina

Alberto Francisco Rubio Guerra¹, Alfredo Torres Vilorio¹, Leticia Rodríguez López², José Juan Lozano Nuevo¹, Germán Vargas Ayala¹.

Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Ticomán SS, ¹ Secretaría de Enseñanza Clínica, ² División de Estudios de Postgrado.

La hipertensión arterial esencial (HTA) es la enfermedad crónica más frecuente de nuestro medio.¹ Aunque de etiología desconocida, se han realizado avances en el conocimiento de su fisiopatología que permitirán aclarar diversos aspectos de las distintas causas que la condicionan.

Quizá, dentro de los adelantos más importantes en este sentido, se encuentra el conocimiento de la participación de la mayoría de los órganos y de varios mediadores en el mantenimiento de la presión arterial normal y en la fisiopatología de la HTA, resaltando los descritos en el Cuadro No. 1.

Cuadro No.1 Mediadores humorales de la presión arterial

Cininas
Endotelina
Oxido nítrico
Medulolipina
Factor hipertensivo paratiroideo
Sistema local renina angiotensina

Al riñón se le ha reconocido un papel dual en la HTA, pudiendo ser causa de la misma o bien órgano blanco del padecimiento, lo que finalmente condiciona la evolución hacia la enfermedad renal terminal; de hecho, la nefropatía hipertensiva es la segunda causa de insuficiencia renal crónica en los pacientes que ingresan a nuestro servicio para tratamiento dialítico.³

El papel renal en las cifras de presión arterial es incuestionable, no solamente por el control del volumen circulante y la homeostasis del sodio, sino también por la producción de sustancias vasoactivas que influyen directamente en el tono vascular, sobresaliendo el sistema renina-angiotensina aldosterona, de indiscutible efecto vasoconstrictor y retención de sodio.⁴

Sin embargo, el riñón posee una serie de mecanismos que favorecen la disminución de las cifras de presión arterial, no solamente estimulando la pérdida de sodio y agua, sino también produciendo diversas sustancias con efecto

vasodilatador, las cuales se mencionan en el Cuadro No. 2 (aunque todas ellas tienen efecto natriurético).

Cuadro No. 2 Substancias vasodilatadoras de origen renal

Cininas
Oxido nítrico
Fosfatidilcolina
Prostaglandinas E2, 12
Derivados del glicerol
Factor activador de plaquetas

La medulolipina es una hormona lipídica vasodilatadora producida por las células intersticiales renomedulares (localizadas entre los túbulos colectores, el asa de Henle y los vasos rectos), que desempeñan un papel clave en la homeostasis de la función renal del sujeto sano y en la regulación de la presión arterial.^{5,6}

La médula renal posee así un poderoso mecanismo antihipertensivo humoral que mantiene relación estrecha con el sistema renina-angiotensina-aldosterona, (SRAA)⁷ y, de esa forma, una doble vía de control y retroalimentación sobre la presión arterial sistémica. De la interacción de todos estos productos y la suma de sus efectos biológicos dependerá el estado fisiológico de normotensión o bien una vía fisiopatológica para la instalación de la HTA.

Fisiología

La medulolipina I es un lípido secretado por un tipo único de células, las intersticiales de la médula renal, dicha secreción es dependiente de la presión de perfusión de la arteria renal;⁸ así, elevaciones por arriba de 90 mmHg de la misma estimulan en condiciones normales la liberación de la hormona al flujo venoso renal.⁹

Esta secreción se ha demostrado a través de experimentos en ratas, a las cuales se les perfunde el riñón a alta presión, observándose abundante granulación de las células intersticiales,⁸ lo cual traduce un incremento de la activi-

dad de estas células. Se desconocen los detalles sobre su almacenamiento y liberación, pero se sabe que la síntesis es dependiente de la actividad del citocromo p 450, pudiéndose regular la producción de la hormona en forma directamente proporcional a la inhibición o estimulación del mencionado citocromo;¹⁰ el proceso requiere de un aporte importante de oxígeno.¹¹ En el cuadro No. 3 se describen los factores conocidos que estimulan o inhiben su liberación.¹²

Cuadro No. 3 Factores que influyen en la secreción de medulolipina

Estimulan	Bradicinina Prostaglandinas Aumento de la presión de perfusión renal.
Inhiben	Estimulación simpática Inhibición de ciclo-oxigenasa Inhibición de la síntesis de óxido nítrico Disminución de la presión de perfusión renal

La medulolipina I es convertida en el hígado a su forma activa la medulolipina II es una reacción en la que también participa el citocromo p 450,¹³ siendo este lípido el producto final del eje renohepático de control de la presión arterial y el responsable de sus efectos biológicos.¹⁴

La administración de medulolipina I en la vena porta o de medulolipina II a la circulación general tiene un efecto vasodilatador sistémico que se acompaña de supresión del tono simpático provocando diuresis y natriuresis, siendo sus acciones en general opuestas a las de la angiotensina II. De hecho, se han catalogado ambos sistemas como antagonistas naturales.¹⁵

A nivel de riñón participa en el control de la actividad excretora aumentando el flujo plasmático renal, el filtrado glomerular y la secreción osmolar de sodio, por lo que su efecto es importante para una adecuada función del órgano.¹⁶

Fisiopatología

La etiopatogenia de diversos estados hipertensivos puede deberse a deficiencia de medulolipina, existiendo actualmente 3 causas identificadas de dicha deficiencia.¹²

1. Por remoción de las células intersticiales renomedulares por nefrectomía, papilectomía (quirúrgica o química), así como atrofia o necrosis papilar.
2. Por disminución en número o daño a las células intersticiales renomedulares en hipertensión acelerada experimental y en hipertensión maligna en seres humanos.
3. Por disfunción de las células intersticiales renomedulares que impida detectar los incrementos en la presión

de perfusión de la arteria renal, por estimulación simpática a nivel renal, por inhibición de la ciclo-oxigenasa, por inhibición de la síntesis de óxido nítrico o daño inducido por angiotensina II.

Se desconoce el papel que tiene la medulolipina en la fisiopatología de la HTA esencial, así como su intervención en las complicaciones de la enfermedad, particularmente en la nefropatía hipertensiva y cardiopatía hipertensiva, sin embargo, se sabe que en ratas hipertensas espontáneas (un modelo de hipertensión que semeja la hipertensión esencial humana) el umbral renal para la liberación de la hormona se encuentra desplazado de 90 mmHg a 200 mmHg o más, existiendo evidencia experimental de que en el ser humano ocurre lo mismo,^{14,17} lo que permite plantear la teoría de que la etiología de algunas formas de HTA esencial sería un desajuste en el umbral de liberación de la hormona. Hay también cepas de ratas hipertensas en las cuales no existe liberación de medulolipina.¹⁷

Tampoco es claro su papel en la HTA maligna, entidad en la cual, como se comentó más arriba, se produce daño medular con disminución de la liberación de la hormona, pero no es claro si este fenómeno es causa o efecto, dado que la falta de producción de la hormona puede elevar en forma importante las cifras de presión arterial del paciente, lo que puede iniciar o perpetuar el proceso. Asimismo, falta por aclarar su interrelación con la endotelina I, hormona que ha sido propuesta, como responsable —al menos parcialmente— de esta urgencia hipertensiva.¹

Se ha propuesto algún papel de la deficiencia del lípido medular en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca, sobre todo por su relación estrecha con el SRAA, sin embargo su papel en este aspecto es poco claro y quedan muchas preguntas por responder para poder definir su rol en dicha patología.¹⁶

Dada su importante participación en el mantenimiento de una adecuada función renal, se ha sugerido que su deficiencia favorece el mantenimiento y progresión de la insuficiencia renal crónica (la pérdida de masa renal disminuye la producción de medulolipina, lo que eventualmente disminuiría más el filtrado glomerular), aunque hacen falta estudios para poder precisar su papel en esta entidad.¹⁶

Existen estados patológicos de hipersecreción de medulolipina, siendo el mejor conocido de ellos el Síndrome de Muirhead, que se manifiesta clínicamente por hipotensión arterial severa y persistente, la cual tiende a ser rebelde a la terapéutica empleada, y es debido a hipersecreción de medulolipina por un tumor de células renomedulares intersticiales llamado lipomedulopinoma.¹⁸

Se ha descrito también un síndrome en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada que consiste en hipotensión severa y persistente que causa hipostenia con estado mental claro y en el que existe disminución de la reactividad vascular, el cual se ha asociado a sustancias vasodepresoras circulantes que tienen características similares a la medulolipina. Este proceso se correlaciona con daño medular irreversible y mejora con tratamiento a base de inhibidores del citocromo p450 como el ketoconazol, por lo que se considera una entidad debida a un aumento de la medulolipina circulante, no siendo claro si este incremento repercute de alguna manera en la evolución de la propia insuficiencia renal.¹⁹

La interrelación de la medulipina con las prostaglandinas medulares, que estimulan la liberación de la propia medulolipina²⁰ permite plantear la posibilidad de su participación en la fisiopatología del síndrome de Bartter, siendo este un punto de partida para futuros estudios de investigación.

Usos terapéuticos

Dado que la administración intravenosa de medulolipina II disminuye la presión arterial media y la actividad simpática, existe la posibilidad de su uso terapéutico en la HTA. De hecho, la administración oral de medulolipina I a ratas hipertensas espontáneas normaliza las cifras de presión arterial;²¹ trabajos por realizar deberán establecer el papel de la hormona en el manejo de la HTA en el ser humano, así como su utilidad en la prevención y manejo de sus complicaciones, tanto agudas como crónicas.

Un hecho destacable de esta aplicación de la medulolipina es que no provoca taquicardia refleja ni retención de sodio o agua, ambos efectos deseables en un agente antihipertensivo.

El efecto antihipertensivo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina requiere del efecto de medulolipina, (la administración de enalapril a ratas medulectomizadas no disminuye la presión arterial).²²

Lo anterior y su estrecha relación con el óxido nítrico permite plantear la posibilidad de que intervenga en la re-

gresión de la hipertrofia cardiaca del hipertenso, así como en la remodelación del corazón cuando se utilizan inhibidores de la mencionada enzima convertidora.

Su actividad sobre el flujo plasmático renal y filtrado glomerular abre la posibilidad de su inclusión en el manejo de algunas de las manifestaciones de la insuficiencia renal crónica, así mismo su efecto vasodilatador, diurético y antagonista del SRAA permite plantear la posibilidad de su uso en el manejo de la insuficiencia cardiaca.

Conclusiones

La medulolipina I es un lípido liberado por el riñón y que al llegar el hígado es convertido en medulolipina II, un agente vasodilatador, simpaticolítico, diurético y natriurético.

Este sistema tiene varias actividades fisiológicas que van desde el control de la presión arterial hasta el mantenimiento de la función renal.

Su participación en la fisiopatología de varios eventos morbosos empieza a ser estudiada, pero seguramente en el futuro varias entidades verán involucrado a este sistema en su etiología, mantenimiento o complicaciones.

La HTA es sin duda la patología en donde la medulolipina tiene más relevancia, tanto en su etiología, fisiopatología, y opciones terapéuticas.

El riñón cuenta con un mecanismo eficiente para el control de la presión arterial, en donde el SRAA y la medulolipina participan como un sistema de doble retroalimentación que permite mantener la presión arterial en los valores biológicamente requeridos.

El conocimiento del sistema vasodepresor renal abre las puertas para su eventual utilización terapéutica en procesos como la insuficiencia cardiaca y la enfermedad renal terminal, estudios posteriores deberán aclarar el papel del mismo en el manejo de los enfermos con las patologías mencionadas.

Referencias

1. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud. México, 1993.
2. Rubio AF. Endotelio vascular e hipertensión vascular. En Rubio AF. Temas de Medicina Interna: Hipertensión Arterial. México. Interamericana 1995;99-106.
3. Moreno M, Rubio AF, Lozano JJ, Sánchez RA, Rodríguez L, Garamendi V. Etiología de la insuficiencia renal crónica. Experiencia de 6 años en el Hospital General de Ticomán SS MIM 1994;10: 183.
4. Dzurik R, Spustova V, Dzurikova V. The primary importance of the kidneys in the development of essential hypertension. Vnitr lek 1993;39:1090-97.
5. Pitcock JA. Morphometric studies of the renomedullary interstitial cells. Am J Med Sci 1988;295:246-51.
6. Karlstrom G, Folkow B, Gothberg G. The humoral renal antihypertensive system: nervous and hemodynamic effects in normotensive and unclipped renal hypertensive rats. Am J Med Sci 1988;295:258-621.
7. Muirhead E. The medullipin system of blood pressure control. Am J Hypertens 1991;4:556S-568S.
8. Muirhead E, Brooks B, Byers L, Brown P, Pitcock JA. Secretion of

- medullipin I by isolated kidneys perfused under elevated pressure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991;18:409-17.
9. Thomas CJ, Woods RL, Gao Y, Anderson WP. Pressure range for release of renomedullary depressor substance in rabbits. *Hypertension* 1994;23:639-45.
 10. Muirhead E, Brooks B, Byers L. Secretion of medullipin I by the kidney involves the cytochrome p-450 enzyme system. *J Hypertens* 1994;12:155-8.
 11. Muirhead E., Brooks B, Byers L. Secretion of medullipin I by the kidney requires oxygen. *J Hypertension* 1992;10:963-67.
 12. Muirhead E. Renal vasodepressor mechanism: the medullipin system. *J Hypertens* 1993;11(suppl 5):S53-8.
 13. Muirhead E, Byers L, Capdevilla J, y cols. The renal antihypertensive endocrine function: its relation to cytochrome p-450. *J Hypertens* 1989;7:361-69.
 14. Muirhead E, Brooks B, Byers L, Brown P, Pitcock J. Medullipin system. Generation of medullipin II by isolated kidney-liver perfusion. *Hypertension* 1991;18 (suppl 5):158-63.
 15. Gothber G, Karlstrom G. Physiological effects of the humoral renomedullary antihypertensive system. *Am J Hypertens* 1991;4:596S-74S.
 16. Karlstrom G, Arnman V, Bergstrom G. y col. Renal and circulatory effects of medullipin I as studied in the in-vivo cross-circulated isolate kidney and intact Wistar-kyoto rat. *Acta Physiol Scand* 1989;137: 521-3.
 17. Karlstrom G, Bergstrom G, Folkow b, Rudenstam J, Gothberg G. Is the humoral renal antihypertensive activity of the spontaneously hypertensive rat reset to the high blood pressure *Acta Physiol Scand* 1991;141:517-30.
 18. Muirhead E, Streeten D, Byers L, Brooks B, Schroeder E. Lipomedullipinoma: a source of hiper-medullipinemia. *Blood Press* 1993; 2:183-8.
 19. Muirhead E, Streeten D, Brooks B, Schroeder E, Byers L. Persistent hypotension associated with hypermedullipinemia: a new syndrome. *Blood Press* 1992;1:138-48.
 20. Muirhead E, Brooks B, Byers L. Biologic differences between vasodilatador prostaglandins and medullipin I. *Am J Med Sci* 1992; 303:86-89.
 21. Muirhead E, Brooks B, Byers L, Toba K, Share L. Antihypertensive action of medullipin I given by mouth. *Hypertension* 1991;17: 1092-8.
 22. Karlstrom G, Arnman V, Bergstrom G, Bohman S, Rudenstam J, Gothberg G. Do angiotensin converting enzyme inhibitors lower blood pressure in the rat partly via the humorally mediated antihypertensive system of the renal medulla? *J Hypertens* 1990;8:501-13.

Programa de Apoyo Editorial a la Excelencia Médica

Vacunas. Fundamentos para su desarrollo

Roberto Cabrera Contreras, Patricia Gómez de León, Alejandro Cravioto
(coordinadores)

Gracias al trabajo de un grupo de investigadores mexicanos pronto podrán prepararse en México nuevas vacunas para la prevención de dos graves problemas de salud en nuestro país: las enfermedades respiratorias y las enfermedades diarreicas. Los avances logrados hasta la fecha en la producción de estas vacunas pueden encontrarse en este libro.

En el libro destacan los estudios acerca del desarrollo experimental de inmunógenos (sustancias que aumentan las defesas del organismo) mediante técnicas de biología molecular (ingeniería genética) y el análisis de los principales mecanismos y determinantes moleculares de patogenicidad de bacterias gastrointestinales y respiratorias.

Un vol., 336 pág., 15.5 × 23 cm, rústica, precio \$ 75.00

