

Modulación de niveles endógenos de dopamina renal

En los últimos años, a raíz de los ambiguos resultados obtenidos con el tratamiento clínico con dopamina (DA), la relación entre sus efectos renales y su importancia terapéutica se ha modificado. La DA era considerada particularmente útil en las unidades de Terapia Intensiva, por adjudicársele la capacidad de mantener la homeostasis cardiovascular y, posiblemente, la de restaurar la función renal en caso de fallo agudo. Sin embargo, en la actualidad se considera como un tratamiento, en el mejor de los casos, ineficaz^{1,2}. Estos trabajos resaltan que el efecto de la droga a las llamadas dosis bajas o diuréticas, no es superior al de un placebo en pacientes bien hidratados. En este punto, sin embargo, encontramos algunos elementos que disienten con lo propuesto en esas publicaciones y, a la vez, le otorgan parte de crédito: si se midiera la concentración de la DA en la orina de esos pacientes, *antes de tratarlos*, la encontraríamos en abundante cantidad. Si esa concentración, luego de lograr una hidratación adecuada y *sin infundir DA*, volviera a medirse, encontraríamos aún más debido a que al menos parte de la diuresis que se logra con una hidratación adecuada es *normalmente* dependiente de dopamina³. Los trabajos que proponen que la DA administrada no es útil para lograr los efectos renales deseados, no informan acerca de un punto importante: ¿qué sucedió con la amina endógena en esos pacientes? Así, mediante una información incompleta o sesgada, se sostiene un concepto equivocado, que la DA, cualquiera que sea, no produce el efecto renal esperado.

El presente editorial propone, con respecto a la DA, un ejercicio de análisis diferente en relación a su presente y futuro. En primer lugar, cuando discutimos los efectos de la DA, ¿de qué DA hablamos? Habitualmente nos referimos a la DA administrada como fármaco, inyectada a un paciente, en dosis variables de acuerdo al efecto cardiovascular o renal que quiera producirse. Pero esa DA no es la que encontramos en la sangre y orina de los humanos, mamíferos y otras especies. Normalmente en la orina de los humanos hay una abundante cantidad de DA, cuyos efectos son los mismos que se tratan de lograr con la droga inyectada: diuresis y natriuresis.

¿Cuál es el origen de esta DA urinaria? Se puede especular que podría provenir del plasma o de los nervios renales. Sin embargo, estas fuentes potenciales se han descartado. La DA plasmática se halla en un 95% en forma de sulfoconjugados, por lo tanto no atraviesa la barrera glomerular y no se han identificado nervios dopaminérgicos en el riñón. La casi totalidad de la inervación renal es adrenérgica (la noradrenalina urinaria sí proviene de la inervación simpática renal), y aún más importante, si se denerva el riñón, los niveles de DA urinaria no disminuyen⁴. Tras numerosos trabajos de investigación se ha determinado que el origen de la DA urinaria es el propio riñón, el cual la sintetiza en el túbulo proximal. Es a esta DA renal a la que nos referimos cuando se describen sus efectos sobre el metabolismo hidrosalino y el control de la presión sanguínea⁴.

El epitelio tubular renal de los mamíferos posee toda la maquinaria bioquímica necesaria para su síntesis. Además, el túbulo renal posee las enzimas que la degradan. Así, no solamente la genera, sino que también la inactiva. En definitiva, es el epitelio tubular renal el que sintetiza en forma permanente la DA activa en la regulación de la excreción de sodio, aumentando la natriuresis y diuresis. En la síntesis de noradrenalina el único paso que no se desarrolla en el túbulo renal es el de DA a noradrenalina, para ello se requiere la enzima dopamina beta hidroxilasa, que sólo se encuentra en las células nerviosas, y en ellas se origina la noradrenalina urinaria.

Al ser varias las enzimas que participan en la síntesis y degradación de la DA se abre la posibilidad que sea un proceso regulable, en esto reside la importancia biológica del sistema dopaminérgico renal. Describiremos la síntesis, degradación y efectos de la DA renal y se analizarán aquellos puntos relevantes que actualmente o en un futuro, permitan modificar el denominado “tono dopaminérgico” con el fin de amplificar determinadas acciones de la amina. Conociendo mejor la fisiología de este sistema podrían aumentarse, por ejemplo, sus acciones diuréticas y natriuréticas. Esto permitiría el desarrollo de fármacos para tratar diferentes enfermedades, como aquellas que cursan con edemas, hipertensión arterial e incluso intentar proteger la función renal en aquellas circunstancias que cursan con un mayor riesgo de producir su fallo.

La DA renal es una hormona diurética y natriurética producida en las células del túbulo proximal (TP) a partir de L-dopa (dihidroxi-fenilalanina) plasmática, la cual se filtra en el glomérulo y se reabsorbe en el túbulo proximal en cotransporte con el sodio (Fig. 1). Una vez en el interior celular la L-dopa es descarboxilada a DA por la enzima descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (DAA)⁵. En el riñón la DAA sólo se encuentra en el túbulo proximal, ningún otro segmento tubular tiene la capacidad de sintetizar dopamina. Una vez producida en el TP, la DA se segrega al intersticio, principalmente en la luz tubular, y produce sus acciones luego de unirse a receptores dopaminérgicos tipo D1 y D2 localizados a lo largo del nefrón, ubicados tanto en la superficie apical como en la basolateral de las células⁵. La unión de la DA a estos receptores específicos, relacionados a proteína G, los estimula desencadenando la cascada de segundos mensajeros intracelulares cuya traducción de señales produce los efectos que son conocidos: aumenta la excreción hidroelectrolítica inhibiendo diferentes transportadores de Na⁺ a lo largo del nefrón, entre ellos la Na⁺, K⁺-ATPasa basolateral y el intercambiador Na⁺/H⁺ (Fig. 2). También inhibe el cotransporte proximal Na⁺/Pi y antagoniza los efectos de la hormona antidiurética en el túbulo colector. Además de estos efectos sobre el transporte tubular, la DA sintetizada en el epitelio renal produce vasodilatación intrarrenal.

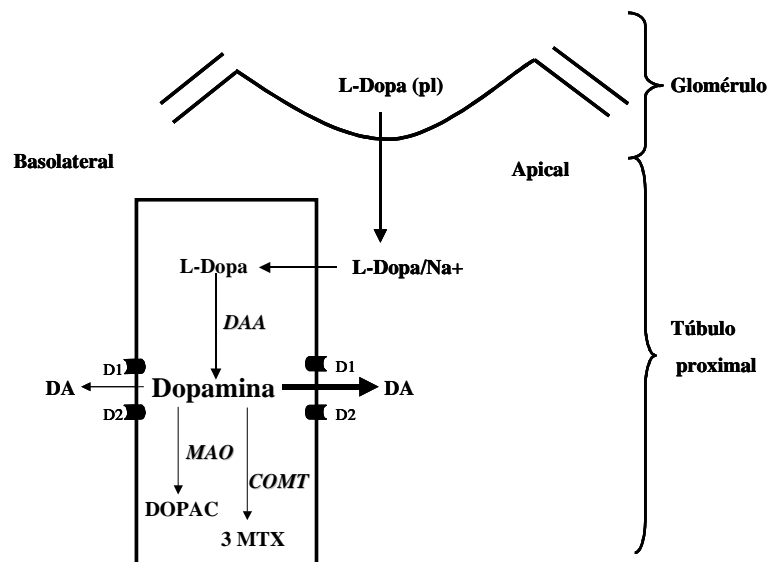


Fig. 1.— Síntesis intrarrenal de dopamina.

L-Dopa: L-3-4- dihidroxi-fenilalanina, DA: dopamina, DOPAC: ácido 3,4 dihidroxi-fenilacético, 3 MTX: 3- metoxitiramina, DAA: descarboxilasa de aminoácidos aromáticos, MAO: monoaminooxidasa, COMT: catecol-O-metiltransferasa.

Por otro lado, la DA renal tiene acciones que facilitan o antagonizan a las de otras hormonas, en este sentido mediaría los efectos del factor natriurético atrial y hallazgos recientes la vinculan a los efectos renales de la prolactina, ambas hormonas facilitadoras de la excreción hidroelectrolítica^{4, 6}. Por otra parte, la DA antagoniza los efectos de angiotensina II (ANG II), tienen acciones claramente opuestas⁷. Existe un desbalance de receptores de ambas hormonas en modelos de hipertensión genética en ratas, donde predomina el efecto de ANG II⁸. Esto se aprecia también en condiciones experimentales de aumento de ANG II, como ocurre en las dietas hiposódicas. Uno de los puntos más interesantes en este campo es la regulación antagónica que ejercen dos catecolaminas como la DA y la NA sobre la Na^+ , K^+ -ATPasa o el intercambiador Na^+/H^+ . La NA activa ambos transportadores y la DA los inhibe, pero bajo diferentes circunstancias moleculares o funcionales del transportador⁹.

Tras la síntesis, la DA renal es degradada a metabolitos inactivos por las enzimas monoamino oxidasa (MAO), que la convierte en ácido dihidroxifenilacético (DOPAC), y por catecol-O-metil transferasa (COMT) que al metilarla la convierte en 3 metoxitiramina (3-MTX). Por una reacción posterior, ambas vías de degradación terminan en ácido homovanílico (HVA)⁴ (Fig. 1). Todos estos metabolitos pueden ser medidos en la orina y brindan una idea de cuál es la vía principal de degradación de la DA renal. Justamente, de esta evaluación se deduce que la enzima que más contribuye a su degradación es la MAO, la cual se halla fundamentalmente en la corteza renal, en los túbulos proximales. Es interesante notar que en el mismo segmento donde se sintetiza la DA, continuamente se degrada. Sin embargo, la síntesis es mayor que la destrucción ya que a pesar de ser elevados los niveles de DOPAC urinario, siempre hay DA en la orina. En el metabolismo de la DA endógena renal también participa COMT, pero a diferencia de la MAO la actividad de esta enzima parece estar circunscripta a los segmentos siguientes al proximal, como el asa gruesa ascendente de Henle y el túbulo colector, y su efecto tónico no es tan importante como el de la MAO¹⁰. La ubicación diferente de las enzimas que intervienen en las vías metabólicas de

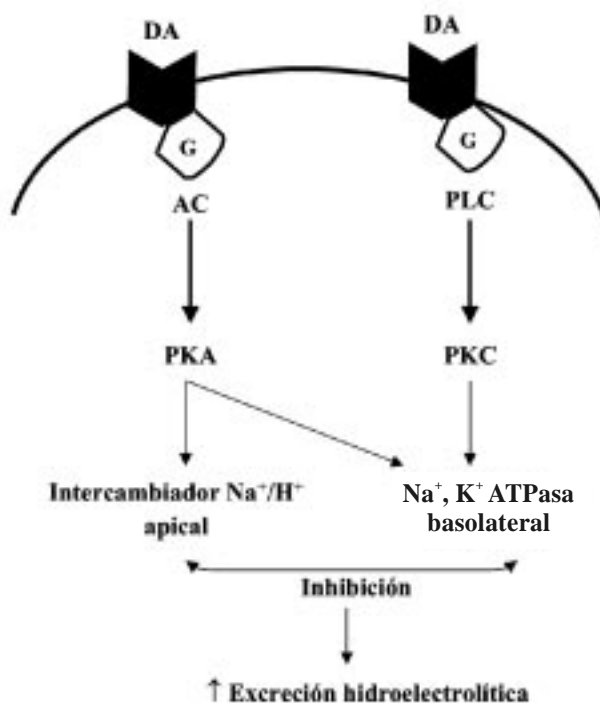


Fig. 2.- Mecanismo de acción de DA

DA: dopamina, G: proteína G, AC: adenilato ciclasa, PLC: fosfolipasa C, PKA: proteína quinasa A, PKC: proteína quinasa C.

la DA renal sugiere que se distribuye en compartimientos en el tejido renal¹¹. Este tipo de distribución hace pensar que el sistema podría ser amplificado, por ejemplo, incrementando la síntesis de DA o disminuyendo su degradación y de esta forma aumentar la excreción hidroelectrolítica.

¿Se han hecho intentos en este sentido? Diversos trabajos han mostrado que es posible regular el metabolismo de DA modificando la actividad de las enzimas. Al cambiar el aporte de sodio con la dieta, cambia la actividad de las mismas. El consumo de una dieta rica en sodio produce un aumento de la DA urinaria junto con un incremento de la actividad de la DAA y un descenso en la actividad de la MAO¹². Por el contrario, una dieta pobre en sodio, causa una disminución de la DA urinaria acompañado por un incremento de la actividad de la MAO. A la vez, el aumento de la MAO en la dieta hiposódica es mediado por ANG II que estimula la actividad de la enzima en tejido renal¹³.

Se han intentado otras estrategias para modificar la actividad de las enzimas que degradan la DA, entre ellas el uso de inhibidores tanto de MAO como de COMT. La inhibición de COMT fue estudiada con diferentes diseños experimentales y parece producir un aumento de DA urinaria y una respuesta diurética y natriurética. Esto fue evaluado en modelos de ratones *knock-out* para COMT¹⁴; en animales tratados con dinitrocatecoles (drogas que inhiben COMT)¹⁰ y en estudios de microdiálisis evaluando la excreción de sodio con el uso de estas drogas¹⁵.

La inhibición de la enzima MAO, la principal en la degradación de DA renal, no ha producido los efectos esperados. Si bien la inhibición con pargilina (inhibidor específico de MAO), duplica la cantidad de DA urinaria emitida durante 24 hs en ratas, esto no se acompaña de natriuresis⁵. Por otro lado, en estudios de microdiálisis la inhibición de MAO no modifica siquiera la DA urinaria¹⁵. Sin embargo, la inhibición de MAO en túbulos proximales microdisecados aumenta varias veces los niveles de DA intracelular, en coincidencia con los estudios de 24 hs en ratas¹⁰.

Tanto la inhibición de MAO como de COMT parecen ser buenas estrategias para aumentar los niveles de DA renal. Con la información disponible, podría especularse que la inhibición de COMT brindaría un efecto inmediato, de duración todavía desconocida, y la de MAO sería útil para mantener elevado el tono dopaminérgico renal endógeno o aumentarlo en situaciones de descenso de la DA, como en estados fisiopatológicos que cursan con ANG II elevada¹³. La combinación de los tratamientos también podría contribuir al aumento de DA.

Otra posibilidad sería la de incrementar la síntesis de DA, aumentando la llegada de L-dopa al túbulo proximal o la actividad de la DAA. Los resultados experimentales más promisorios obtenidos hasta el presente, provienen de inhibir la degradación de DA, fundamentalmente por inhibición de COMT, pero sin descartar la importancia de MAO. Ambas enzimas degradan DA, pero en sitios diferentes del nefrón, y esto podría asociarse con respuestas diferentes tras su inhibición, dadas por requerimientos fisiológicas distintos. Probablemente, estas respuestas se asocien además a diferencias en la composición de la orina que se excreta, ya que los efectos podrían lograrse en sitios diferentes del nefrón. Como vemos, el sistema dopaminérgico renal es un sistema fisiológico, con acciones permanentes en la regulación del equilibrio hidrosalino y que a través de su mejor comprensión y estudio, admite la posibilidad de ser modificado, y de esta manera se podrían diseñar estrategias específicas para aumentar su actividad y emplearlo farmacológicamente en la práctica cotidiana.

Fernando R. Ibarra *, Verónica A. De Luca Sarobe**

*Laboratorio de Riñón Experimental, Instituto de Investigaciones
Médicas Alfredo Lanari, Facultad de Medicina;

**Area Fisiología Animal, Facultad de Ciencias Veterinarias,
Universidad de Buenos Aires

e-mail: ilanari@pinos.com

1. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Prestler E, Druml W, Hiesmayr M. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 97-104.
2. Pereira CN, Machado FR, Guimaraes HP, Senna AP, do Amaral JL. Hemodynamics and renal function during administration of low-dose dopamine in severely ill patients. *Sao Paulo Med J* 2004; 122: 141-6.
3. Hansell P, Fasching A. The effect of dopamine receptor blockade on natriuresis is dependent on the degree of hypervolemia. *Kidney Int* 1991; 39: 253-8
4. Aperia AC. Intrarenal dopamine: A key signal in the interactive regulation of sodium metabolism. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 621-47.
5. Jose PA, Eisner GM and Felder RA. Renal dopamine receptors in health and hypertension. *Pharmacol Ther* 1998; 80: 149-82.
6. Holtbäck U, Ibarra FR, Crambert S, Lundquist A, Aperia A, Hansell P. Prolactin, a potent natriuretic hormone interacting with the renal dopamine system. *J Am Soc Nephrol* 2004, 15: 310A. (Abstract).
7. Chen CJ, Apparsundaram S, Lokhandwala MF. Intrarenally produced Angiotensin II opposes the natriuretic action of the dopamine-1 receptor agonist fenoldopam in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1991, 256: 486-91.
8. Zeng C, Luo Y, Asico LD *et al.* Perturbation of D1 Dopamine and AT1 receptor interaction in spontaneously hypertensive rats hypertension. *Hypertension* 2003; 342: 787-92.
9. Ibarra F, Aperia A, Svensson L-B, Eklöf A-C and Green-gard P. Bidirectional regulation of Na⁺, K⁺-ATPase activity by dopamine and an α -adrenergic agonist. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 21-4.
10. Ibarra FR, Armando I, Nowicki S, *et al.* Dopamine is metabolised by different enzymes along the rat nephron. *Pflugers Arch.* 2005; 450: 185-91.
11. Carey R. Renal dopamine system. *Hypertension* 2001; 38: 297-301.
12. Seri I, Kone BC, Gullans SR, Aperia A, Brenner BM, Ballerman BJ. Influence of sodium intake on dopamine-induced inhibition of renal cortical Na⁺,K⁺-ATPase. *Am J Physiol* 1990; 258: F52-F60.
13. De Luca Sarobe V, Nowicki S, Carranza A, *et al.* Low sodium intake induces an increase in renal monoamine oxidase activity in the rat. Involvement of an angiotensin II dependent mechanism. *Acta Phys Scand* 2005; *in press.*
14. Odling C, Reenila I, Mannisto PT, *et al.* Reduced natriuretic response to acute sodium loading in COMT gene deleted mice. *BMC Physiol* 2002; 2: 14.
15. Wang Y, Berndt TJ, Gross JM, Peterson MA, So JM, Knox FG. Effect of inhibition of MAO and COMT on intrarenal dopamine and serotonin and on renal function. *Am J Physiol* 2001; 280: R248-54.

Retroviamo così in queste pagine un Montanelli animato da un "pessimismo della ragione" e da un "ottimismo della volontà" che gli veniamo in equal misura dal maestro Pressolini e da Piero Gobetti, poli opposti della sua contraddittoria coerenza. Il risultato è il ritratto di un grande giornalista e intellettuale guidato per tutta la vita da una profonda passione per la verità, dal disinteresse personale e da un gusto tutto toscano di porsi sempre e comunque controcorrente.

Encontramos así en estas páginas un Montanelli animado por un "pesimismo de la razón" y un "optimismo de la voluntad" que provienen en igual medida del maestro Pressolini y de Pietro Gobetti, los dos polos opuestos de su contradictoria coherencia. El resultado es el retrato de un gran periodista e intelectual guiado durante toda la vida por una profunda pasión por la verdad, un desinterés personal y un gusto muy toscano por actuar siempre y en toda forma contra la corriente.

M. Staglieno

Montanelli. Novanta anni controcorrente. Milano: Mondadori, 2002