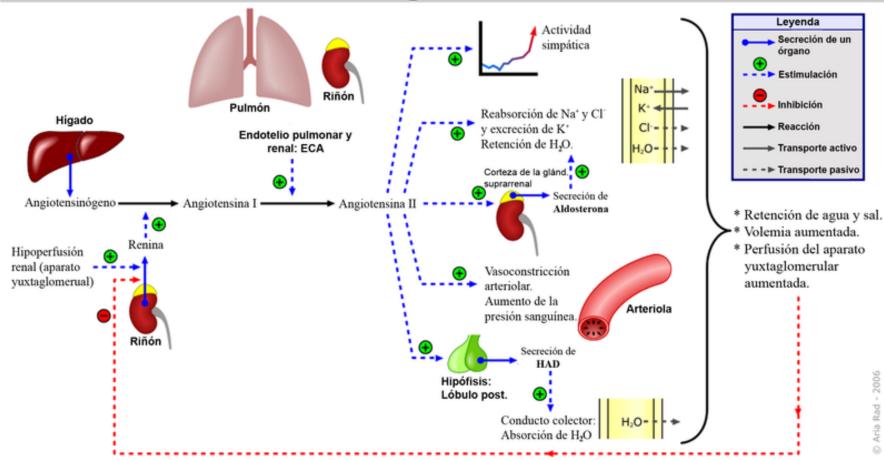
SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Carmen M. Cabrera Servicio de Análisis Clínicos

Sistema Renina - Angiotensina - Aldosterona

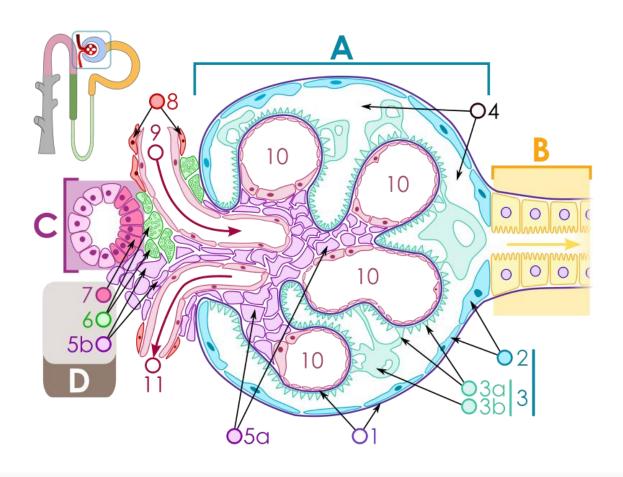


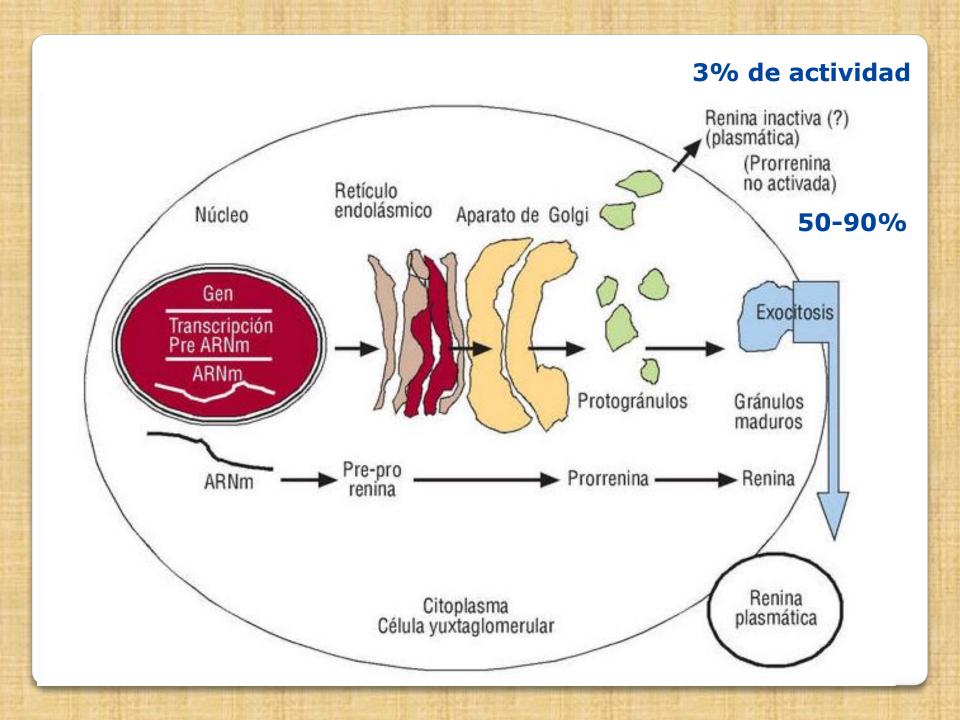
El sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) involucra a 4 órganos diferentes:

- Riñón, productor de renina.
- Hígado, productor de angiotensinógeno.
- El lecho vascular pulmonar, donde actúa la convertasa.
- La corteza suprarrenal, productora de aldosterona.

1. RENINA:

Es una aspartil proteasa de 40 KDa (proteasa ácida), sintetizada por las células granulares del aparato yuxtaglomerular.





Estímulos para la secreción de renina:

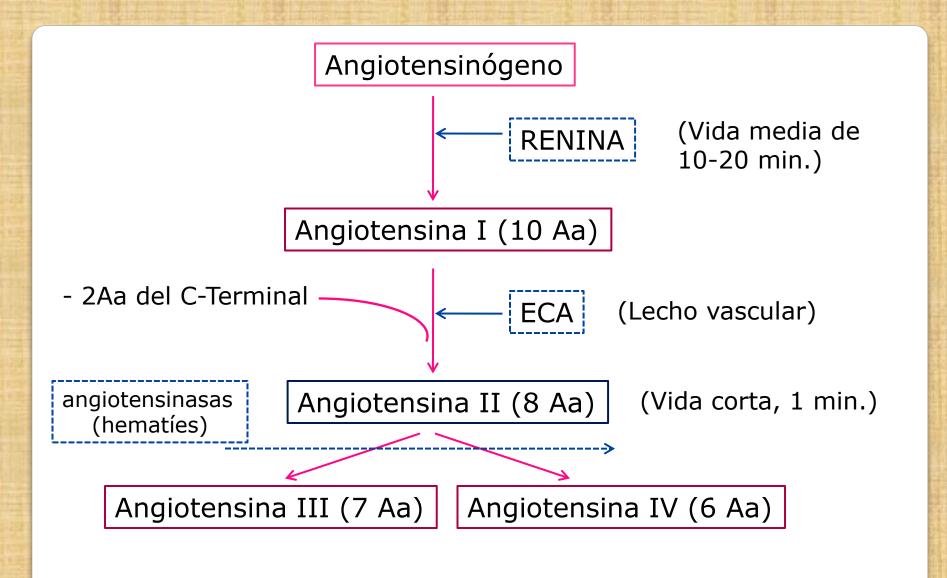
- Hemodinámicos glomerulares: disminución de la presión de perfusión en la arteriola aferente.
- <u>Hidroelectrolíticos</u>: disminución del Na+ en la mácula densa.
- <u>Neuronales (Simpático)</u>, estimulación b1-adrenérgica de las células yuxtaglomerulares.
- Humorales, factores locales o circulantes: prostaglandinas (PGE2, PGI2), NO, dopamina, etc.

En general, el aumento de la concentración de renina plasmática obedece a las siguientes causas:

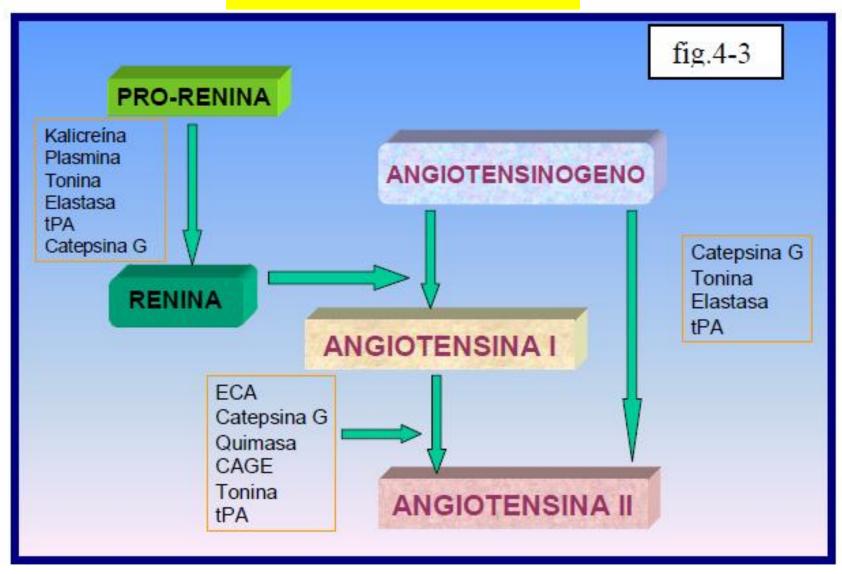
- Hipovolemia (hemorragias, deshidratación, diuréticos).
- Disminución de la osmolalidad.
- Aumento de catecolaminas.
- Bipedestación y el ejercicio.

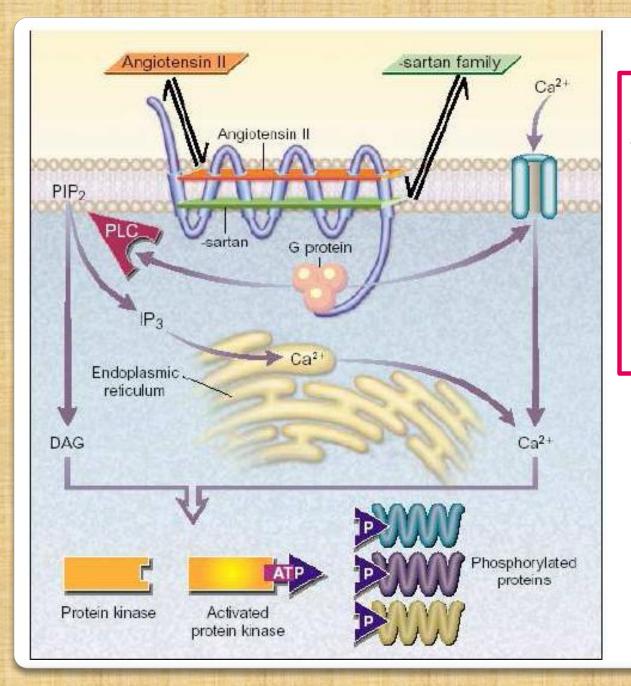
ANGIOTENSINÓGENO

- Es una α2-glicoproteína hepática de 452 Aa.
- La síntesis del angiotensinógeno se estimula por:
- Corticoesteroides.
- Estrógenos.
- Tiroxina (T4).
- Angiotensina II.



VÍAS ALTERNATIVAS





Receptores de angiotensina II:

AT1

AT2

Efectos mediados a través de la estimulación de los receptores ATI:

- Vasoconstricción arteriovenosa (HTA).
- Aumento de la frecuencia cardiaca.
- □ Acciones renales: actúa mayoritariamente sobre la <u>arteriola glomerular eferente</u> aumentando la tasa de filtración. A nivel del <u>T.c.p</u> aumenta la reabsorción de Na+ a nivel de los receptores apicales y la unión baso-lateral.
- Liberación de aldosterona.
- Aumento del tono Simpático.
- **SNC:** liberación de ACTH, ADH, prolactina, y aumento de la sed e ingesta de sal.

Efectos tróficos:

- Aumento de la síntesis de proteínas, y de la proliferación celular (hipertrofia, hiperplasia, angiogénesis).
- Aumento de la síntesis de la matriz extracelular, con proliferación de fibroblastos.

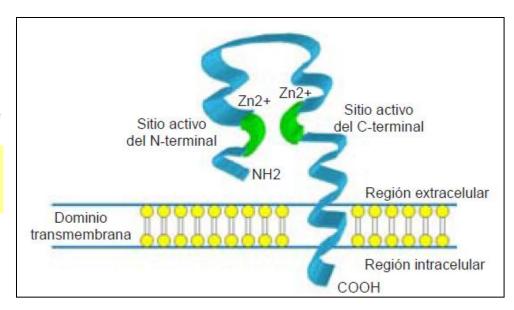
3. Enzima Conversora de Angiotensina

- Proteína de gran tamaño (1278 Aa), denominada *convertasa o quinasa II*.
- Es una peptidil-carboxipeptidasa (Zn2+dependiente) poco específica que genera dipéptidos cuando actúa sobre sus sustratos: angiotensina I, bradiquidinas, encefalinas, etc.
- Es sintetizada por las células endoteliales de los vasos sanguíneos de varios tejidos: **pulmón**, **riñón**, **corazón**, y **SNC**. Pero la mayoría de la conversión ocurre en el pulmón.

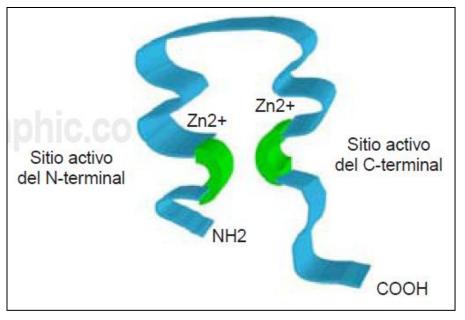
A) ECA SOMÁTICA

Sitio activo C-terminal tiene un 75% de actividad

Es la más importante en la conversión de Ang. II

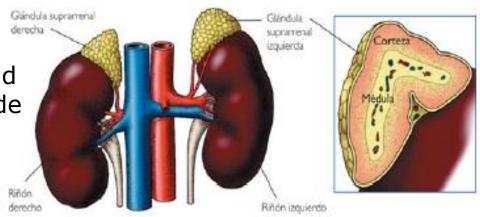


B) ECA SOLUBLE

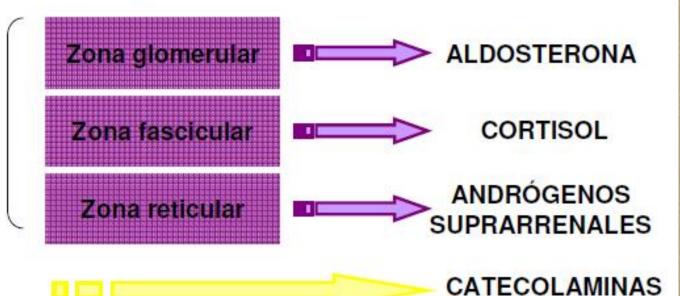


4. ALDOSTERONA

95% de actividad mineralocorticoide







MÉDULA

TRANSPORTE

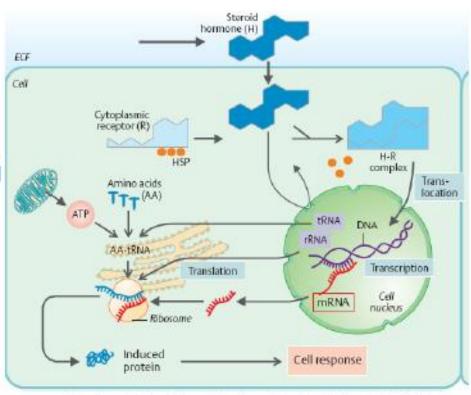
Glucocorticoides:

- Transcortina o CBG.
- Albúmina.
- Menos del 5% libre en plasma.

Aldosterona:

- Transcortina.
- 50% libre en plasma.

MECANISMO DE ACCIÓN



Koolman, Color Atlas of Biochemistry, 2nd edition @ 2005 Thieme

La liberación de aldosterona depende de:

FACTOR

*Angiotensina II

*↑K+

*ACTH

Endotelina

Serotonina

Dopamina

Péptido natriurético auricular

EFECTO

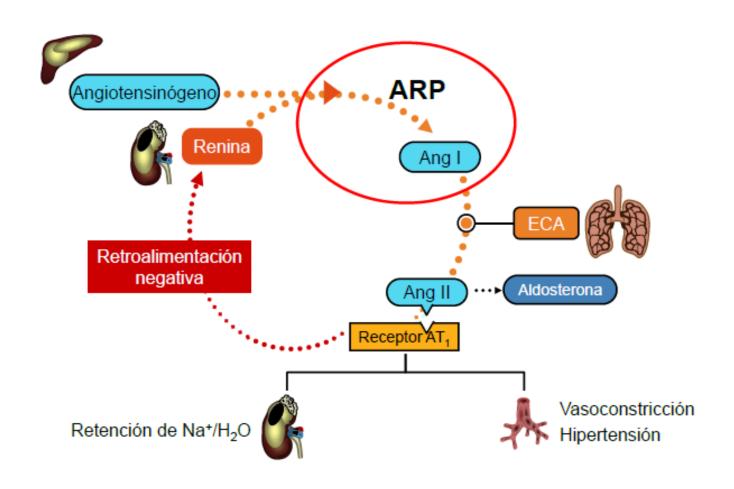
Estimulación

VALORACIÓN DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA -ALDOSTERONA EN EL LABORATORIO

- Actividad Renina Plasmática (ARP).
- Concentración de aldosterona (suero, orina 24H).
- Metabolismo hidroelectrolítico.
- Función renal.

ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA (ARP):

"mide la capacidad de la renina para producir Ang I a partir de angiotensinógeno (ng/ml/hora)"



- Se miden los niveles de Ang. I producidos a pH y T^a determinados a partir del angiotensinógeno pre-existente en el plasma del paciente. La Ang. I formada se mide por inmunoensayo.
- La concentración de Ang. I se correlaciona fielmente con los niveles de Ang. II (activa) ya que la **ECA No es el paso limitante para la velocidad de la reacción**.
- <u>Obtención de la muestra</u>: tubo con tapón blanconacarado, mantener la muestra siempre en frío, centrifugar a 4°C separar el plasma inmediatamente y congelar a -20°C.

Condiciones para la extracción de la muestra:

- Evaluar la medicación del enfermo.
- ❖ Ingesta adecuada de sal (aprox. 3 mg/día) 3 días antes de la extracción.
- Decúbito supino al menos 1 hora antes de la extracción.
- Valores en adultos: 0.2-2.30 ng/ml/h (supino).

CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE RENINA (CPR):

- Mide la concentración de renina circulante en plasma.
- La medida se expresa en pg/ml ó ng/ml.
- Existe una buena correlación entre ARP y CRP.
- La ARP es la medida más utilizada.

Independientemente del estímulo que desencadene la liberación de la renina, se produce un aumento paralelo de ARP y CRP.

ALDOSTRONA EN SUERO

Método: RIA.

Ayuno de 9 horas.

Muestra: un suero con centrifugación

rápida en frío y congelación inmediata.

Valores: Supino 10-160 pg/ml;

Ortostática: 40-310 pg/ml

ALDOSTERONA EN ORINA

Método: RIA.

Sin preparación

Muestra: orina de 24 horas

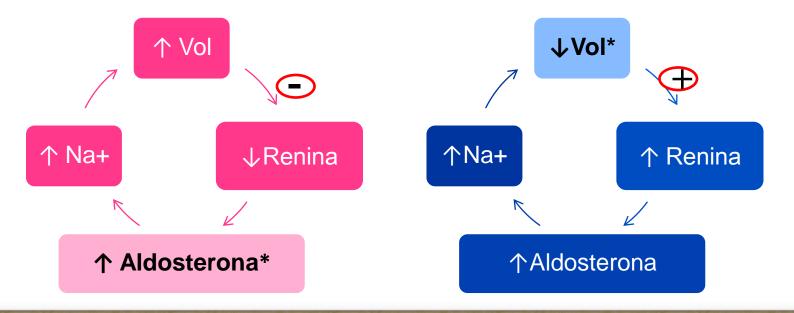
Valores: 6-25 mg/24 horas

*no hay influencia de ritmos de secreción, y cambios posturales.

Hiperaldosteronismo

- Secreción excesiva de aldosterona:
 - PRIMARIO: glándula suprarrenal.
 - SECUNDARIO: estímulo extrasuprarrenal.

Hiperaldosteronismo 1º Hiperaldosteronismo 2º



HIPERALDOSTERONISMO 1º

- □ Es un síndrome descrito por Conn en 1955, mayor prevalencia en \bigcirc (2/1), caracterizado por:
- HTA: ≥160 mmHg de sístole, y/o ≥100 mmHg de diástole.
- 2. Hipopotasemia ≤ 3.5 mEq/L; síntomas que produce: <u>fatiga</u>, <u>debilidad muscular</u>, <u>calambres</u>, <u>parestesias</u>, <u>cefaleas</u>, <u>palpitaciones</u>, <u>diabetes insípida (poliuria, polidipsia</u>).
- 3. ↑Aldosterona;↓ARP; Hipernatremia (↑Na+).
- **4. Alcalosis metabólica**, producida por la pérdida de H+ en orina.
- **5. Normalmente NO hay EDEMA.** ("Fenómeno de escape"). Diuresis espontánea con eliminación de Na+ y agua.

□ Cuando se utiliza como cribado el cociente Aldosterona Plasmática/ARP, la prevalencia del HA1º se sitúa entre 5-20% de la población de hipertensos según las series estudiadas. Representando el HA1º la causa más frecuente de HTA secundaria.

□ Cociente AP/ARP:

- ❖ Valores de referencia: 1.5-11.0.
- AP≥ 15 ng/dl.
- ❖ ARP < 1,0 ng/ml/h.</p>
- **❖** AP/ARP≥ 30 ► Diagnóstico de HA1º.

CAUSAS DE HIPERALDOSTERONISMO 1º

- Adenoma productor de aldosterona o **Síndrome de Conn**, 35% de los casos. Tumores benignos normalmente de pequeño tamaño y bien encapsulados.
- Hiperplasia bilateral idiopática, 60% de los casos por introducción de nuevas pruebas diagnósticas. Hiperplasia de ambas glándulas con o sin nódulos.
- ➤ Hiperplasia unilateral primaria, 2% de los casos.
- ➤ Otras causas poco frecuentes. Carcinoma productor de aldosterona, < 1% de los casos.

HIPERALDOSTERONISMO 2º

■ Existe una activación del sistema renina-ang. con producción secundaria de aldosterona.

↑AP, ↑ARP; AP/ARP ≤ 10 ► Diagnóstico de HA2º.

1. Con Hipertensión:

- * HTA renovascular: por estenosis de una o ambas arterias renales ya sea por aterosclerosis o hiperplasia fibromuscular. Como resultado se produce una
 ↓de la presión de perfusión a nivel renal. Lo cual activa la liberación de renina. Es la causa más frecuente, 1-4% del total de pacientes hipertensos.
- Reninoma: tumor de células yuxtaglomerulares productor de renina.

2. Sin Hipertensión y con Edema:

Existe una **de volumen plasmático** que estimula la liberación renal de renina.

Cirrosis hepática.

Síndrome nefrótico.

En ambos casos hay una

<u>↓ albúmina</u> disminuyendo
la presión oncótica →
edema → <u>↓Vol. Plasmático</u>

► + liberación de renina.

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC).

CAUSAS DE HIPOALDOSTERONISMO: ↑K+, acidosis metabólica, ↓Na+, deshidratación, calambres.

- □ H. hipo-rreninémico: ↓AL, ↓ARP
- Nefropatía diabética (75%).
- Otras nefropatías: mieloma, LES, amiloidosis, etc.
- > Fármacos: AINE.
- H. hiper-rreninémico: ↓AL, ↑ARP
- Enfermedad de Addison (más frecuente).
- ightharpoonup Hiperplasia suprarrenal congénita (21 α -hidroxilasa, y otras).
- Pseudo-hipoaldosteronismo: <u>↑AL,↑ARP</u>
- A) Congénito (defecto de los receptores de aldosterona). B) Adquirido: uso de diuréticos ahorradores de K+.