

SIMPOSIO REDEFINICIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

SIMPOSIUM REDEFINITION OF HIGH BLOOD PRESSURE

1. Médico Internista – Nefrólogo, Past Presidente de la Sociedad Peruana de Hipertensión Arterial, Past Presidente de la Academia Nacional de Medicina

Conflictos de interés: No existen en el presente artículo

Financiamiento: Autofinanciado

Recibido: 13 abril 2018

Aprobado: 16 abril 2018

Correspondencia:

Patrick Wagner Grau

✉ pwagner2310@yahoo.es

Citar como: Wagner Grau P. Fisiopatología de la hipertensión arterial: nuevos conceptos. Rev Peru Ginecol Obstet. 2018;64(2):175-184. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2075>

Fisiopatología de la hipertensión arterial: nuevos conceptos

Pathophysiology of hypertension: New concepts

Patrick Wagner Grau¹

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2075>

RESUMEN

La fisiopatología de la hipertensión arterial es compleja, pues intervienen múltiples factores que, en su mayoría, tienen una base genética. Se ha podido mostrar que es el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) el que tiene mayor importancia, puesto que condiciona la acción de otros factores humorales y/o neurales, tales como producción de endotelina, la inhibición del óxido nítrico o de la prostaciclina, la acción de catecolaminas o de vasopresina, del factor ouabaína-sensible o FDE, del tromboxano A2 (TxA2) y de diversas sustancias vasopresoras endógenas. Se presenta en este artículo una revisión exhaustiva de lo que conocemos hoy acerca del SRAA. Y se incluye algunas novedades de la investigación del SRAA.

Palabras clave. Hipertensión; Renina; Angiotensina; Nuevas angiotensinas; Protección vascular.

ABSTRACT

The pathophysiology of hypertension is complex because it involves multiple factors which mostly have a genetic basis. It has been shown that the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is the most important factor, since it determines the action of other humoral and/or neural factors such as production of endothelin, inhibition of nitric oxide or prostacyclin, action of catecholamines, vasopressin, ouabain-sensitive factor, thromboxane A2 (TxA2) and various vasopressor endogenous agents. In this article, we present a thorough review of what we know today about the RAAS. We also include some new research on this system.

Keywords: Hypertension; Renin; Angiotensin; New angiotensins; Vascular protection.



INTRODUCCIÓN

La fisiopatología de la hipertensión arterial (HTA) es compleja. En ella intervienen múltiples factores que tienen, en su mayoría, una base genética. Sin embargo, entre todos estos factores ha podido mostrarse que es el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) el que tiene mayor importancia puesto que, de algún modo, condiciona la acción de otros factores humorales y/o neurales, tales como producción de endotelina, la inhibición del óxido nítrico (NO) o de la prostaciclina (PGI₂), la acción de catecolaminas o de vasopresina (AVP), del factor ouabaína-sensible o FDE, del tromboxano A₂ (TxA₂) y de diversas sustancias vasopresoras endógenas.

Por lo dicho, presentaremos una revisión exhaustiva de lo que conocemos hoy acerca del SRAA que, debiera llamarse, sistema renina(s)-angiotensina(s)-aldosterona, pues sabemos que existen más de una renina y también más de una angiotensina, con distintas y específicas actividades biológicas.

EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (SRAA)

La renina es una enzima peptídica de la superfamilia de las aspartil-proteasas, con un PM de 37 000 a 40 000. Se forma a partir de la prorenina, almacenada en gránulos secretorios en el interior de las células, de donde puede salir a la circulación en forma intacta o procesada como renina, secretada de una manera regulada.

La prorenina circulante permanece intacta y, aunque su papel en la homeostasis permanece desconocido, se ha sugerido que sirve como reservorio para la generación de renina en los tejidos periféricos.

La primera producción, a partir de angiotensinógeno o sustrato de la renina (una alfa 2 globulina de origen hepático), es la angiotensina I (deca péptido relativamente inactivo). La AI se convierte en el octapéptido angiotensina II (A II), pero también puede formarse una angiotensina 1-7 (A1-7) de actividad vasodepresora, identificada principalmente en la gestación normal.

La AII es convertida luego en el heptapéptido angiotensina III (AIII). En los seres humanos, la AIII posee solo 15 a 30% de la actividad de la AII, está

presente en pequeñas concentraciones y su significado fisiológico es incierto. Se ha postulado que intervendría principalmente en la liberación de aldosterona a partir de la células de la capa glomerulosa de la corteza suprarrenal. También ha sido detectado un hexapéptido, angiotensina IV (AIV), cuyo receptor AT₄ ha sido identificado en los túbulos renales y que intervendría en el transporte tubular de sodio y de agua.

La reacción de AI a AII es catalizada por una enzima, la enzima convertidora o ECA, localizada en los capilares pulmonares, la membrana luminal de las células endoteliales, el glomérulo y otros órganos.

El sitio más importante de expresión del gen de la renina está constituido por las células yuxttaglomerulares del riñón, aunque es también expresado, en menor cantidad, en otros tejidos tales como las suprarrenales, el músculo liso vascular, los testículos y los ovarios.

La secreción de renina por las células yuxttaglomerulares está controlada por señales intrarrenales tales como la presión de perfusión renal y la composición del líquido tubular y extrarrenales, debidas a cambios en la ingesta de sodio, potasio o calcio y por el sistema nervioso simpático. La secreción de renina refleja la influencia de estas numerosas señales, integradas por las células yuxttaglomerulares a través de diversos mensajeros secundarios intracelulares, tales como el AMP cíclico y el calcio citosólico. Las células yuxttaglomerulares están localizadas en la arteriola aferente del glomérulo y captan los cambios o variaciones de la presión de perfusión: ante una presión reducida se aumenta la secreción y ante un aumento de la presión de perfusión se inhibe la secreción de la renina.

Existen otros factores circulantes susceptibles de modificar la secreción de renina; así por ejemplo, la AII inhibe la secreción de renina independientemente de sus efectos constrictores sobre los vasos renales. Cuando se reducen los niveles circulantes de AII, la secreción de renina aumenta en forma importante. La hormona natriurética auricular (FAN) y la arginina-vasopresina (AVP) inhiben la secreción de renina. La ACTH estimula su secreción, lo que es capaz de explicar la variación diurna del nivel de renina, que es mayor en la mañana y disminuye a lo largo del día (ritmo circadiano), lo mismo que el ritmo de secreción de la ACTH y el cortisol.



Esta variación es susceptible de tener implicaciones clínicas, en el sentido de que el nivel de renina constituye un factor de riesgo para el infarto del miocardio en los pacientes hipertensos, siendo este (el infarto) más frecuente en las horas de la mañana.

ANGIOTENSINÓGENO O SUSTRATO DE LA RENINA

Se trata de un péptido con un peso molecular de 62 000 a 65 000 D, secretado por la célula hepática, que circula en la fracción 1-2 globulina del plasma, clivado por la renina para producir AI, sin mayor actividad biológica.

AI es transformada en AII, con intensas acciones biológicas, gracias a la actividad de la ECA. Los niveles circulantes de angiotensinógeno son mucho menores que la Km (constante de Michelis) de la renina por su sustrato; por esta razón el nivel de angiotensinógeno es el factor limitante de la reacción. Esto significa que cuando el nivel de angiotensinógeno aumenta, se incrementa la conversión tanto a AI como a AII.

La producción hepática de angiotensinógeno es estimulada por los glucocorticoides, los estrógenos, la tiroxina y la misma AII. Por este motivo, el aumento de la producción de angiotensinógeno contribuye a la hipertensión que se observa en el hipertiroidismo, el síndrome de Cushing y en las mujeres susceptibles que ingieren anticonceptivos orales (se ha demostrado que también los progestágenos sintéticos incrementan la producción de angiotensinógeno). Diversos tejidos expresan el gen de angiotensinógeno: aun cuando el hígado es el mayor sitio de expresión, las suprarrenales, los riñones, el corazón y el tejido vascular son asimismo ricos en el mRNA del angiotensinógeno^(1,2).

ANGIOTENSINAS

La AII es el vasoconstrictor más potente de la circulación, después de la endotelina (ET1). Posee efectos fisiológicos en concentraciones subnanomolares. Resulta, como señalamos, de la acción de la ECA sobre AI. ECA es una metaloproteasa que requiere la presencia de zinc en el sitio activo para funcionar. Además de sus efectos activadores sobre las angiotensinas, ECA participa en la degradación de otros péptidos tales como bradiquinina y encefalinas. En ciertas condiciones patológicas tales como hipertiroidismo,

diabetes mellitus y sarcoidosis, los niveles circulantes de ECA se hallan aumentados, aunque se desconoce el mecanismo y su significado clínico.

Las acciones de la AII incluyen la inducción de la contracción de músculo liso vascular, la estimulación de la síntesis y secreción de aldosterona en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal, la facilitación de la liberación de noradrenalina en las fibras terminales adrenérgicas y la modulación del transporte de sodio a nivel de las células tubulares renales. AII aumenta asimismo el estrés oxidativo al activar las oxidasas NADH y NADPH.

Esta amplia diversidad de acciones es el resultado de la existencia de varias isoformas de receptores para AII y sus fragmentos, de la expresión tisular de estos receptores y de sus diferencias en los mecanismos de señalización. Se han identificado a la fecha por lo menos dos importantes isoformas del receptor de AII: el receptor 1 (AT1) y el receptor 2 (AT2). Parecen existir asimismo receptores AT3 y AT4. Las consecuencias fisiológicas de las funciones de los receptores 1 y 2 son diametralmente opuestas, lo que refleja las diferencias de sus propiedades moleculares y funcionales. El receptor AT1 se expresa en los tejidos somático y cerebral, predominando en órganos y tejidos comprometidos en el balance hidroelectrolítico y en la regulación de la presión arterial. Se encuentra principalmente en las suprarrenales, en el músculo liso vascular, en los riñones y en el corazón. En el cerebro está localizado en áreas específicas implicadas en la acción dipsogénica de la AII, en la liberación de vasopresina y en el control neurogénico de la presión arterial. El receptor AT1 posee cinco mecanismos de transferencia de la señal: activación de la fosfolipasa C, estimulación de los canales de calcio dependientes de voltaje, activación de la fosfolipasa A2, de la fosfolipasa D y estimulación de la adenilciclasa. Los de mayor importancia parecen ser la activación de la fosfolipasa C y de los canales de calcio, que tienen lugar en pocos segundos. Estas señales intracelulares llevan a que la AII desempeñe un papel central en el crecimiento y diferenciación de las células del músculo liso vascular. La activación tardía de la vía de las oxidasas está implicada en la inducción de los genes del crecimiento celular. La formación de aniones superóxido y de peróxido de hidrógeno causa disfunción del endotelio y degradación del óxido nítrico⁽³⁻⁸⁾.



El receptor AT2 es regulado durante el desarrollo. Es abundante en diversos tejidos fetales, donde se expresa en forma transitoria. La proporción AT2 || AT1 varía según las especies y en los diversos tejidos. Así, por ejemplo, el tejido miometrial humano expresa solo el receptor AT2, variando entre el 10% en las glándulas suprarrenales hasta el 58% en la corteza renal. De forma importante, el receptor AT2 aparece después del daño vascular, de infarto del miocardio, de falla cardiaca y de daño de nervios periféricos, reflejando la reactivación de un programa genético fetal.

La mayoría de efectos conocidos de Ang II se hallan mediados por el receptor AT1: vasoconstricción, liberación de aldosterona y de vasopresina, retención de sodio y agua, activación simpática y efectos autocrinos y paracrinos sobre la proliferación y la migración celulares así como sobre la formación de la matriz extracelular⁽⁸⁾. Tabla 1.

La activación del receptor AT2 parece inactivar las quinasas de las proteínas activadas por mitógenos (MAP), produciendo antiproliferación y promoción de la apoptosis. Parece ser un hecho que el receptor AT2 se opone a algunos efectos del receptor AT1 y desempeña un importante papel en el desarrollo y la diferenciación celulares, así como en la reparación de los tejidos. La estimulación del receptor AT1 produce vasoconstricción, proliferación y formación de matriz extracelular. En contraste, la estimulación del receptor AT2 causa vasodilatación, antiproliferación y modula la formación de matriz extracelular (tabla 2).

TABLA 1. EFECTOS DE LA Ang II MEDIADOS POR EL RECEPTOR AT1.

Vasoconstricción arterial y venosa
Retención de Na (por la aldosterona)
Hipertrofia de células vasculares y cardíacas
Fibrosis vascular y cardíaca (acción sobre el colágeno)
Hiperplasia de fibroblastos
Citotoxicidad sobre el miocardio
Aumento de endotelina (ET1)
Aumento de vasopresina/ ADH
Facilitación simpato-adrenérgica
Formación de RRO (superóxido).
Aumento de PAI - 1
Expresión genética alterada

TABLA 2. EFECTOS DE LA Ang II MEDIADOS POR EL RECEPTOR AT2.

- Antiproliferación
- Inhibición del crecimiento celular.
- Diferenciación celular
- Reparación tisular
- Apoptosis
- Vasodilatación
- Desarrollo del riñón y tracto urinario (acción sobre tejidos fetales).

El receptor AT2 está también comprometido en la producción de natriuresis por presión, inducida por Ang II, por lo menos en la rata. La reaparición del receptor AT2 en varias situaciones patológicas sugiere un rol de este receptor en la fisiopatología de esas condiciones. Hay evidencia que el receptor AT4 pudiera promover fibrosis renal⁽⁹⁾.

Ang II posee dos efectos sistémicos mayores que actúan para corregir la hipovolemia o hipotensión, generalmente responsables del estímulo para la secreción de renina. Ang II promueve la retención renal de sodio y agua así como la expansión del volumen plasmático: la estimulación directa de la reabsorción de sodio en el túbulo proximal y el aumento de la secreción de aldosterona que, a su vez, aumenta el transporte en el túbulo colector cortical.

Ang II produce, pues, vasoconstricción arteriolar con aumento de la presión arterial sistémica al incrementar la resistencia periférica. Además de su acción vasoconstrictora directa sobre el músculo liso, Ang II facilita la liberación y aumenta la sensibilidad a la noradrenalina. El efecto neto es que Ang II desempeña un importante papel en el mantenimiento de la presión arterial en todas las circunstancias en que hay un aumento de la secreción de renina. Ello ocurre en la hipertensión asociada con estenosis de la arteria renal y en pacientes normotensos con depleción del volumen circulante efectivo. Además de sus efectos hemodinámicos sistémicos, Ang II afecta la tasa de filtración glomerular al constreñir la arteriola eferente glomerular y, en menor grado, la aferente y la vasculatura preglomerular. El resultado final es la elevación de la presión intraglomerular, lo que tiende a mantener la tasa de filtración glomerular cuando la presión arterial sistémica cae o existe una reducción en el número de nefrones funcionantes. Ang II aumenta, asimismo, el crecimiento y la proliferación celular del músculo liso. Esta acción se halla mediada



por el aumento en la expresión de los genes de factores de crecimiento tales como el protooncogén *c-myc* y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), por la estimulación de la síntesis de ADN y por el incremento de la producción de proteínas de la matriz extracelular. De esta manera, AII desempeña un papel en la hipertrofia arteriolar inducida por la hipertensión y, posiblemente, en el desarrollo fetal normal⁽¹⁰⁻¹²⁾.

La concentración de ECA es mayor en los pulmones y se ha creído que la mayor parte de la formación de AII tiene lugar en la circulación pulmonar. Resulta ahora claro que AII puede ser sintetizada en una amplia variedad de tejidos, incluyendo los riñones, el endotelio vascular y el cerebro. La hipovolemia, por ejemplo, produce un aumento en la expresión del mRNA de la renina en el glomérulo y del mRNA del angiotensinógeno en el túbulo proximal. Este también posee ECA y receptores para AII, lo que sugiere formación local de la hormona con el fin de aumentar la reabsorción proximal de sodio. En forma similar, el sistema renina-angiotensina local es capaz de mediar en el estímulo hiperkalemico para la liberación de aldosterona en la zona glomerulosa de las glándulas suprarrenales⁽¹³⁾.

La consecuencia clínica de estas observaciones es que la medición de la actividad renina plasmática (ARP) o de la concentración de AII no constituye un estimativo exacto de la actividad tisular del sistema. En ciertos pacientes con hipertensión esencial, AII parece ser responsable de la vasoconstricción renal y la retención de Na, persistentes aun cuando sus niveles plasmáticos sean similares a los de otros hipertensos con perfusión renal normal. Estos hallazgos sugieren un aumento selectivo de la actividad del sistema renina-angiotensina intrarrenal. El mecanismo exacto por el cual ello ocurre permanece desconocido. La generación local de AII por el endotelio vascular puede ser importante en la regulación del tono vascular y, posiblemente, en el desarrollo de la hipertensión arterial. Este efecto local pudiera explicar el porqué los inhibidores ECA son antihipertensivos útiles aun en pacientes con ARP baja y niveles circulantes de AII disminuidos.

La AII vascular es capaz de producir vasoconstricción por estimular las células de la musculatura lisa vascular y por aumentar el tono simpá-

tico al facilitar la liberación de catecolaminas de las terminaciones nerviosas noradrenérgicas. El sistema renina-angiotensina estimula también la síntesis y la liberación de prostaciclina endotelial y del factor relajante derivado del endotelio (EDRF), lo que lleva a la relajación del músculo liso vascular; el efecto neto final dependerá de la relativa contribución de estos mecanismos opuestos. AII parece afectar a las arterias grandes; su bloqueo con inhibidores ECA aumenta la compliance arterial, apoyando el rol del sistema vascular. AII posee, asimismo, acción sobre el músculo liso venoso.

El sistema renina-angiotensina vascular local es susceptible de participar en la resistencia cerebro vascular y en la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral. ECA disminuye los límites de la autorregulación del flujo cerebral tanto en ratas normotensas como en ratas espontáneamente hipertensas, lo que pudiera explicar la preservación del flujo cerebral a pesar de la reducción de la presión arterial en pacientes con falla cardiaca tratados con inhibidores ECA^(14,15).

Aunque los hallazgos en seres humanos son indirectos, la importancia potencial de los sistemas renina-angiotensina locales ha sido demostrada en forma más convincente en experimentos en los que se insertó un gen de renina de un ratón a ratas normotensas. La presencia de este gen extra de renina produjo hipertensión severa que fue corregida por un inhibidor ECA. No obstante la evidencia de que la hipertensión fue mediada por la AII, la ARP, los niveles plasmáticos de AII y el contenido renal de renina se hallaban por debajo de lo normal mientras que el contenido suprarrenal de renina se hallaba marcadamente elevado. Así, el aumento de la presión arterial en este modelo de hipertensión con renina baja, fue mediado por un aumento de renina local en las suprarrenales y quizás también en otros órganos como el endotelio vascular. En otra serie de experimentos se ha logrado demostrar que los alelos de renina cosegregan con la presión arterial en ratas sensibles o resistentes a la sal. Estos experimentos demuestran la localización de un gen para la regulación de la presión arterial en una parte del genoma cercana o idéntica al locus de la renina. En los estudios de hipertensión experimental por constricción de la arteria renal, se sabe que el sistema renina-angiotensina desempeña un papel de máxima importancia en la fisiopatología de este modelo. Fue posible



demostrar que en las ratas con constricción de la arteria renal, la expresión del mRNA de la renina aumenta inicialmente para luego caer a niveles inferiores a los basales. En ratas con hipertensión tipo Goldblatt, existe un aumento de seis veces el nivel del mRNA de la renina en los animales con estenosis, al compararlos con los animales normales. Estos estudios sugieren que el sistema renina-angiotensina intrarrenal puede actuar como modulador en esta forma de hipertensión. El sistema renina-angiotensina parece estar mal regulado en la hipertensión de la rata espontáneamente hipertensa. En esta cepa de ratas, los niveles de mRNA para angiotensinógeno no varían con los cambios en la ingesta de Na y son inferiores a los de la rata normotensa, sugiriendo que pudiera haber una regulación anormal del sustrato de la renina en el riñón⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Ha sido demostrado recientemente un aumento de los niveles vasculares de AII y cambios arterioescleróticos concomitantes en las fases temprana y tardía de ratas con hipertensión renal. Los niveles aumentados de AII en la pared vascular se debieron a incrementos de la renina y de la ECA vasculares, lo que es capaz de contribuir al desarrollo y mantenimiento de la hipertensión y a la posterior arterioesclerosis, mediados por la hipertrofia y proliferación del músculo liso vascular inducidas por la acción local de la AII vascular.

El sistema renina-angiotensina no parece contribuir en forma importante en el control de la presión arterial en los individuos normales sin hipovolemia, ya que la inhibición de la renina no produce efecto alguno sobre la presión arterial de estos sujetos, mientras que en los mismos individuos, los inhibidores ECA reducen la presión arterial por su acción sobre otras hormonas diferentes de la AII. En efecto, estos fármacos impiden la degradación de la bradiquinina o aumentan la concentración de prostaglandinas vasodilatadoras o la de los factores relajantes derivados del endotelio (EDRF y EDHF)^(18,19).

El papel del sistema renina-angiotensina en la hipertensión arterial humana ha sido estudiado utilizando sondas de los diferentes componentes del sistema. Los estudios iniciales empleando propranolol comprobaron que este sistema es capaz de sostener la hipertensión arterial en el ser humano. Este fármaco inhibe la liberación renal de renina y produce una disminución de la

presión arterial que se correlaciona con su efecto inhibitor sobre la actividad de la RP. En estudios posteriores en los que se clasificaron a los pacientes hipertensos en diferentes subgrupos mediante un nomograma de sodio/renina, los mayores efectos antihipertensivos se vieron en los pacientes con renina alta y los menores, en pacientes con renina baja. Utilizando inhibidores más específicos del sistema renina-angiotensina, como son los inhibidores de la renina, ha sido posible clarificar la participación de este sistema biológico en la génesis y el mantenimiento de la hipertensión arterial. Diferentes tipos de inhibidores como los anticuerpos contra la renina y los péptidos inhibidores directos han disminuido la actividad de la renina y también la presión arterial. Algunos estudios clínicos con enalkiren, que es un inhibidor de la renina, han demostrado supresión de la ARP y de la AII en voluntarios normales y disminución de la presión arterial en sujetos con hipertensión esencial.

Utilizando enalkiren, ciertos autores han demostrado fehacientemente el papel del sistema renina-angiotensina en el mantenimiento de la hipertensión arterial en el ser humano. Ellos administraron este agente intravenoso a pacientes con hipertensión esencial con renina baja, normal o alta tanto en condiciones basales como después del uso de diuréticos. Encontraron que después de la administración se produjo una disminución significativa y sostenida de la presión arterial aún en condiciones basales de ingesta libre de sodio. La actividad basal de la renina plasmática antes de la administración de la droga se correlacionó con los cambios inducidos en la presión arterial, siendo mayor la caída de la presión en los pacientes con renina alta. Las diferencias en la presión arterial entre los subgrupos de renina fueron relativamente modestas y no fueron significativas durante el período de depleción de sodio con los diuréticos. Los efectos hipotensores del inhibidor de la renina se vieron aumentados después de la terapia diurética.

Estas observaciones apoyan el concepto de que existe una recíproca relación entre el sistema renina-angiotensina y el balance de sodio en la patogenia de la hipertensión: en condiciones basales, el sistema renina-angiotensina tisular parece ser un importante participante en la elevación de la presión arterial en pacientes hipertensos en condiciones basales, pero durante el



estímulo con depleción de sodio, la renina circulante asume un más importante papel como determinante de la presión arterial^(16,20).

EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA Y LAS CONSECUENCIAS DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El bloqueo del sistema renina-angiotensina ha demostrado beneficios que van más allá del obtenido por la sola reducción de la presión arterial. Los resultados de un estudio relativamente grande, en que se comprobaron los efectos de un inhibidor ECA (IECA), ramipril, y un beta-bloqueador, atenolol, mostraron una significativa reducción del índice de masa ventricular izquierda a los 6 meses con el IECA, pero no con el beta-bloqueador, a pesar de haber alcanzado el mismo nivel de presión arterial con ambos fármacos.

Otro estudio reciente ha mostrado que la inhibición del sistema renina-angiotensina con lisinopril fue capaz de reducir considerablemente la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en pacientes hipertensos que presentaban una marcada HVI antes del tratamiento. La reducción de la masa ventricular no se correlacionó con la disminución de la presión arterial medida en el consultorio. Aunque sí se encontró correlación con la reducción de la presión arterial ambulatoria de 24 horas, los coeficientes de correlación no fueron superiores a 0,4, lo que sugiere que otros factores además de la presión arterial, fueron responsables de la regresión de la HVI.

La evidencia apunta también a que el sistema renina-angiotensina posee un importante papel en la disminución de la reserva coronaria, descrita en los pacientes hipertensos. Si se le administra un diurético por varios días a un hipertenso, se produce una leve pero significativa disminución del flujo coronario en reposo y una importante limitación del aumento del flujo coronario cuando el paciente se somete a ejercicio isométrico. Esta limitación desaparece si al paciente se le agrega un IECA, lo que indica que la disminución de la reserva coronaria es debida a la activación del sistema renina-angiotensina causada por el diurético.

Estudios en pacientes con falla cardiaca con diferentes IECAs, han mostrado mayor beneficio, en el aumento de supervivencia, con el IECA que con la terapia convencional. Un interesante aspecto de estos estudios fue la observación de la disminu-

ción en un 25% de los infartos del miocardio, lo que sugiere que la inhibición del sistema renina-angiotensina por estos fármacos previene la arterioesclerosis. El estudio HOPE demostró recientemente en forma fehaciente que la utilización crónica de IECAs es capaz de reducir los eventos cardiovasculares en pacientes con múltiples factores de riesgo para desarrollar arterioesclerosis.

Un reciente estudio encuentra una potencial relación entre All, arterioesclerosis y formación de aneurismas aórticos. Los autores estudiaron los efectos de All en ratones deficientes en apo E, que presentan hipercolesterolemia y desarrollan arterioesclerosis aún con una dieta baja en colesterol. La infusión de All promovió dramáticamente la aparición de lesiones vasculares, incluyendo un aumento de la extensión de la arterioesclerosis, una variación en la naturaleza de las lesiones, cambios en la adventicia y formación de grandes aneurismas abdominales. Estos efectos se observaron sin que la infusión de All modificara la presión arterial de los ratones. All es susceptible de inducir arterioesclerosis debido a que actúa sobre múltiples tipos de células y promueve una reacción inflamatoria en la pared vascular. Uno de los factores que intervienen es aparentemente, la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1), un producto de las células endoteliales y del músculo liso cuya expresión es inducida por la All.

All, además, estimula la producción de radicales reactivos de oxígeno (RRO) que, a su vez, promueven la incorporación de lípidos por las células espumosas (*foam cells*), inducen la expresión de productos de genes sensibles a la oxidorreducción, las moléculas de adhesión vascular (VCAM-1) y las moléculas quimioatrayentes de monocitos o MCP-1⁽²¹⁻²⁶⁾.

Otro importante mecanismo de producción de arterioesclerosis por parte de All, es la disfunción endotelial, determinada por la defectuosa relajación vascular en presencia de acetilcolina. All causa disfunción endotelial en animales y los IECAs mejoran notablemente esta disfunción en los pacientes portadores de enfermedad coronaria.

Todos estos efectos se hallan presentes, en mayor o menor grado, en los pacientes hipertensos, diabéticos o no, portadores de nefropatía.



Se han hallado diversas angiotensinas denominadas:

A1-7 = Vasodilatadora, antiproliferativa

A1-9 = Intermedia (entre A1 y A1 y A1-7)

A1-9 = Se convierte en A1-7 y no en AII.

Otras angiotensinas descritas:

A1-5 = Forma degradada de la A1-7

A1-4 = Forma degradada de la A1-7

A5-7 = Forma degradada de la A1-7

A3-7 = Metabolito activo de la A1-7

A1-9 se convierte en A1-7 por acción de una endopeptidasa (neprilisina).

HAY DOS ECAs:

- La ECA1 que es la enzima fisiológica clásica
- La ECA2, que es la enzima que lleva a la formación de la A1-7.

ALGUNAS NOVEDADES DE LA INVESTIGACIÓN DEL SRAA

- En el ventrículo izquierdo, se encuentra una elevada concentración de renina 1-A. Se trata de una forma de renina incompleta cuya tasa se incrementa después de un infarto del miocardio.

En diversos otros tejidos coexisten la renina y la renina 1-A, como se observa, por ejemplo, en la glándula suprarrenal.

Se piensa que la renina 1A-intracelular se dirige a las mitocondrias, principalmente, y produciría angiotensina intracelular.

Está documentada la existencia tanto de un SRAA suprarrenal como de un SRAA intracrino: se sabe que la renina 1-A es exclusivamente intracelular y es diferente y, en muchos aspectos, opuesta a la prorenina. Ella (la renina 1-A) conforma el SRA intracrino o intracelular.

- Desde hace tiempo se conoce que la enzima quimasa convierte la angiotensina I en angiotensina II.

Se ha demostrado últimamente que existe una segunda ECA, ECA2, que convierte la angiotensina I en angiotensina 1-9 (A1-9). Luego, la ECA clásica convierte a la A1-9 en A1-7 (péptido esencialmente vasodilatador). Se produciría así un *shunt* ECA2-ECA.

Por su lado, las catepsinas convierten al angiotensinógeno en angiotensina I y, luego, a la angiotensina I en angiotensina II.

La tonina (proteasa) genera angiotensina I.

- Se sabe que el sistema de angiotensina monocito macrófago está implicado en la ruptura de la placa aterosclerótica.
- Se ha hallado ARNm del angiotensinógeno tanto en la capa adventicia vascular como en el tejido adiposo: la angiotensina II pudiera, por tanto, influir sobre el desarrollo de las células grasas (adipocitos).
- La prorenina circulante se une al receptor de IGF-manosa en los miocitos cardiacos, de donde es internalizada y activada. Existen, en efecto, dos clases de receptores IGF-prorenina: manosa y no manosa. El primero parece ser un receptor de aclaramiento (*clearance receptor*).
- Se ha demostrado múltiples receptores prorenina-renina localizados en diversas células-*target*.

El complejo prorenina-renina se comporta y funciona como una verdadera hormona circulante.

Tabla 3. RESUMEN DE ALGUNAS NOVEDADES EN LA INVESTIGACIÓN DEL SRAA.

- Antagonistas de renina: terlakiren, ciprokiren, zankiren, remikiren, CGP38-560, enalkiren y aliskiren
- 4 receptores de AII (AT1, AT2, AT4, AT3). Posiblemente, existan más.
- Renina 1-A intracelular (intracrino)
- ECA-ECA2: *shunt* de acción tisular
- Complejo prorenina-renina: hormona circulante contenida en placa aterosclerótica



CONCLUSIONES

El sistema renina-angiotensina-aldosterona es conocido desde hace más de un siglo, pero nuestra comprensión de sus complejos mecanismos, es aún incompleta. El papel del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la regulación de la presión sanguínea es fundamental para la homeostasis, pero esta función puede verse contrarrestada por un conjunto de efectos patogénicos en el sentido de provocar injuria arterial. Ejerciendo su acción mediante la generación de especies reactivas de oxígeno y vías de señalización molecular, la angiotensina II desempeña papeles claves en el remodelamiento vascular y la inflamación. Estos son los procesos que llevan al daño de los órganos-blanco y a la mortalidad cardiovascular; las pequeñas arterias de resistencia son aparentemente tan vulnerables como las arterias más grandes de conducción. Los diversos agentes farmacológicos que bloquean al sistema renina-angiotensina-aldosterona, en diversos puntos a lo largo de su eje han reducido de modo significativo la morbilidad y la mortalidad cardiovascular y renal. Estos agentes farmacológicos, algunos de los cuales antagonizan o revierten el proceso de remodelamiento y la inflamación, más allá de sus efectos de reducción de las cifras tensionales, son susceptibles de conferir beneficios adicionales en la prevención de la enfermedad vascular precoz, como lo analizaremos detalladamente en un próximo artículo.

Los nuevos valores para presión arterial normal, establecidos por el JNC8, se fundamentan en el mejor conocimiento de la fisiopatología de la hipertensión arterial. La importancia del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), y de los sistemas relacionados con él, aparece tener así fundamental valor. El SRAA es un sistema de gran importancia fisiológica, pues es vital para la salud vascular y la función renal normal, regulando la homeostasis hidroelectrolítica, la filtración glomerular, la actividad túbulo-intestinal, el balance córtico-medular, la reabsorción y la secreción de aniones, entre otras acciones. Su estimulación excesiva es causa de graves e importantes efectos negativos sobre la dinámica vascular y las relaciones vasculo-tisulares, elementos pivotaes en la patología de la hipertensión arterial.

Las nuevas cifras de presión arterial normal, establecidas y recomendadas por el JNC8 reflejan así la actividad fisiológica del sistema en cues-

tión y de los otros sistemas ligados a este, actividad que señala que, con estas cifras tensionales, se asegura que todas las acciones propias de este sistema modulador se hallan perfectamente reguladas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kerins DM, Hao Q, Vaughan DE. Angiotensin induction of PAI-1 expression in endothelial cells is mediated by the hexapeptide angiotensin IV. *J Clin Invest.* 1997;96:2515-20.
2. Kim HS, Krege JH, Kluckman KD, Hagaman JR, Hodgins JB, Best CF, Jennette JC, Coffman TM, Maeda N, Smithies O. Genetic control of blood pressure and the angiotensinogen locus. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1995;92:2735-9.
3. Ardailou R. A II receptors. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:530-9.
4. Esther CR, Marion EM, Howard TE, Machaud A, Corvol P, Capecchi MR, Bernstein KE. The critical role of tissue angiotensin-converting enzyme as revealed by gene targeting in mice. *J Clin Invest.* 1998;99:2375-85.
5. Allen AM, Zhuo J, Mendelsohn FA. Localization of angiotensin: AT1 and AT2 receptors. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:S23-S29.
6. Yamada T, Horiuchi M, Dzau VJ. A II type 2 receptor mediates programmed cell death. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1998;93:156-60.
7. Sharma M, Sharma R, Greene AS, McCarthy ET, Savin VJ. Documentation of AII receptors in glomerular epithelial cells. *Am J Physiol.* 2000;274:F 623-F627.
8. Nakajima M, Hutchinson FG, Fujinaga M, Hayashida W, Morishita R, Zhang L, Horiuchi M, Pratt RE, Dzau VJ. The AT2 receptor antagonizes the growth effects of the AT1 receptor: gain -of-function study using gene transfer. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1998;92:10663-67.
9. Handa RK, Krebs LT, Harding JW, Handa SE. Angiotensin IV AT4- receptor system in the rat kidney. *Am J Physiol.* 1999;274:F290-9.
10. Fogo AB. The role of A II and PAI-1 in progressive glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:179-88.
11. Wolf G, Haberstroh U, Nelson EG. Angiotensin II stimulates the proliferation and biosynthesis of type I collagen in cultured murine mesangial cells. *Am J Pathol.* 1992 Jan;140(1):95-107.
12. Ibrahim HN, Rosenberg ME, Hostetter TH. The role of the RAAS in the progression of renal disease: a critical review. *Semin Nephrol.* 1997;17:431-40.
13. Okubo S, Niimura F, Nishimura H, Takemoto F, Fogo A, Matsusaka T, Ichikawa I. Angiotensin-independent mechanism for aldosterone synthesis during chronic extracellular fluid volume depletion. *J Clin Invest.* 1998;99:855-60.
14. Nataraj C, Oliverio MI, Mannon RB, Audoly LP, Amuchastegui CS, Ruiz P, Smithies O, Coffman TM. Angiotensin II regulates cellular immune responses through a calcineurin-dependent pathway. *J Clin Invest.* 1999;104:1693-701.
15. Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone



- in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest.* 1998;98:1063-8.
16. Pigiario P, Penna C. Rethinking the renin - angiotensin system and its role in cardiovascular regulation. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19:77-87.
 17. Watanabe T, Barker TA, Berk BC. Angiotensin II and the endothelium: diverse signals and effects. *Hypertension* 2005;45:163-9.
 18. Nakazono K, Watanabe N, Matsuno K, Sasaki J, Sato T, Inoue M. Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1991;88:10045-8.
 19. Irani K. Oxidant signaling in vascular cell growth, death and survival: a review of the roles of reactive oxygen species in smooth muscle and endothelial cell mitogenic and apoptotic signaling. *Circ Res.* 2002;87:179-83.
 20. Brown NJ, Soo KS, Chen YQ, Blevins LS, Nadeau JH, Meranze SG, Vaughan DE. Synergistic effect of adrenal steroids and angiotensin II on plasminogen activator Inhibitor-1 production. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;85:336-44.
 21. Griendling KK, Ushio-Fukai M. NADH/NADPH oxidase and vascular function. *Trends Cardiovasc Med.* 1999;7(8):301-7. doi: 10.1016/S1050-1738(97)00088-1.
 22. Intengan HD, Schiffrin EL. Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension: role of adhesion molecules and extracellular matrix determinants. *Hypertension.* 2002;36:312-8.
 23. Ruiz Ortega M, Lorenzo O, Egido J. Angiotensin III increases MCP-1 and activates NF-Kappa B and AP-1 in cultured mesangial and mononuclear cells. *Kidney Int.* 2003;57:2285-98.
 24. Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, Savoie F, Arnal JF, Michel JB. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;19(7):1623-9.
 25. Datta SR, Brunet A, Greenberg ME. Cellular survival: a play in three acts. *Genes Dev.* 1999;13:2905-27.
 26. Pueyo ME, Gonzalez W, Nicoletti A, Savoie F, Arnal JF, Michel JB. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappa B activation induced by intracellular oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;28(3):645-51.