

# Sistemas renina-angiotensina

## Dr. Segundo Gallardo

Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Central de la PNP

El sistema renina-angiotensina (SRA) es un regulador importante de la fisiología cardiovascular en el ser humano, que cumple 25 años de propuesto por primera vez. Junto con el sistema nervioso adrenérgico, la función renal, las hormonas que retienen y que eliminan sodio, y el ingreso de sodio, el SRA desempeña un papel crucial en el control de la presión arterial y se presenta como elemento clave para la comprensión médica de la homeostasis cardiovascular. Sin embargo, se ha demostrado que el SRA está mucho más distribuido en el cuerpo de lo que se consideró al principio. Sus componentes se han descubierto en localizaciones diversas aparte de los riñones y de la sangre, y hay muchos datos que sugieren un papel fisiológicamente importante a estos sistemas locales.

### FISIOLOGIA DEL SRA

La renina (descubierta hace 100 años) es una proteasa ácida sintetizada y secretada por las células yuxtaglomerulares del riñón en respuesta a diversos estímulos. Se sintetiza inicialmente como preprorenina, que es convertida a nivel renal y del plasma en enzimas activas.

Los factores que controlan la liberación de renina son:

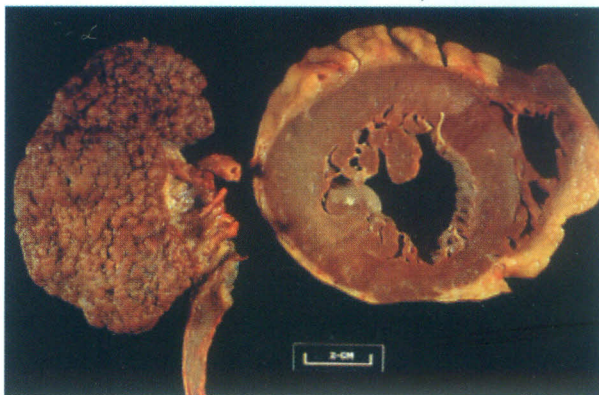
- Variación de la presión arterial
- Aporte de sodio a la mácula densa
- Actividad del sistema nervioso adrenérgico
- Angiotensina II
- Concentración sérica de potasio
- Estimulación betaadrenérgica
- Prostaglandinas renales

Una vez en la circulación, la renina actúa sobre su sustrato, el angiotensinógeno (una globulina alfa II sintetizada por el hígado), para producir el decapeptido angiotensina I. No sabemos si la renina tenga alguna otra acción, aparte la de generar la angiotensina I a partir de

angiotensinógeno. Además, tanto el desangiotensin-I-angiotensinógeno como el angiotensinógeno mismo, son homólogos de un tipo de inhibidores de proteasa sérica, esta propiedad puede tener importancia en la regulación de la renina.

La angiotensina I es fisiológicamente inactiva. Sin embargo, es transformada por la enzima conversora (cininasa II o enzima convertidora de la angiotensina = ECA) en el octapéptido angiotensina II. Esta última es una vasopresora extraordinariamente potente, que también estimula la secreción de aldosterona por las suprarrenales. Además, la angiotensina II ejerce cierta acción directa de retención sódica a nivel renal. Por último, la angiotensina II suprime parcialmente la secreción de renina por acción directa sobre las células yuxtaglomerulares. En algunos tejidos, la angiotensina II es convertida en el heptapéptido angiotensina III, que también es biológicamente activa.

A pesar de los grandes conocimientos obtenidos en los últimos años aún no se comprende del todo la interacción entre péptidos natriuréticos y el SRA, sobre el sistema cardiovascular, su estructura, función, homeostasis presión/volumen; así como la influencia de su manipulación sobre la hipertensión arterial (HTA) y la falla cardíaca.



### Sitios de acción de la angiotensina II relacionados con el subtipo de receptor AT1

ORGANO	EFEECTO
• Vasos sanguíneos	Contracción
• Músculo liso	Hipertrofia Hipertrofia de la íntima
• Riñón	Constricción de las arteriolas aferentes/eferentes
• Corteza Adrenal	Liberación de Aldosterona
• Médula Adrenal	Liberación de Catecolaminas
• Miocardio	Contractibilidad Hipertrofia
• Cerebro	Liberación de la hormona antidiurética Sed

### Angiotensina II: Receptores y acciones

Los receptores de la angiotensina II se diferencian en dos subtipos: AT1 y AT2. Estos han sido clonados e identificados como siete proteínas transmembranas.

El receptor AT1 le permite a la angiotensina II los efectos de estimulación simpática, vasoconstricción, liberación de aldosterona y estimulación de la proliferación celular. Se ha encontrado que la angiotensina II puede inducir migración celular y mitosis de las células musculares lisas vasculares, y aumento de la síntesis del colágeno tipo I y III en la pared vascular (incluso coronarias) y en el miocardio.

El receptor AT2 le permite a la angiotensina II los efectos de vasodilatación, disminución del crecimiento celular y participación en los mecanismos de la apoptosis celular (muerte celular controlada); sin embargo, aún se desconocen muchas de sus funciones.

La angiotensina II también está involucrada en los procesos de aterosclerosis y en los procesos de remodelación y reparación del miocardio luego de un infarto cardíaco.

El óxido nítrico (ON) local antagoniza a la angiotensina II con respecto a la tasa de filtración glomerular (TFG). La inhibición de la síntesis del ON, altera este balance y potencia las acciones de la TFG dependientes e independientes de la angiotensina II en la vasculatura preglomerular.

Se ha encontrado que la angiotensina II, junto con la endotelina-1, estimula la síntesis de proteína en la matriz y mitogénesis en las células mesangiales, lo cual le confiere una participación activa en la patogénesis de la glomerulosclerosis.

Cuando el SRA es activado por la privación de sodio en la dieta, empleo de diuréticos, falla cardíaca, isquemia de miocardio, la angiotensina II tiene el control general del flujo arterial de las arterias coronarias. Además, la angiotensina II puede influenciar sobre los cambios morfológicos de las arterias coronarias en los estados crónicos, tales como hipertrofia de la capa media arterial, hipertrofia de la íntima y fibrosis perivascular.

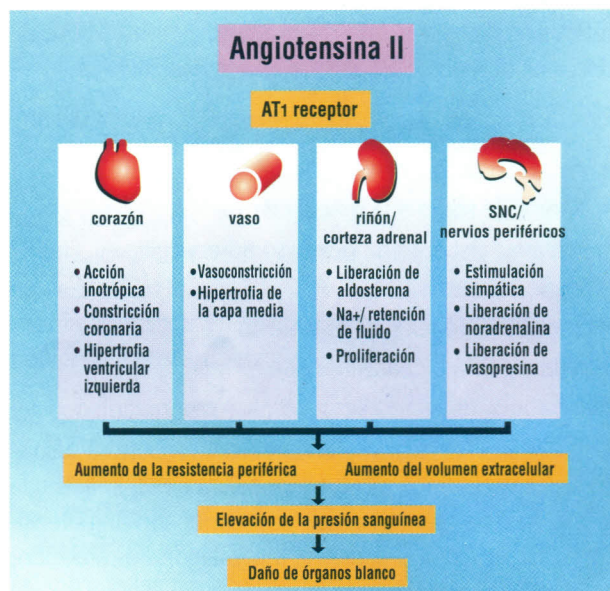
### Actividad ubicua de la angiotensina II

Se comprende la actividad ubicua de la angiotensina II por dos razones fundamentales. En primer lugar, hay dos SRA, uno local y otro circulatorio; y, en segundo lugar, las acciones biológicas de las proteínas G relacionadas con los receptores angiotensina II.

El desarrollo molecular de los receptores de la angiotensina II ha dejado evidencia que la angiotensina II puede actuar en diferentes niveles y expresar diversas funciones según el receptor de la célula efectora.

### SISTEMAS LOCALES DEL SRA

El estudio del SRA ha permitido apreciar la existencia de sistemas locales en varios tejidos. La clonación del gen de renina en varias especies ha permitido el estudio del nivel de mensaje de renina y de transcripción genética en varios tejidos. Aunque en diversos tejidos puede haber varias enzimas que no son renina capaces de generar angiotensina I o angiotensina II a partir del sustrato renina, también es absolutamente seguro que la pro-



pia renina existe en muchas de estas localizaciones. Se ha señalado la presencia de renina en células yuxttaglomerulares de riñón, corteza suprarrenal, glándulas salivales, células de músculo liso arterial, célula endotelial vascular, cerebro, células de neuroblastoma cultivadas, intestinos y en el miocardio.

La vasoconstricción pudiera estar mediada por la interacción de angiotensina II con receptores del músculo vascular, o por una acción paracrina sobre nervios vecinos, causa de un aumento de liberación de catecolaminas. Es posible que la renina o la angiotensina II obtenidas del plasma o, de hecho, la angiotensina II secretada por células musculares lisas del endotelio o vasculares, intervengan en la regulación del tono vascular, en la suprarrenal y en el cerebro, podría explicar las denominadas actividades de inhibidores de la ECA no mediadas por renina. Los efectos hipotensores iniciales de los inhibidores de la ECA son proporcionales a la concentración de renina en el plasma. Pero está comprobado que no lo son los efectos a largo plazo.

Así pues, los inhibidores de la enzima convertora son eficaces en disminuir la presión arterial en pacientes con actividad plasmática normal o baja de renina. Este notable resultado corresponde bien a la posibilidad de que la inhibición de la enzima convertora interrumpa sistemas de renina-angiotensina locales en la pared vascular y en la glándula suprarrenal.

Se ha ofrecido otras explicaciones para las actividades no mediadas por renina de los inhibidores de la enzima convertora, incluyendo efectos sobre el metabolismo de bradiquininas y prostaglandinas. En algunos casos estos efectos pueden tener importancia fisiológica. Sin embargo, el hecho de que los péptido inhibidores de renina y los anticuerpos monoclonales antirenina también parecen tener acción cardiovascular independiente de la actividad de la renina plasmática circulante, sugiere que sistemas locales de renina-angiotensina intervienen fisiológicamente en algunas circunstancias.

## Un paso más cerca al antihipertensivo ideal ...



# DIOVAN®

VALSARTAN

## Terapia de 1ª línea altamente eficaz

• Tolerancia asegurada<sup>1</sup>

Efecto adverso*	DIOVAN	Placebo
N	2316	888
Náuseas	0,7%	0,7%
<b>EDEMA</b>	<b>0,1%</b>	<b>0,0%</b>
Rubor facial	0,0%	0,0%
<b>TOS</b>	<b>0,8%</b>	<b>0,7%</b>
Disminución de la libido	0,3%	0,0%
Impotencia	0,2%	0,1%
Depresión	0,0%	0,0%
Hipotensión ortostática	0,1%	0,0%

• Índice Valle-Pico superior<sup>2</sup>



**Los efectos adversos de los calcioantagonistas y los IECA (Tos y EDEMAS), con Diovan® no son significativos**

1. Data on file. Integrated Summary of Safety for valsartan. Ciba-Geigy, USA, 1995

2. Double-blind, placebo controlled, fixed dose, parallel trial in patients with mild to moderate hypertension. Protocol 10. Novartis Corporation, Summit, USA, Apr. 94



En estudios recientes, se ha descubierto renina en preparaciones celulares enriquecidas de miocitos cardíacos, y se ha demostrado por la técnica de hibridación Northern la presencia de ARNm de renina en estas preparaciones. Además, se ha demostrado que en cultivos de tejido, los bloqueadores de la vía de calcio disminuyen el contenido cardíaco de renina. Esto, naturalmente, permite suponer la existencia de un sistema local de renina en el corazón. Al respecto es importante señalar que la propia renina puede ser captada de la sangre hacia el interior del corazón y la pared arterial. Así pues, cuando hablamos de componente de un sistema local de renina-angiotensina hay que distinguir muy bien los componentes captados de la sangre de los sintetizados localmente. Se comprueba que algunos tejidos sintetizan los componentes del sistema, y captan uno u otro de ellos de la sangre, mientras que en otros lugares, en condiciones fisiológicas diferentes, se observa captación, pero no síntesis.

Los posibles papeles fisiológicos de los sistemas locales de renina-angiotensina son múltiples. En el riñón, la regulación del tono arterial eferente es un determinante poderoso de la función renal, y puede guardar relación patológica con la glomerulosclerosis diabética. En el riñón se ha demostrado que las células yuxtaglomerulares sintetizan no solo renina, sino también angiotensina II, la cual, sintetizada localmente, también puede pasar a la san-

gre para aumentar las concentraciones de esta hormona que llegan a la arteriola eferente. Un fenómeno similar se observa en la suprarrenal, donde pueden descubrirse tanto angiotensina como renina, en la corteza. Además, estudios en que se utilizan líneas de células tumorales de Leydig sugieren que la hormona luteinizante puede estimular la síntesis tanto de renina como de angiotensina II por las células de Leydig, al paso que aumenta la secreción de esta última hormona, pero no de la primera. La angiotensina generada en el testículo podría regular el riego sanguíneo testicular, así como tener otras funciones.

En el cerebro, un sistema local de renina-angiotensina pudiera tener acciones múltiples. Se ha descubierto ARNm de renina en tejido cerebral, cuando menos por un grupo de investigadores, y otro ha descubierto en el cerebro renina inmunorreactiva. También se ha descubierto angiotensinógeno en el cerebro; por tanto, parece probable la existencia de un sistema cerebral de renina-angiotensina con efectos importantes sobre la presión arterial y el equilibrio hídrico. En el corazón, puede muy bien ocurrir que la angiotensina II producida localmente actúe de manera paracrina estimulando la liberación de catecolamina por las terminaciones nerviosas autónomas, o actuando de manera directa sobre los propios miocitos. Esta situación deja en desventaja a los inhibidores de la ECA en su rol antihipertensivo y de cardioprotección, y más bien permite una mejor performance a los antagonistas de receptores AT1 de la angiotensina II.

Muchos datos sugieren que, sola o junto con catecolaminas, la angiotensina II puede provocar hipertrofia miocárdica y vascular. En todo caso, es muy posible que la producción local de renina, y particularmente de angiotensina II, tenga una participación importante en la regulación de la distribución sanguínea en los tejidos. Otros autores han señalado la posibilidad de que la propia renina efectúe diversas funciones intracelulares. Consideran este tipo de acción hormonal de naturaleza "intracrina", para distinguirlo de la endocrina (sistémica), paracrina (que afecta células vecinas) y autocrina (que afecta receptores externos de la célula de síntesis). Mediante análisis con angiotensina tritiada se le ha localizado en núcleos y mitocondrias de miocitos del ventrículo izquierdo.

Diferente al SRA circulante, los sistemas tisulares locales envían señales paracrinas o autocrinas. Así, la acción tisular local de la angiotensina II (*in situ*) puede tener un rango muy limitado de acción porque su producción y difusión puede verse muy limitada debido a los agentes proteolíticos circundantes y/o a que sus receptores específicos ya no existen más allá de su pequeño radio de acción.

## VÍAS NO ECA DE LA AII

Hemos revisado la formación de la angiotensina II a partir de la angiotensina I, por mediación de la ECA; sin embargo, los informes acerca de que la inhibición crónica de la ECA, mediante los inhibidores ECA comunes, no reducía del todo los niveles circulantes de la angiotensina II, enfocó el interés de los investigadores, sobre las endopeptidasas tisulares que producen angiotensina II.

De modo que la existencia de vías independientes de la ECA (vías no-ECA) para la formación de la angiotensina II genera discusión acerca del rol antihipertensivo de los inhibidores de la ECA, debido a que la producción de angiotensina II por la vía no-ECA mantiene su actividad vasopresora.

Se ha clonado la quimasa cardíaca, con una gran afinidad por la angiotensina I para convertirla en angiotensina II, que es muy resistente a los inhibidores de la ECA. Esta angiotensina II quimasa-dependiente, se ha encontrado en los ventrículos cardíacos, arterias coronarias y pulmonares, hígado, piel, estómago, intestinos, útero y mas-

tocitos. De otro lado, también se ha encontrado que otras enzimas como la catepsina G, también puede transformar la angiotensina I en angiotensina II de manera independiente a la ECA. Asimismo, se ha encontrado que la angiotensina II puede generarse directamente de la renina, sin transformarse previamente en AI, por acción de proteasas no selectivas como la tonina, la calicreína, el activador del plasminógeno celular y la catepsina G.

El SRA y la angiotensina II, de vías ECA y no-ECA, tienen importante actividad en la remodelación cardíaca postinfarto y en la promoción de crecimiento vascular y ventricular. Cuando ocurre una exposición prolongada a los inhibidores de la ECA, las vías no-ECA contribuyen al mantenimiento de los niveles de la angiotensina II, lo cual se opone a las acciones antihipertensivas y cardioprotectoras de estas. De modo que la administración de antagonistas de receptores de la angiotensina II (vg. valsartán) no sólo actuaría contra la angiotensina II circulante y local, dependientes de la ECA, sino también contra la angiotensina II generada por las vías no-ECA, logrando así una mejor respuesta terapéutica.

Sin importar raza, edad, sexo o medicación concomitante ...

# LESCOL®

FLUVASTATINA

## LA ESTATINA RECONOCIDA MUNDIALMENTE



Estatina Citocromo P450: Tipo de isoenzima<sup>1</sup>

	3A4	2C9	2D6
• Fluvastatina	+	+++	+
• Atorvastatina	+++	ND	ND
• Simvastatina	+++	+	+
• Pravastatina	+	+	+
• Cerivastatina	+++	ND	ND

ND = Datos no publicados

+++ = Fuerte acción

+ = Moderada acción

- = No acción

La Fluvastatina utiliza la vía ideal 2C9; otras estatinas usan la 3A4 relacionada a interacciones medicamentosas.

## La estatina más económica del mercado

1. Tanson C. Eur J Clin Pharmacol 1996; 50:209-15

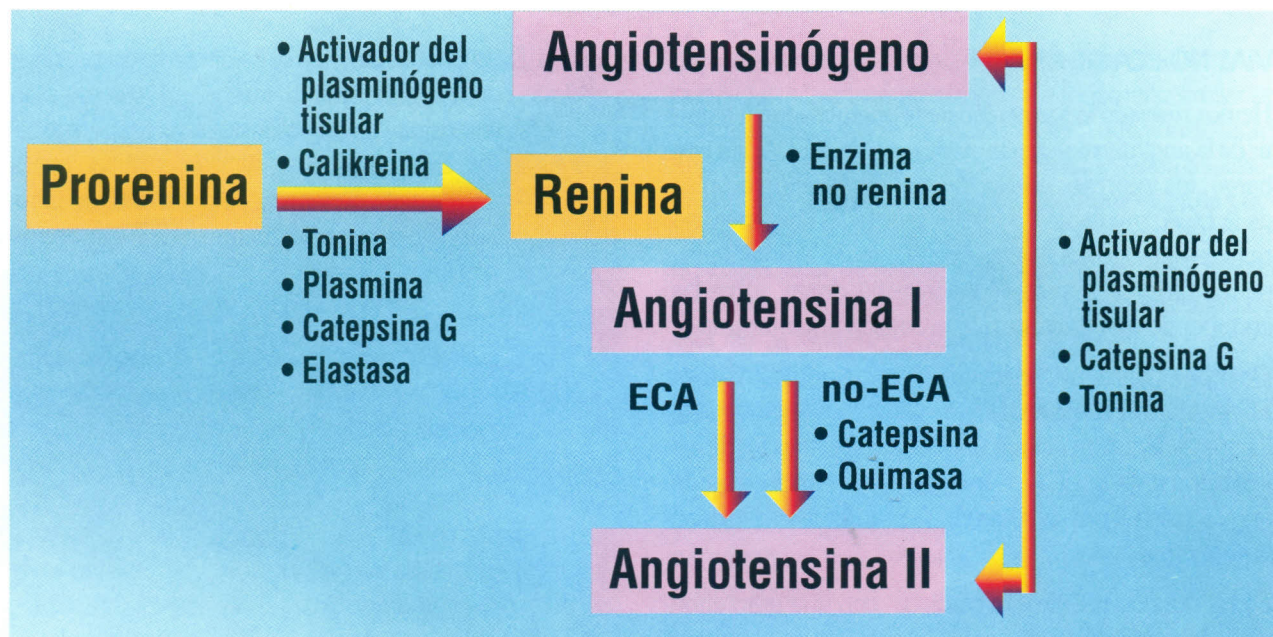
Para mayor información ver página 77

Indicaciones  
aprobadas por la F.D.A.

 **Reducción del colesterol**  
(reduce el LDL-C entre 20% y 37%)

 **Disminución de la progresión de aterosclerosis coronaria**

 **NOVARTIS**



### Actividad fisiopatológica del SRA

El SRA se activa en estados caracterizados por disminución de volumen, hipotensión o ambas, y es suprimido en estados caracterizados por repleción de volumen e hipertensión. Esto, que ocurre en sujetos normales, sucede también en circunstancias fisiopatológicas, aunque en este caso el sistema puede ajustarse a un nivel más alto o bajo de actividad que lo que correspondería al hombre normal en condiciones fisiológicas comparables. Por ejemplo, la HTA renovascular es un trastorno mediado en gran parte por renina. Aunque se ha visto que en la HTA renovascular intervienen el sistema nervioso adrenérgico y una secreción inadecuada de sustancias renales vasodepresoras, lo cierto es que la renina desempeña un papel importante en la génesis y conservación de la HTA renovascular.

La retención de sodio resultante de la disminución de filtración glomerular, hipersecreción de aldosterona y efectos renales directos de la angiotensina II, es un fenómeno concomitante de la HTA renovascular. Esta retención de sodio produce un componente secundario de volumen para la HTA, así como una tendencia a amortiguar la secreción de renina elevada. Por tanto, los pacientes suelen mostrar actividad normal de renina plasmática, en vez de aumentos de la misma. Existe una relación recíproca entre el volumen intravascular y la secreción de renina en personas que sufren HTA renovascular, al igual que en individuos normales.

Esta relación entre volumen intravascular y secreción de renina se debe a que la secreción de esta última está mediada en parte por el balance sódico. Por tanto, la medición de la actividad plasmática de renina debe interpretarse en relación al ingreso de sodio, que se valora utilizando la orina de 24 horas. Por ejemplo, en pacientes con hiperaldosteronismo primario, la hipersecreción de aldosterona suprime crónicamente la síntesis de renina: actividades plasmáticas de renina bajas o indetectables, junto con un volumen intravascular relativamente aumentado. Sin embargo, en muchos casos, sobre todo los resultantes de hiperplasia suprarrenal bilateral, la renina no se suprime espectacularmente originando dificultades para el diagnóstico. De todas maneras, en la mayor parte de los casos el paciente con HTA renovascular está hiperreninémico, y el enfermo con HTA mineralocorticoide suele ser hiporreninémico en proporción al ingreso sódico.

Existe una extraordinaria relación entre el SRA plasmático y la enfermedad coronaria, habiéndose observado una estrecha relación entre SRA e infarto agudo de miocardio (IAM), lo cual sustenta un eventual manejo preventivo del IAM. No hay aún una evidencia consistente que implique a la renina circulante, independientemente de la presión arterial, en la patogénesis de la enfermedad coronaria.

### Referencias bibliográficas

1. Nicholls MG, Ikram H (ed). The RAS and the heart. Heart 1996; 76 (Suppl 3): 3
2. Dzau V. 25 aniversario de la hipótesis de la renina. 70 Sesión Científica de la AHA. Orlando, noviembre 1997.
3. Dostal DE, et al. Molecular mechanisms of angiotensin II in modulating cardiac function. J Mol Cell Cardiol 197; 29: 2893-902
4. Schenermann J. Juxtaglomerular cell complex in the regulation of renal salt excretion. Am J Physiol 1998; 274: 263-79.