

Palabras clave

Renina, angiotensinógeno, enzima de conversión, angiotensina II, homeostasis cardiovascular-renal.

Abreviaturas utilizadas

ACTH: adrenocorticotrofina
ADH: hormona antidiurética
Ang I: angiotensina I
Ang II: angiotensina II
ARP: actividad renínica plasmática
cAMP: adenosin monofosfato cíclico
cGMP: guanosin monofosfato cíclico
DNA: ácido desoxirribonucleico
ECA: enzima de conversión de Ang
IECA: inhibidores de la ECA
NO: óxido nítrico
NOS: óxido nítrico sintasa
RNA: ácido ribonucleico
ROS: especies reactivas del oxígeno
SNC: sistema nervioso central
SRA: sistema renina-angiotensina

Síntesis Inicial

- La renina es una enzima liberada por el riñón que actúa sobre su sustrato; el angiotensinógeno de origen hepático libera angiotensina I, un decapeptido inactivo.
- La enzima de conversión de angiotensina (ECA) básicamente, a nivel epitelial pulmonar, hidroliza la angiotensina I y libera el octapeptido angiotensina II, poderoso agente vasoconstrictor que interviene en la homeostasis cardiovascular y renal.
- La inhibición de la ECA bloquea la formación de angiotensina II y potencia la actividad de la bradiquinina, que tiene efectos opuestos a nivel renal y cardiovascular.
- La angiotensina II, actuando sobre sus receptores AT1, genera efecto vasoconstrictor directo, aumenta la descarga simpática, produce retención de agua y sodio y liberación de aldosterona de la corteza suprarrenal.

El SRA es un complejo sistema enzimático que lleva finalmente a la generación de Ang. II y otros polipéptidos de gran importancia fisiológica y fisiopatológica en la homeostasis de la presión arterial y del metabolismo del agua y del sodio y con significativa participación en las enfermedades cardíacas, cerebrales y renovasculares.

La renina, sintetizada y liberada fundamentalmente en el riñón, es una aspartilproteasa muy específica que hidroliza un único sustrato, una alfa globulina, de origen hepático, presente

en el plasma: el angiotensinógeno. La renina libera de este el decapeptido aminoterminal casi inactivo: la Ang. I; sobre este compuesto actúa otra enzima, una dipeptidil carboxipeptidasa, básicamente de origen endotelial que, dada su función, se ha denominado ECA, capaz de hidrolizar los dos aminoácidos del extremo carboxiterminal del decapeptido y dar origen al principio activo de todo el sistema: el octapeptido Ang. II. La ECA es muy inespecífica e interviene en el metabolismo de otros polipéptidos, como la bradiquinina, inactivándolos. Por consi-

guiente, la inhibición de la ECA es responsable de varios efectos fisiológicos de gran importancia. La vida media del octapéptido activo es muy breve ya que es rápidamente degradado a péptidos de menor peso molecular por distintas enzimas genéricamente denominadas angiotensinasas.

Las células yuxtaglomerulares del riñón constituyen el sitio fundamental de la síntesis, el depósito y la liberación de la renina que pasará al plasma como sistema endocrino. La renina se encuentra en gránulos citoplasmáticos en las células epiteloides de la pared arteriolar preglomerular, formando parte del llamado aparato yuxtaglomerular del riñón. Su principal característica es que el citoplasma presenta gránulos secretorios (célula secretora) y miofilamentos (célula muscular lisa). El paso inicial para la síntesis de renina renal es la formación de preprorenina por el RNA mensajero correspondiente. Esta forma intermedia es transportada al retículo endoplásmico, donde es clivada y libera la prorenina que pasa a través del aparato de Golgi, es glicosilada y depositada en gránulos lisosomales. En estos se forma, por hidrólisis, la renina activa. Los gránulos que contienen renina activa migran hacia la membrana celular y liberan la enzima por exocitosis al lumen vascular o al intersticio renal.¹ La prorenina, o renina inactiva, también es liberada a la circulación. No se conoce el rol fisiológico de la prorenina plasmática cuya concentración, en condiciones basales, es entre 2 y 10 veces mayor que la renina circulante. Se ha postulado la presencia de receptores de prorenina que podrían activarla en la superficie celular, ligarla e internalizarla para su inactivación o internalizarla y activarla para actuar como un SRA local. Su función es motivo de investigación en la actualidad.^{2, 3}

La secreción de renina está condicionada por muchas variables que actúan a través de varios mecanismos y fijan su concentración plasmática. En general, está controlada por el barorreceptor renal, la mácula densa, las terminaciones nerviosas renales y los factores humorales. El primero es, probablemente, el de mayor poder. Está situado en la arteriola aferente y estimula la liberación de renina cuando cae la presión de perfusión renal, y viceversa. La estimulación crónica del barorreceptor renal contribuye a la fase hiperreninémica de la hipertensión renovascular que puede llevar a un aumento permanente de la liberación y de la síntesis de la enzima.

La mácula densa está formada por un grupo de células modificadas del túbulo distal del nefrón, ubicadas en la parte distal del asa de Henle y adyacentes a las células yuxtaglomerulares de la arteriola aferente. El triángulo delimitado por las arteriolas aferente y eferente, la mácula densa y el retículo conjuntivo constituye el llamado aparato yuxtaglomerular. Las células de la mácula densa serían capaces de detectar cambios en la concentración de cloruro de sodio que llega al túbulo distal, generando una señal capaz de activar o inhibir la liberación de renina por el aparato yuxtaglomerular. El mecanismo de la mácula densa sería un sistema de adaptación crónica, más que un mediador de ajuste agudo.

Las células yuxtaglomerulares se encuentran ampliamente inervadas por nervios simpáticos. La estimulación de estos produce un aumento de la liberación de renina a través de

un mecanismo β 1-adrenérgico. La secreción de renina mediada por los nervios renales constituye un sistema de respuesta aguda a cambios posturales, pérdida de volumen, etc.

Existen varios factores humorales que intervienen en el proceso de liberación de renina renal. Algunos favorecen y otros inhiben la liberación de la enzima. Entre los primeros se encuentran los agonistas β 1-adrenérgicos y las prostaglandinas vasodilatadoras. El segundo mensajero intracelular primordial en el mecanismo de liberación de renina es el nucleótido cíclico cAMP, que sería el mediador de los agonistas mencionados por la activación de adenilciclasa en la célula yuxtaglomerular.

Los mecanismos inhibitorios estarían mediados por un aumento del calcio intracelular, calmodulina dependiente.⁴ En general, existe una correlación negativa entre la concentración intracelular de calcio y la liberación de renina. La despolarización de las células yuxtaglomerulares permite la entrada de calcio e inhibe la secreción de renina. Los factores humorales inhibitorios incluyen la Ang. II, los agonistas α -adrenérgicos, la endotelina, los agonistas A1 de adenosina, el tromboxano, etc. El nucleótido cíclico cGMP podría actuar como segundo mensajero del efecto inhibitorio, dado que los factores que estimulan la guanilato ciclasa como el factor natriurético atrial y el óxido nítrico, inhiben la liberación de renina.

El angiotensinógeno es el único precursor proteico conocido de los péptidos de la familia de las angiotensinas.⁵ El angiotensinógeno es una glicoproteína de peso molecular aproximado a 62.000 Da. Existe un precursor del sustrato: el pre-pro-angiotensinógeno procesado y glucosilado de tal forma que resulta dependiente de la especie y del tejido estudiado. La Ang. I está ubicada en el terminal amino del sustrato. El componente plasmático se genera en los hepatocitos, mientras que puede ser también sintetizado en el SNC, corazón, tejido vascular, riñón y adipocitos (componente tisular). La concentración de la enzima como la del angiotensinógeno determina la actividad fisiológica del sistema. En este sentido, en ratones genéticamente condicionados, para expresar de 0 a 4 copias del gen que codifica al angiotensinógeno, la presión arterial es directamente proporcional a la concentración de la prohormona en plasma.

Varias enzimas tisulares pueden hidrolizar al angiotensinógeno para generar angiotensina a nivel local. La catepsina G y la quimasa liberan Ang. I, mientras que la tonina forma directamente Ang II.

El hepatocito sintetiza y secreta el angiotensinógeno sin generar depósitos de este. La vida media de la prohormona en el plasma es prolongada, hasta 16 horas. Los niveles plasmáticos son el resultado de la regulación transcripcional y de la vida media tanto del RNA mensajero celular como de la proteína en el plasma.

La concentración plasmática de angiotensinógeno está regulada por factores humorales. Recientemente se ha postulado que la regulación hormonal se efectúa por control transcripcional a través de la acción de un promotor inducible por varias hormonas, localizado en el DNA nuclear más allá del sitio de iniciación de la transcripción. Las hormonas glu-

cocorticoides de la corteza suprarrenal o el ACTH aumentan su nivel plasmático, aparentemente, por acción directa sobre el hígado, mientras que la hipofisectomía, la adrenalectomía o la enucleación adrenal provocan una dramática caída de la prohormona. Asimismo, los estrógenos, las hormonas tiroideas y la angiotensina II incrementan su concentración. La Ang II tiene un efecto de retroalimentación positiva por medio del receptor AT1. Esta secuencia regulatoria específica del DNA perteneciente al gen de angiotensinógeno presenta sitios de fijación para distintos factores capaces de inducir la transcripción y estabilizar el RNA mensajero resultante.

Se ha estudiado la participación de la concentración del angiotensinógeno en la velocidad de la reacción enzimática. La determinación del Km del sistema enzimático demostró ser igual o menor que la concentración de la prohormona en plasma, por consiguiente, insuficiente para producir la máxima velocidad de la reacción. Las variaciones del nivel de angiotensinógeno intervienen en la regulación de la acti-

vidad del sistema enzimático y, por lo tanto, en la ARP y en la regulación de la presión arterial.

La enzima convertidora de angiotensina transforma al decapeptido inactivo Ang. I en el octapéptido activo Ang. II por hidrólisis del dipéptido carboxiterminal histidil-leucina. Se trata de una dipeptidil carboxipeptidasa que no es específica para la Ang. I, ya que hidroliza una variedad de otros polipéptidos, incluyendo la bradiquinina, encefalinas y sustancia P. La ECA es mejor kininasa que angiotensinasa o encefalinas debido al valor muy reducido de su Km al hidrolizar la bradiquinina. La ECA intervendría en la homeostasis circulatoria general y sectorial al potenciar un poderoso sistema vasoconstrictor e inhibir un potente sistema vasodilatador. Los inhibidores de la ECA interfieren con las dos reacciones enzimáticas, aumentan la vida media de la bradiquinina e impiden la formación de la Ang. II (fig. 24.1).

La mayor parte de la ECA se encuentra insertada en la membrana celular. La hidrólisis proteolítica resulta en la libe-

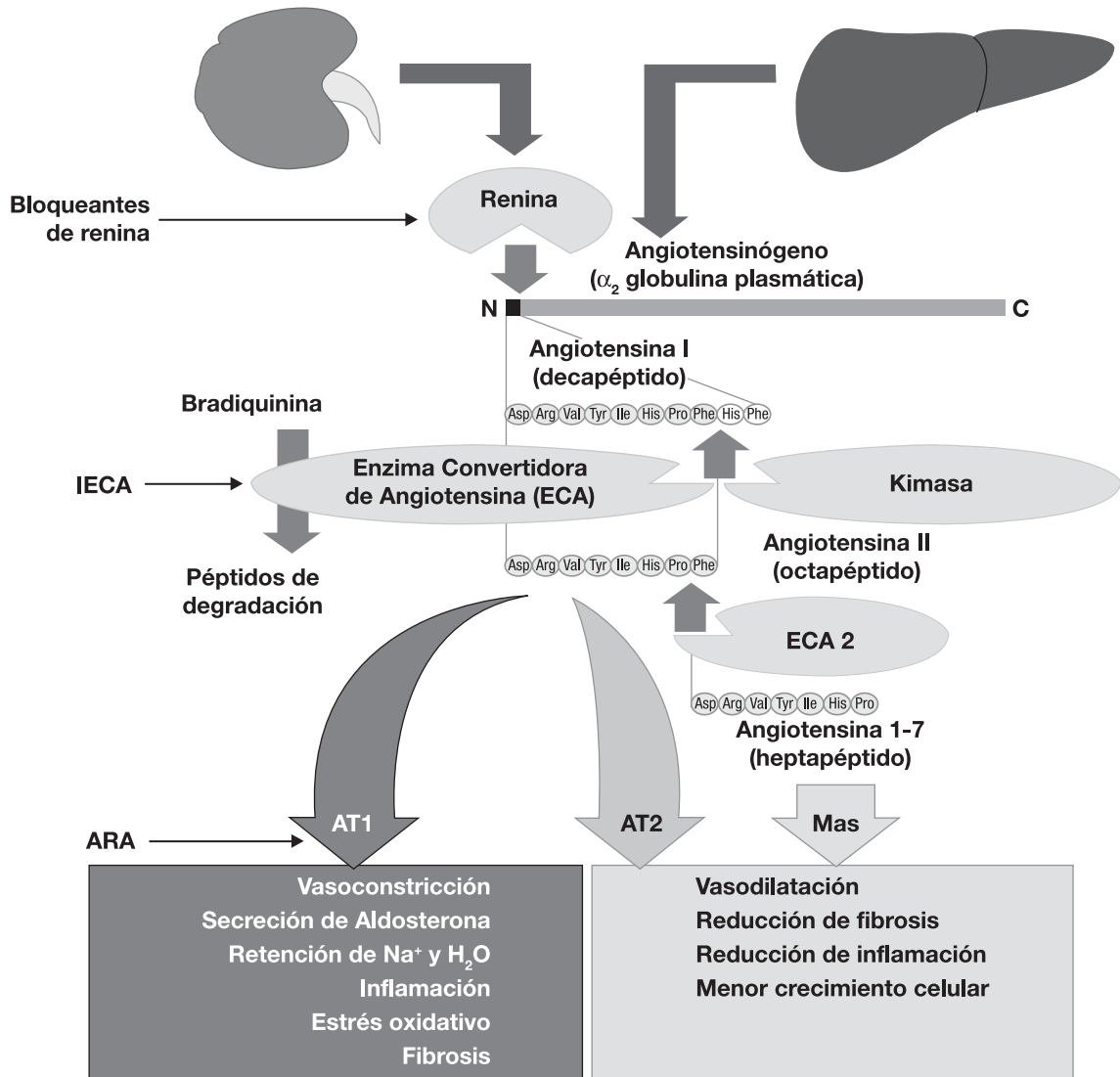


Figura 24.1 Representación esquemática de la cascada enzimática del sistema renina-angiotensina.

ARA: antagonistas de receptores de Ang. II.
IECA: inhibidores de la enzima de conversión.

ración de la enzima; este hecho sucede normalmente y la ECA puede ser detectada en muchos fluidos corporales. En la pared vascular se la encuentra en la membrana de las células endoteliales, donde hidroliza los péptidos circulantes, como Ang. I y bradiquinina. Los vasos del pulmón, cerebro y retina son ricos en ECA. El riñón contiene también una concentración elevada de ECA.

La cascada enzimática tiene un papel fundamental en la regulación de la presión arterial y en la homeostasis hidrosalina a través de la formación de angiotensina.⁶ Las acciones rápidas de la Ang. II constituyen la respuesta inmediata, cuyo objetivo es mantener la homeostasis circulatoria cuando se encuentra amenazada por una disminución del volumen intravascular. Los efectos agudos son los siguientes:

- a) Vasoconstricción para disminuir la capacidad del sector arterial.
- b) Aumento de la secreción de aldosterona para promover la retención de sodio.
- c) Efecto dipsógeno y liberación de vasopresina para conservar los fluidos.
- d) Mayor fuerza de contracción miocárdica para aumentar el volumen minuto.
- e) Potenciación de los efectos simpáticos para incrementar la acción vasoconstrictora e inotrópica de la angiotensina.

En términos generales, la Ang. II aumenta la resistencia periférica por su efecto constrictor directo y extremadamente potente sobre el músculo liso vascular. Simultáneamente, a través de la homeostasis hidrosalina modula el volumen plasmático y el volumen minuto al actuar sobre la segunda variable, que regula la presión arterial. Por otra parte, la Ang. II posee, además de su efecto presor directo sobre el músculo liso vascular, un efecto presor indirecto, a través del SNC. La activación de receptores centrales de Ang. II produce un aumento de la actividad simpática periférica y liberación de ADH.

La Ang. II, administrada en dosis no presoras por períodos prolongados, tiene efectos tróficos. Entre estos se encuentran la hiperplasia del músculo liso vascular, hipertrofia del miocardio, aumento de la matriz extracelular y mayor respuesta contráctil vascular a dosis mínimas de agentes vasoconstrictores. Todos estos efectos constituirían una lenta remodelación estructural del sistema cardiovascular para contrarrestar la disminución prolongada del volumen intravascular. Dado que esta última condición no es habitual en el hombre, los efectos tróficos de la Ang. II terminan siendo más patogénicos que protectores.

La Ang. I, el decapeptido, es hidrolizada primordialmente por la ECA, pero también por otras endopeptidasas tisulares para formar Ang.^{1,7} Por otra parte, un homólogo de la ECA, denominado ECA2, ha sido descrito en el aparato cardiovascular y en el riñón.⁷ Esta enzima presenta una gran especificidad para generar Ang.^{1,7} a partir de la Ang. II. La

Ang. tiene efectos contrarios a la Ang. II, es vasodilatadora y previene la acción proliferativa y profibrótica del octapéptido, actuando como un competidor inhibitorio endógeno.^{1,7} Esta nueva enzima actuaría como un regulador del SRA. La inhibición crónica de la ECA aumenta la concentración plasmática y tisular de Ang., con su probable participación en los efectos protectores de los inhibidores de la ECA.⁸

La Ang. II, como otras hormonas peptídicas, actúa sobre receptores ubicados en la membrana celular.⁹ Básicamente, se han descrito dos tipos principales de receptores de Ang. II: AT1 y AT2. La mayoría de las acciones del polipéptido se ejercen a través de los receptores AT1. Los receptores AT1 pertenecen a la familia de los receptores de hormonas peptídicas con siete regiones intramembrana, ligados a una proteína G. En todos los órganos en que se ha estudiado, la ocupación de los receptores por la Ang. II activa la fosfolipasa C, que induce la hidrólisis de un éster del fosfatidilinositol y libera inositol trifosfato y diacil glicerol. Estos segundos mensajeros aumentan la concentración de calcio intracelular y activan la proteína cinasa C. Los principales efectos son la contracción del músculo liso vascular y la liberación de aldosterona. Estimula también la fosfolipasa A2, que genera la cascada de las prostaglandinas y eicosanoides. La autofosforilación de los receptores AT1, que tienen capacidad intrínseca de tirosina cinasa similar a los receptores de insulina, aumenta su actividad.

Los receptores AT2 son más prevalentes en el feto que en la adultez. Se ha aislado un cDNA que codifica el receptor AT2. Este receptor tiene una estructura similar al AT1 con siete regiones transmembrana. El receptor AT2 tiene muy baja afinidad por los antagonistas AT1, como el losartan, pero mucha afinidad por otros antagonistas no peptídicos, como el PD123319 y el PD123177. Se ha postulado que estos receptores estarían vinculados al crecimiento y a la remodelación de los órganos. En este sentido, los receptores AT2 antagonizarían los efectos que la Ang. II ejerce a través de los AT1, específicamente el efecto presor y promotor del crecimiento celular. Se los ha relacionado también con los mecanismos de apoptosis. En general, es necesario profundizar los estudios sobre la(s) función(es) de los receptores AT2. La Ang.^{1,7} se fija también a un receptor de membrana acoplado a una proteína G, que se ha identificado como receptor Mas; también puede fijarse débilmente a los AT1 y AT2.

El endotelio vascular produce y libera sustancias vasodilatadoras que actúan sobre las células del músculo liso vascular subyacente; entre ellas se encuentra el NO. En su liberación participa la NOS endotelial y una serie de cofactores indispensables que operan sobre el aminoácido L-arginina para generar NO. El NO es un radical libre del oxígeno que produce la relajación de las células del músculo liso vascular adyacentes. Se ha sugerido que la disfunción endotelial está asociada con la participación de las ROS, que generan estrés oxidativo a nivel vascular y alteraciones del equilibrio redox cardiovascular y renal, y por consiguiente ha sido implicada en la patogénesis de la hipertensión arterial esencial. El riñón y los vasos producen

significativas cantidades de ROS, derivadas de la actividad de la NADPH oxidasa, que en ciertas condiciones juegan un papel importante en la insuficiencia renal y en el daño vascular.¹⁰ La activación del SRA ha sido postulada como mediadora del incremento de las ROS debido a la acción estimulante de la Ang. II sobre la NADPH oxidasa. En este sentido, algunos de los efectos hipotensores y protectores de órgano blanco de los IECA y de los antagonistas de receptores AT1 se han adjudicado a la inhibición de la NADPH oxidasa, con la consecuente disminución de las ROS. Experimentalmente, se ha comprobado un efecto similar en los animales viejos tratados crónicamente con uno u otro de estos agentes terapéuticos.

A pesar de que no existen evidencias, tanto en la hipertensión espontánea experimental como en la hipertensión esencial humana de una activación, ya sea del SRA renal o del presente en otros tejidos, toda la información acumulada señala que el sistema enzimático tiene una clara influencia en los mecanismos de regulación cardiovascular y que la inhibición de este no solo disminuye y permite controlar la PA, sino que también tiene efectos benéficos en la protección de los órganos blanco.

Bibliografía sugerida

1. Kurtz, A. Control of renin synthesis and secretion. *Am J Hypertens* 2012; 25:839-847
2. Danser, A.H. y Deinum, J. Renin, prorenin and the putative (pro) renin receptor. *Hypertension* 2005; 46: 1069-1076.
3. Nguyen, G. Renin/prorenin receptors. *Kidney Int* 2006; 69:1503-1506.
4. Ortiz-Capisano, M.C.; Ortiz, P.A. y col. Decreased intracellular calcium stimulates renin release via calcium-inhibitable adenylyl cyclase. *Hypertension* 2007; 49: 162-169.
5. Dickson, M.E. y Sigmund, C.D. Genetic basis of hypertension: revisiting angiotensinogen. *Hypertension* 2006; 48:14-20.
6. Fyhrquist, F. y Saijonmaa, O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med* 2008; 264:224-236.
7. Raizada, M.K. y Ferreira, A.J. ACE2: a new target for cardiovascular disease therapeutics. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50:112-119.
8. Carey, R.M. y Siragy, H.M. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev* 2003; 24: 261-271.
9. Horiuchi, M.; Iwanami, J. y Mogi, M. Regulation of angiotensin II receptors beyond the classical pathway. *Clin Sci (Lond)* 2012; 123:193-203.
10. Nitenberg, A. Hypertension, endothelial dysfunction and cardiovascular risk. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2006; 99: 915-921.