

LA SAGA DE LA RENINA

ALBERTO AGREST

Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires

Resumen Esta saga será historia de un conocimiento si sólo refiere los hechos y será un cuento al añadirle la interpretación que ayude a la comprensión, una saga es más cuento que historia. Iniciada la investigación para la búsqueda de causas de hipertensión arterial, los resultados han llevado al estudio de acciones locales funcionales y estructurales y al análisis de mecanismos de acción que han permitido una extensa utilización de modos de inhibir el sistema renina-angiotensina. En esta historia, un ejemplo paradigmático de la evolución del conocimiento científico, la búsqueda de un mecanismo que explicara la hipertensión ha llevado a la búsqueda de funciones para un sistema de presencia ubicua.

Abstract *The renin saga.* This saga is the story of a scientific development. From the search of a mechanism to explain high blood pressure, research was orientated to the functions of an omnipresent biochemical system. And from the search to elucidate the etiology of arterial hypertension, research has ended up studying the local, functional and structural activity of the renin-angiotensin system and the possibilities of interfering with its actions. Since Bright, left ventricular hypertrophy became associated with nephrosclerosis. Later on, clinical studies led Volhard and Fahr to associate nephrosclerosis to high blood pressure while biochemical research led Tigerstedt and Bergmann to demonstrate that renin was associated to high blood pressure. Two teams of investigators, one in Argentina and one in USA discovered the biochemical mechanism by which renin acted on arterioles and later on, two other teams, one in USA and one in England, discovered the biochemical steps leading to the synthesis of angiotensin II. Since Goldblatt's experimental design resulting in a reliable method to obtain arterial hypertension, more than 20 years had to elapse before renal artery stenosis became established as the main cause of clinical secondary arterial hypertension. The renin-angiotensin system became part of a very complex array of substances able to regulate local circulation directly or indirectly and angiotensin has become involved in the remodeling of the smooth muscles of arterioles and myocardium.

Key words: renin, angiotensin, arterial hypertension

Esta saga de la renina debiera tener rasgos de leyenda, como toda saga, con personajes heroicos, en este caso no nórdicos, sino de la ciencia argentina y no medievales sino contemporáneos.

Se trata de una larga historia de búsquedas de explicaciones que se muestran insuficientes y hallazgos cuya explicación exige cambios en las hipótesis y nuevos trabajos para ponerlas a prueba, que de esto se trata la ciencia.

Esta saga será historia de un conocimiento si sólo refiere los hechos y será un cuento al añadirle la interpretación que ayude a la comprensión, una saga es más cuento que historia.

Los investigadores salieron a la búsqueda de las causas de la hipertensión arterial, en su camino encontraron la renina y de ahí se ha pasado al estudio de acciones locales funcionales y estructurales y análisis de mecanismos de acción que han permitido una extensa

utilización de modos de inhibir el sistema renina-angiotensina. De la búsqueda de un mecanismo que explicara la hipertensión se ha pasado a la búsqueda de funciones para un sistema de presencia ubicua.

Llama la atención que un sistema tan patógeno haya persistido a lo largo de la evolución biológica, ¿cómo habría sido la vida sin prorenina-renina-angiotensinas y aldosterona? La primera conclusión es que el número de investigadores hubiera sido menor, las publicaciones enormemente menores y la industria farmacéutica no hubiera sido tentada a una fuente de riqueza y lo más "importante", no estaría yo narrando esta saga.

La renina y la hipertensión arterial

Por el año 1836, Bright (1798-1858) comunicó que los riñones retraídos que habían causado una enfermedad con edemas e insuficiencia cardíaca se acompañaban de hipertrofia ventricular izquierda¹.

Cuando lo que había sido el pulso duro se transformó en hipertensión gracias a la introducción de un esfigmomanómetro más cómodo, por Scipione Riva-

Rocci en 1896², enfermedad renal, hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda parecían una secuencia lógica y así lo entendieron Volhard y Fahr³.

A fines del siglo pasado, la moda en la investigación era preparar extractos de órganos e inyectarlos para ver sus efectos. El extracto de riñón provocaba hipertensión arterial, Tigerstedt y Bergmann llamaron **renina** a la sustancia responsable de ese aumento tensional⁴. Siguiéron años de purificación de ese extracto hasta obtener renina pura. La química ya había reemplazado a la alquimia, aunque ahora vuelve a ser alquimia ya que la industria farmacéutica es capaz de convertir en oro los productos de sus laboratorios. La diferencia entre el extracto y la renina pura era que el extracto provocaba hipertensión en dos fases, una rápida y otra más lenta. La lenta era idéntica al efecto de la renina pura, la rápida, en cambio, parecía provenir de otra sustancia. Por otra parte la renina pura no tenía acción presora en ausencia de suero.

Años más tarde dos grupos de investigadores, uno en la Argentina y otro en Estados Unidos al observar este fenómeno les pareció lógico imaginar que la renina actuaría sobre algún substrato del suero para producir un elemento presor. Ese capítulo podría denominarse **La renina se reconoce como enzima**. No podía haberse llegado a este punto sin un diseño experimental que permitiera obtener confiablemente hipertensión de origen renal. **Nace así una hipertensión experimental reproducible**.

Los métodos experimentales para obtener hipertensión de origen renal eran relativamente aleatorios y así estaban las cosas al comienzo de la década del 30 cuando a Goldblatt⁵ se le ocurrió ligar la arteria renal y observó que una ligadura crítica provocaba hipertensión arterial en forma reproducible. Notablemente Goldblatt se inspiró para ese diseño en la estrechez de las arterias intrarrenales y no en la estenosis del tronco de las arterias renales y recuerden que ¡Goldblatt era patólogo! Causa sorpresa que los patólogos no hubieran observado antes la estenosis del tronco de las arterias renales y su relación con la hipertensión pero esta ceguera es demasiado común en ciencia para causar sorpresa. Recuerden que la acción bactericida del *Penicillium notatum* pasó décadas bajo las narices de bacteriólogos sin que le prestaran atención.

Pronto la hipertensión experimental arribó a la Argentina.

Fue este modelo de Goldblatt el que reprodujo Fasciolo y la conclusión no se hizo esperar: el riñón isquémico generaba renina en cantidades presoras. Fasciolo aprovechó la experiencia de Houssay y Foglia que inyectaban páncreas en el cuello de perros para hacer lo mismo con el riñón obteniendo así un acceso cómodo a la vena renal para obtener muestras de sangre en riñones normales y en riñones isquemiados.

Con ese preparado Houssay y Taquini demostraron esta actividad vasoconstrictora en la sangre de la vena renal del riñón isquemiado en el tren posterior del sapo⁶. La conclusión parecía clara, la sustancia presora del riñón isquemiado provocaba hipertensión a través de una acción vasoconstrictora en forma local. Se había demostrado que la acción presora del riñón isquemiado no se efectuaba a través del sistema nervioso ya que la destrucción del mismo no evitaba el efecto presor de la renina y tampoco el efecto presor era inhibido por sustancias que evitaban el efecto presor de la adrenalina como el Fourneau 933.

Sin embargo, no todo era tan sencillo, la ligadura debía ser crítica, en el perro la hipertensión era transitoria si no se extirpaba el riñón opuesto, lo que sugirió a Fasciolo que el riñón sano ejercía una acción protectora contra la hipertensión. En el perro la renina sólo se mantenía alta en ausencia del otro riñón⁷, en cambio en la rata la hipertensión era sostenida a pesar de conservar el riñón opuesto, pero con el pasar del tiempo la hipertensión se mantenía a pesar del descenso de los niveles de renina.

Cosas parecidas ocurrían si en lugar de ligar la arteria renal se envolvía un riñón en celofán que provocaba un proceso inflamatorio que llevaba ese riñón a la atrofia como lo había hecho Page⁸. Modelos un clip un riñón, un clip 2 riñones, 2 clips en perros y en ratas permitían dilucidar el mecanismo renina-angiotensina y su relación con la hipertensión arterial en distintas especies.

En nuestro país la relación de los investigadores con la hipertensión comenzó cuando Houssay, preocupado por el tema de la hipertensión cuya forma maligna había matado a un querido discípulo suyo, el Dr. Guglielmi, estimuló al Dr. Fasciolo a estudiar la hipertensión arterial experimental. La clínica inspiraba investigaciones fisiológicas y llevar los resultados fisiológicos a la clínica ha sido la matriz de la investigación clínica.

La enzima encuentra un substrato y nace la angiotensina

Mientras tanto se trataba de dilucidar por qué la renina no tenía efecto cuando se la disolvía en solución de Ringer y en cambio sí lo hacía disuelta en suero. Leloir, Taquini, Braun Menéndez, Fasciolo y Muñoz en nuestro país y Page y colaboradores en Estados Unidos encontraron que un substrato era necesario para que se generara la sustancia presora, el substrato era una globulina que se llamó hipertensinógeno en Buenos Aires y activador de la renina en Indianápolis, así se generaba una sustancia peptídica que se llamó en nuestro medio hipertensina y en USA angiotonina. La renina era pues una proteasa^{9,10}. Finalmente el grupo de Page aisló esa sustancia peptídica y la bautizó: angiotonina¹¹. La hipertensina y la angiotonina resultaron ser la misma sustancia. En 1943 el grupo de investigadores argentinos publicó su experiencia en un libro clásico: *Hipertensión arterial nefrógena*.

Braun Menéndez y Page, que representaban respectivamente a los dos grupos de investigadores, uno argentino y el otro estadounidense, convinieron en llamarla angiotensina, una mezcla equilibrada de angiotonina e hipertensina, menos cacofónica que hipertonina que nos hubiera colocado a la cabeza del nombre. Por otra parte el activador de la renina, el hipertensinógeno, que había sido caracterizado como una alfa-2-globulina fue bautizada como angiotensinógeno.

La sorpresa fue encontrar que **no había una sola angiotensina**.

Los pasos a seguir no fueron simples; la acción de la renina sobre el angiotensinógeno generaba angiotensina I, cuya acción presora era pobre pero por acción de una enzima convertidora que actuaba a nivel pulmonar perdía 2 aminoácidos y se convertía en angiotensina II que constituía la verdadera sustancia presora. Skeggs¹² en USA y Peart¹³ en Inglaterra consiguieron aislar la angiotensina I y la angiotensina II.

Nace el sistema renina-angiotensina-aldosterona

La angiotensina II constituía un péptido presor muy potente pero su acción no parecía afectar exclusivamente a las arterias pequeñas y arteriolas, estimulaba también la zona glomerular adrenal y aumentaba la biosíntesis de aldosterona.

La angiotensina II demostró tener acciones también en el sistema nervioso central como lo señalaran en su revisión Ferrario et al.¹⁴. Por nuestra parte con Finkelman y Elijovich mostramos que en dosis bajas la acción presora podía provocarse a través de alguna acción central¹⁵. Una estimulación simpática central fue descrita 20 años más tarde por Reid¹⁶ y Willians et al.¹⁷. Más recientemente Ligtenberg et al. atribuyen al sistema renina-angiotensina una acción central para explicar la hiperactividad del sistema simpático en la hipertensión de la insuficiencia renal crónica¹⁸.

Una consecuencia inesperada del estudio del sistema renina-angiotensina-aldosterona fue la posibilidad de diferenciar algunas hipertensiones secundarias de la hipertensión esencial.

La hipertensión renovascular y la secundaria al hiperaldosteronismo primario encontraron explicación fisiopatológica y dieron elementos para asegurar la responsabilidad clínica de esas etiologías y justificar las soluciones quirúrgicas de esas entidades. Las hipertensiones secundarias de las nefropatías y de las estenosis de las arterias renales pasaron a ser las más frecuentes de las hipertensiones secundarias y las renovasculares las que lograban curas espectaculares, al principio con la nefrectomía del riñón isquémico y luego mediante la revascularización quirúrgica y más tarde la angioplástica.

Los procesos biológicos no suelen ser simples y se encontró que **el sistema renina-angiotensina genera también sustancias vasodilatadoras a través de efectos de la enzima convertidora**.

La enzima convertidora de la angiotensina I en angiotensina II también tenía como efecto la degradación de la bradiquinina. Inhibir la conversión de angiotensina I en angiotensina II bloqueando la enzima convertidora, y esta investigación, en la que intervino Ondetti, un investigador argentino, permitiría acceder a una terapéutica antihipertensiva. Por otra parte inhibir la enzima convertidora de la angiotensina significaba también aumentar las concentraciones de bradiquinina al impedir su degradación. La bradiquinina tiene una acción vasodilatadora e hipotensora con lo cual se generaban dudas si las sustancias que bloqueaban la enzima convertidora tenían acción antihipertensiva reduciendo la angiotensina II o si participaba de este efecto el aumento de la bradiquinina. Esto era importante en los efectos antihipertensivos pero aún más importante en las condiciones de regulación local de la circulación ya que la bradiquinina estimula la producción de prostaglandinas que son a su vez vasodilatadoras. Sin embargo estos bloqueantes de la enzima convertidora pueden también tener un efecto reductor de una producción de prostaglandinas independiente de la bradiquinina¹⁹.

El desarrollo de antagonistas específicos de los receptores de bradiquinina ha permitido demostrar la participación de la bradiquinina en el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina²⁰ ya que éstos tienen un efecto antihipertensivo mayor que aquellos.

La ubicuidad de la renina y la angiotensina permitió prever que **aparecerían funciones no presoras de la angiotensina; la angiotensina parece una molécula más en las "lagunas doradas" del medio interno donde iones, péptidos, citokinas y distintas moléculas parecen desplazarse esperando que los investigadores les encuentren alguna función...** La angiotensina tiene aparentemente múltiples acciones locales independientes de su acción presora, tales como acciones sobre la ovulación y fecundación²¹ y se puede observar un aumento de la enzima convertidora de la angiotensina a nivel del ovario que ocurre en relación con la edad²².

Hasta la hormona de crecimiento parece relacionarse con el sistema renina-angiotensina ya que aumenta la renina y el angiotensinógeno pero no aumenta la angiotensina II²³.

La individualización de la renina permitió encontrar sus precursores o prorrreninas halladas en diversos tejidos como la placenta²⁴. Las acciones locales de la angiotensina permitieron una racionalización más adecuada de sus funciones. El sistema renina-angiotensina no servía a un propósito hemodinámico general sino a una acción local reguladora de la filtración glomerular.

Esto era más coherente para explicar la presencia y ubicación de los cuerpos yuxtaglomerulares con sus gránulos de renina adheridos a la arteriola aferente. No sólo esto sino que quizás podría responsabilizarse a este sistema renina-angiotensina de la hiperfiltración glomerular y su consecuencia: el deterioro de la estructura glomerular y la progresión de la insuficiencia renal. Hasta se ha tratado de demostrar que una predisposición genética para producir más angiotensina a nivel glomerular podría explicar un mayor deterioro de la función renal²⁵.

Se descubren acciones no hemodinámicas de la angiotensina que determinan cambios estructurales.

Las acciones del sistema renina angiotensina no parecen restringidas a un efecto hemodinámico funcional sino que influyen sobre la estructura vascular en forma directa en los fenómenos de hipertrofia y remodelación de las arteriolas²⁶ y del ventrículo izquierdo. La hipertrofia arteriolar y la reducción de su distensibilidad parece relacionada con la actividad local del sistema renina angiotensina más allá del efecto de la presión arterial²⁷ y hasta la aldosterona parece participar en cambios que llevan a la fibrosis²⁸.

A la búsqueda del mecanismo que estimula la secreción de renina

El estímulo responsable de la secreción de renina renal ante la reducción de su presión de perfusión parece estar a cargo de la formación local de óxido nítrico²⁹. Por otra parte la hipertensión inducida por la inhibición crónica de la síntesis de óxido nítrico es atribuible a la activación del sistema simpático y a la activación del sistema renina-angiotensina³⁰.

La estimulación de la producción de renina provocada por la depleción de sodio, en regímenes hiposódicos o con el uso de natriuréticos y la reducción de los niveles de renina que se conseguían con la administración de mineralocorticoides como la **doca** o en situaciones de hiperaldosteronismo primario llevaron a demostrar la interrelación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Fue evidente que la renina plasmática o aun la renina local a nivel de la corteza adrenal eran capaces de estimular la biosíntesis de aldosterona por la capa glomerular adrenal.

El sistema renina-angiotensina como factor patógeno fuera de la hipertensión arterial

Cuando empezó a visualizarse mejor la importancia de la postcarga en el desarrollo de insuficiencia cardíaca, reducir la actividad del sistema renina-angiotensina pasó a tener un alto valor terapéutico fuera de la hipertensión arterial. Ya no se trataba de normalizar la presión arterial sino de reducir la postcarga a través de la vasodilación y

mejorar la disfunción diastólica a través de aumentar la distensibilidad ventricular al reducir su hipertrofia. Ya no es necesario esperar hipertensión arterial, toda clase de cardiopatías, miocardiopatías dilatadas, insuficiencias valvulares aórtica y mitral, y miocardiopatías hipertróficas pueden beneficiarse bloqueando la enzima convertidora de la angiotensina. Ahora le toca a la espirolactona, un conocido bloqueante de los receptores de aldosterona, ampliar estos beneficios de los inhibidores de la enzima convertidora³¹.

La presencia de un sistema renina-angiotensina activo a nivel miocárdico independiente de la renina plasmática de origen renal parece demostrada³².

El sistema renina-angiotensina actúa también modulando la sensibilidad a la insulina como se ha demostrado mediante el uso de bloqueantes de la angiotensina II como el losartan³³. Otras kinasas aparte de la enzima convertidora son capaces de convertir la angiotensina I en angiotensina II en el aparato cardiovascular pero se desconoce su importancia³⁴.

La interrelación de distintos factores que influyen en el balance hidrosalino se hace aparente cuando se verifica que el factor natriurético atrial (ANF) inhibe la secreción de renina³⁵. El aparato yuxtaglomerular es una estructura anatómica que vincula el extremo distal de la porción gruesa del ansa de Henle a nivel de la mácula densa con el polo vascular glomerular. Células especializadas intersticiales y células granulares que contienen renina están localizadas a nivel del hilio vascular. Existen evidencias que esta conexión es crítica para la regulación local de la secreción de renina y el tono vascular glomerular. El mecanismo de retroalimentación parece servir a mantener una concentración constante de cloro en la mácula densa, esta concentración parece depender del volumen total de líquido del animal y así se ajustaría la secreción de renina según el balance salino³⁶.

Este cuerpo yuxtaglomerular se me figuraba como un manómetro diferencial, de un lado sensible a la presión endovascular y del otro a cambios electrolíticos a nivel de la mácula densa. Por otra parte la circulación a través de este cuerpo yuxtaglomerular está modulada por la liberación de óxido nítrico y de prostaglandinas provocadas por la endotelina-1³⁷.

El sistema renina angiotensina ha sido considerado un factor importante en la progresión de las enfermedades renales³⁸ lo que ha fundamentado la utilización terapéutica de los inhibidores de la enzima convertidora en enfermedades renales progresivas.

El sistema renina-angiotensina y las arteriolas, una relación más que funcional

Cambios en la microcirculación juegan un importante papel en la patogénesis y mantenimiento de la hiper-

tensión. Los cambios pueden ser debidos a una alteración en los diámetros vasculares o en el número de vasos pequeños. En el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora se observa una disminución en la densidad arteriolar y venular, mientras que esto no ocurre con bloqueantes de los receptores AT1 de la angiotensina II. Esto sugiere que la angiotensina II puede participar en el crecimiento microvascular por un mecanismo no ligado al receptor AT1 o a través de otros péptidos vasoactivos degradados por la enzima convertidora³⁹.

Parece evidente que además de la acción vasoconstrictora y estimulante de la aldosterona, la angiotensina II estimula el crecimiento celular y la replicación en el sistema cardiovascular, lo que resulta en hipertrofia miocárdica e hipertrofia e hiperplasia de los vasos de resistencia. Estas acciones están mediadas a través de receptores de la angiotensina II que activan la proteína G, la fosfolipasa C, el diacilglicerol y el trifosfato de inositol que aumentan la expresión de ciertos protooncógenos y factores de crecimiento. Las respuestas del músculo liso vascular puede llevar a la hipertrofia y síntesis de DNA sin división celular (poliploidía) o a síntesis de DNA con división celular (hiperplasia).

En la hipertensión experimental genética la estructura de las arterias pequeñas se altera por hiperplasia o remodelación mientras en la hipertensión renovascular sólo se produce hipertrofia del músculo liso vascular.

La angiotensina II también aumenta la síntesis de componentes de monocitos y tiene propiedades trombogénicas.

Los inhibidores de la enzima convertidora previenen o revierten la hipertrofia vascular en la hipertensión experimental y en humanos reducen la relación media/luz de arterias grandes y pequeñas y aumentan la "compliance" arterial. Estas propiedades son compartidas por bloqueantes de receptores de la angiotensina 2 y agentes bloqueantes de los canales de calcio.

La renina y la hipertensión renal, nueva visita

El efecto hipotensor de la corrección de la estenosis de la arteria renal en humanos o en animales es atribuida a la reducción de la renina segregada por ese riñón isquemiado. Sin embargo, la actividad renínica del plasma es normal en el 50% de los individuos con hipertensión renovascular. La presión arterial cae después de la corrección de la estenosis en la hipertensión renovascular en parte debido a una disminución de la respuesta presora a la angiotensina II^{40, 41}.

Tumores productores de renina pueden ser responsables de hipertensión e hiperaldosteronismo productor de alcalosis hipokalémica y la resonancia magnética

puede ser un procedimiento eficaz para demostrar estos tumores⁴².

Los resultados de algunas investigaciones parecen demostrar que lo que determina la hipertrofia ventricular izquierda es la presión arterial independiente de su causa⁴³.

El sistema renina-angiotensina se emparenta con el óxido nítrico

La interrelación entre el sistema renina-angiotensina y el óxido nítrico parece demostrada por el hecho que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina son capaces de corregir la hipertensión maligna que se desarrolla en las ratas espontáneamente hipertensas cuando se inhibe la formación de óxido nítrico⁴⁴. Por otra parte la hipertensión inducida por la inhibición crónica de la síntesis de óxido nítrico es atribuible a la activación del sistema simpático y a la activación del sistema renina-angiotensina³⁰. Parece claro que el mecanismo de la adenil ciclasa que regula la liberación de renina es interferida cuando se inhibe la síntesis de ON⁴⁵ y que el ON contribuye a reducir la presión arterial que ocurre cuando se interrumpe el sistema renina angiotensina⁴⁶. Como ya se mencionara el estímulo responsable de la secreción de renina renal ante la reducción de su presión de perfusión parece estar a cargo de la formación local de óxido nítrico²⁹.

Otras relaciones del sistema renina-angiotensina

De los múltiples efectos fisiológicos de la angiotensina II su efecto promotor de crecimiento del músculo liso requiere activación del factor de crecimiento símil-insulina⁴⁷.

Es cierto que la renina puede ser detectada en los tejidos cardiovasculares y aun en otros tejidos pero en todos ellos desaparece después de la nefrectomía, indicando que esa renina ha sido capturada de la circulación⁴⁸.

La angiotensina parece actuar también a nivel de la circulación pulmonar ya que su bloqueo reduce la respuesta del lecho pulmonar a la hipoxia⁴⁹.

La inhibición de la fosfodiesterasa IV aumenta la secreción de renina y potencia la respuesta secretoria de renina a la estimulación beta adrenérgica⁵⁰. En cambio la inhibición de la síntesis de ON atenúa la respuesta secretoria de renina a la estimulación beta adrenérgica⁵¹.

Los efectos renales del bloqueo de los receptores de angiotensina y la inhibición de la convertasa no son idénticos⁵², la diferencia podría estar a cargo de la bradiquinina en el segundo caso. En algunas condiciones, como en el hombre con sobrecarga salina, los efectos antagonistas de receptores AT tipo 1 y la enzima

convertidora de la angiotensina pueden tener efecto inhibitorio sinérgico⁵².

El péptido natriurético atrial antagoniza al sistema renina-angiotensina y parece regular la actividad de la enzima convertidora de la angiotensina a nivel del endotelio vascular de los vasos de resistencia⁵³.

Acciones patógenas del sistema renina-angiotensina

El sistema renina-angiotensina ha ido mostrando su importancia desde la producción de hipertensión arterial a la regulación de la presión arterial, al balance hidrosalino a través de su acción sobre la producción de aldosterona, a la modulación de los receptores adrenérgicos y a la síntesis proteica. La renina renal fue hallada en el plasma y de la renina renal cuya misión se restringía a convertir el angiotensinógeno en angiotensina, la acción se extendió a la formación de angiotensina ya sea a nivel del riñón para cumplir la función de regular la filtración glomerular ya sea a nivel miocárdico y arterial estimulando la hipertrofia e hiperplasia⁵⁴. Esta renina miocárdica parece provenir de los macrófagos/monocitos tisulares⁵⁵ y todavía cabe recordar que el sistema renina-angiotensina podría estar involucrado en la resistencia a la insulina. Pacientes con hipertensión esencial con renina alta muestran dislipidemias más acentuadas con mayores niveles de insulina y explicaría la asociación entre niveles de renina y mayores alteraciones cardiovasculares en estos pacientes⁵⁶.

La acción de la renina sobre la hipertrofia miocárdica se hace a través de la angiotensina ya que las drogas que inhiben la formación de angiotensina II o bloquean sus receptores, revierten o impiden la hipertrofia a pesar del aumento de la renina⁵⁷.

Estudios recientes parecen poner en evidencia que tejidos cardiovasculares humanos contienen componentes del sistema renina-angiotensina, angiotensinógeno, renina, angiotensina I, enzima convertidora de la angiotensina, kinasas y receptores para la angiotensina II.

Es probable que la angiotensina II producida localmente juegue un papel importante en la homeostasis cardiovascular de un modo autocrino o paracrino y que también puede estar involucrada en la remodelación miocárdica y vascular en condiciones patológicas. Además de la enzima convertidora de la angiotensina una proteinasa (kinasa cardíaca) ha sido identificada en miocardio humano. La diferente distribución celular y regional de la enzima convertidora de la angiotensina y de la kinasa cardíaca tanto en el corazón como en los vasos sanguíneos implica distintos papeles fisiopatológicos de estas dos enzimas formadoras de angiotensina II.

Distintos genotipos de la enzima convertidora de la angiotensina pueden tener un efecto distinto en la hi-

peretrofia miocárdica⁵⁸ y estos diferentes genotipos pueden ser un importante factor en decidir sobre la terapéutica antihipertensiva en pacientes con hipertensión esencial⁵⁹.

Un sistema renina-angiotensina más activo podría explicar la resistencia a la insulina en pacientes obesos⁶⁰.

La relación del sistema renina-angiotensina con las prostaglandinas, el óxido nítrico, las endotelinas, y los péptidos natriuréticos me ha hecho pensar en todas estas sustancias como palabras en un lenguaje, sus distintos significados según el contexto y las distintas formas de ensamblarse, o imaginar una "laguna dorada" con distintas especies que se relacionan siguiendo los principios complejos del caos.

Hay evidencias que la angiotensina II ejerce una acción directa sobre el tamaño miocárdico y esto podría tener importancia para explicar complicaciones y el tratamiento de la cardiopatía hipertrófica⁶¹ y también eventualmente consecuencias desagradables de la interrupción de este tratamiento. Por otra parte cuando el sistema renina-angiotensina está crónicamente activado el sistema endotelina puede ser el co-factor que conduce a la hipertrofia miocárdica crónica⁶².

Sin embargo no parece haber diferencia en la hipertrofia miocárdica entre las hipertensiones secundarias del hiperaldosteronismo primario y con renina baja y la hipertensión renovascular con renina alta⁶³.

El remodelamiento del ventrículo izquierdo es un proceso dinámico que ocurre como reacción a toda injuria miocárdica. La respuesta a una pérdida celular como ocurre en el infarto o a la sobrecarga hemodinámica como ocurre en la estenosis aórtica es un intento de mantener el volumen minuto y normalizar la tensión de la pared. Esto se cumple a través de la activación del sistema renina-angiotensina e hipertrofia de los segmentos no infartados⁶⁴ quizás inhibiendo el mecanismo apoptótico de las células miocárdicas. El sistema renina-angiotensina juega un papel integral en este proceso y su inhibición mediante inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina ha demostrado ser capaz de disminuir el volumen del ventrículo izquierdo y reducir la mortalidad aunque no esté claro cómo se ejerce ese efecto.

El sistema renina-angiotensina encuentra a las endotelinas

La activación del sistema renina-angiotensina contribuye a la activación de la endotelina circulante y aun de la local ya que activa la endotelina en cultivo de células miocárdicas⁶⁵. Las experiencias *in vivo* no sugieren que el sistema renina-angiotensina-aldosterona juegue algún papel en la regulación de la secreción de endotelina⁶⁶. De todos modos la producción renal de endotelina-1 está modulada por la ingesta de sodio y puede ejercer un

papel en el manejo del sodio y el agua pero esto ocurre aun inhibiendo la enzima convertidora de la angiotensina⁶⁷.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona y su inhibición

Las sustancias que bloquean específicamente los receptores de la angiotensina II no sólo limitan la acción vasoconstrictora de la angiotensina II sino que también reducen la secreción de aldosterona. Estos efectos condicionan una reducción en la presión arterial a través de disminuir el tono vascular y de aumentar la excreción de sodio y agua. Los ensayos clínicos demuestran la eficacia de estas drogas en bajar la presión arterial y se agrega a ello un efecto uricosúrico⁶⁸.

La 19-noraldosterona, una hormona producida en la adrenal humana exhibe una potente acción mineralocortical e hipertensora; esta hormona también es controlada parcialmente por el sistema renina angiotensina⁶⁹.

La inhibición del sistema renina-angiotensina es claramente beneficiosa para la performance cardíaca y para reducir la morbilidad y la mortalidad cuando se pierden fibras miocárdicas de lo cual resulta insuficiencia cardíaca⁶⁴.

Pero no sólo esto, inhibir la conversión de angiotensina I en angiotensina II ha sido capaz de reducir la proteinuria en el síndrome nefrótico aun sin ningún efecto sobre la presión arterial⁷⁰.

El sistema renina-angiotensina, de dónde viene y adónde va

De la renina para atrás a la prorenina, el RNA mensajero de la renina y los genes que gobiernan la formación de renina, y de la renina hacia adelante su acción sobre el hipertensinógeno, la formación de angiotensina I, de angiotensina II a través de la enzima convertidora, de los receptores de la angiotensina II y sus bloqueantes a nivel vascular, a nivel de la corteza adrenal, a nivel del sistema nervioso y de los cardiomiocitos, las variaciones genéticamente determinadas de la expresión del gen de la renina pueden afectar la presión arterial^{71, 72}.

Antagonistas de la renina como el remikiren demuestran la actividad de la renina en la respuesta al sodio en pacientes hipertensos⁷⁴. Hace 100 años Tigerstedt y Bergmann descubrieron la renina; que 100 años después sigamos hablando de la renina es un logro poco común. Entender es agregar al saber un proceso interpretativo, entender es la creación de una imagen virtual de la realidad que realiza nuestra imaginación, imaginamos estructuras, su ubicación y sus formas, sus cambios de posición y sus deformaciones, a niveles microscópicos, ultramicroscópicos y moleculares. También

imaginamos funciones o finalidades y mecanismos secuenciales y de interrelación. El sistema renina-angiotensina ha sido un campo propicio para todas estas creaciones de imágenes virtuales. Sin diapositivas, las imágenes virtuales de esta conferencia serán las de vuestra propia creación.

Bibliografía

- Bright T. Tubular view of the morbid appearances in 100 cases connected with albuminous urine. *Guy's Hosp Rep* 1836; 1: 380.
- Riva-Rocci, S. Un nuovo sfigmomanometro. *Gazz Med Torino* 1896; 97.
- Volhard F, Fahr TH. Die Brightsche Nierenkrankheit, Springer, Berlin 1914.
- Tigerstedt R, Bergmann G. Niere Kreislauf. *Skand Arch Physiol* 1898; 8: 223.
- Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, et al. Studies on experimental hypertension-1. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exper Med* 1934; 59: 347.
- Houssay BA, Taquini AC. Acción vasoconstrictora de la sangre venosa del riñón isquemiado. *Rev Soc Arg Biol* 1938; 14: 5.
- Fasciolo JC. Acción del riñón sano sobre la hipertensión arterial por isquemia renal. *Rev Soc Arg Biol* 1938; 14: 15.
- Page IH. The production of persistent arterial hypertension by cellophane perinephritis. *JAMA* 1939; 113: 2046.
- Braun Menéndez E, Fasciolo JC, Leloir F, et al. La sustancia hipertensora de la sangre del riñón isquemiado. *Rev Soc Arg Biol* 1939; 15: 420.
- Kohlstaedt KG, Helmer OM, Page IH. Activation of renin by blood colloids. *Proc Soc Exp Biol* 1938; 39: 214.
- Page I, Helmer O. A crystalline pressor substance (angiotonin) resulting from the reaction between renin and renin activator. *J Exp Med* 1940; 71: 29.
- Skeggs LT, Marsh WH, Kahm JR, et al. The purification of hypertensin-1, *J Exp Med* 1954; 100: 363.
- Elliot DF, Peart WS. Aminoacid sequence in a hypertensin. *Nature* 1956; 117: 527.
- Ferrario CM, Gildenberg PL, McCubbin JW. Cardiovascular effects of angiotensin mediated by the central nervous system. *Circ Res* 1972; 30: 257.
- Agrest A, Elijovich F, Finkielman S. Efectos hemodinámicos de la angiotensina. *Medicina (Buenos Aires)* 1972; 35 (Supp 1): 74.
- Reid IA. Interactions between ANG II, sympathetic nervous system and baroreceptors reflexes in regulation of blood pressure. *Am J Physiol* 1992; 262: E763-8.
- Williams JL, Barnes KL, Brosnihan KM, et al. Area postrema an unique regulator of cardiovascular function. *News Physiol Sci* 1992; 7: 30.
- Ligtenberg G, Blankestijn PJ, Liam O, et al. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1999; 340: 1321.
- Brown NJ, Ryder D, Gainer JV, et al. Differential effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on the vasodepressor and prostacyclin responses to bradykinin. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 279: 703.
- Gainer JV, Morrow JD, Loveland A, et al. Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N Engl J Med* 1998; 339: 1285.
- Delbaere A, Bergmann PJ, Gervy Decoster C, et al. Periovalvular elevation of angiotensin II in the peritoneal

- fluid during the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2810.
22. Erman A, Chen Gal B, van Dijk DJ, et al. Ovarian angiotensin-converting enzyme activity in humans: relationship to estradiol, age, and uterine pathology. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1104.
 23. Hoffman DM, Crampton L, Sernia C, et al. Short-term growth hormone (GH) treatment of GH-deficient adults increases body sodium and extracellular water, but not blood pressure. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1123.
 24. Downing GJ, Maulik D, Poisner AM. Human chorionic gonadotropin stimulates placental prorenin secretion: evidence for autocrine/paracrine regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1027.
 25. McLaughlin KJ, Harden PN, Ueda S, et al. The role of genetic polymorphisms of angiotensin-converting enzyme in the progression of renal diseases. *Hypertension* 1996; 28: 912.
 26. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M, et al. Vascular hypertrophy and remodeling in secondary hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 785.
 27. Struijker Boudier HA, van Essen H, Fazzi G, et al. Disproportional arterial hypertrophy in hypertensive mRen-2 transgenic rats. *Hypertension* 1996; 28: 779.
 28. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1349.
 29. Knoblich PR, Freeman RH, Villarreal D. Pressure-dependent renin release during chronic blockade of nitric oxide synthase. *Hypertension* 1996; 28: 738.
 30. Zanchi A, Schaad NC, Osterheld MC, et al. Effects of chronic NO synthase inhibition in rats on renin-angiotensin system and sympathetic nervous system. *Am J Physiol* 1995; 268: H2267-73.
 31. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709.
 32. Neri Serneri GG, Boddi M, Coppo M, et al. Evidence for the existence of a functional cardiac renin-angiotensin system in humans. *Circulation* 1996; 94: 1886.
 33. Iyer SN, Katovich MJ. Effect of acute and chronic losartan treatment on glucose tolerance and insulin sensitivity in fructose-fed rats. *Am J Hypertens* 1996; 9: 662.
 34. Nishimura H, Hoffmann S, Baltatu O, et al. Angiotensin I converting enzyme and chymase in cardiovascular tissues. *Kidney Int Suppl* 1996; 55: S18.
 35. Maack T. Role of atrial natriuretic factor in volume control. *Kidney Int* 1996; 49: 1732.
 36. Briggs JP, Schnermann JB. Whys and wherefores of juxtaglomerular apparatus function. *Kidney Int* 1996; 49: 1724.
 37. Lin H, Smith MJ Jr, Young DB. Roles of prostaglandins and nitric oxide in the effect of endothelin-1 on renal hemodynamics. *Hypertension* 1996; 28: 372.
 38. Konda R, Oriyasa S, Sakai K, et al. The distribution of renin containing cells in scarred kidneys. *J Urol* 1996; 156: 1450.
 39. Scheidegger KJ, Wood JM, van Essen H, et al. Effects of prolonged blockade of the renin angiotensin system on striated muscle microcirculation of spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278: 1276.
 40. Rosendorff J. The renin-angiotensin system and vascular hypertrophy. *Am Coll Cardiol* 1996; 28: 803.
 41. Melaragno MG, Fink GD. Change in pressor responsiveness to angiotensin II as a determinant of blood pressure after unclipping in two kidney, one clip hypertensive rats. *Hypertension* 1996; 28: 656.
 42. Tanabe A, Naruse K, Kono A, et al. A very small juxtaglomerular cell tumor preoperatively identified by magnetic resonance imaging. *Intern Med* 1996; 35: 295.
 43. Yoshihara F, Nishikimi T, Yoshitomi Y, et al. Left ventricular structural and functional characteristics in patients with renovascular hypertension, primary aldosteronism and essential hypertension. *Am J Hypertens* 1996; 9: 523.
 44. Li JS, Deng LY, Grove K, et al. Comparison of effect of endothelin antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on blood pressure and vascular structure in spontaneously hypertensive rats treated with N omega-nitro-L-arginine methyl ester. Correlation with topography of vascular endothelin-1 gene expression. *Hypertension* 1996; 28: 188.
 45. Chatziantoniou C, Pauti MD, Pient F, et al. Regulation of renin release is impaired after nitric oxide inhibition. *Kidney-Int* 1996; 49: 626.
 46. Guan H, Cachofeiro V, Pucci MI, et al. Nitric oxide and the depressor response to angiotensin blockade in hypertension. *Hypertension* 1996; 27: 19.
 47. Brink M, Wellen J, Delafontaine PJ. Angiotensin II causes weight loss and decreases circulating insulin-like growth factor I in rats through a pressor independent mechanism. *Clin Invest* 1996; 97: 2509.
 48. Sealey JE, Catanzaro DF, Lavin TN, et al. Specific prorenin/renin binding (ProBP). Identification and characterization of a novel membrane site. *Am J Hypertens* 1996; 9: 491.
 49. Kiely DG, Cargill RI, Lipworth BJ. Angiotensin II receptor blockade and effects on pulmonary hemodynamics and hypoxic pulmonary vasoconstriction in humans. *Chest* 1996; 110: 698.
 50. Chiu N, Park I, Reid IAJ. Stimulation of renin secretion by the phosphodiesterase IV inhibitor rolipram. *Pharmacol Exp Ther* 1996; 276: 1073.
 51. Chiu T, Reid IA. Role of cyclic GMP inhibitable phosphodiesterase and nitric oxide in the beta adrenoceptor control of renin secretion. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278: 793.
 52. Schmitt F, Natov S, Martínez F, et al. Renal effects of angiotensin I-receptor blockade and angiotensin converting enzyme inhibition in man. *Clin Sci Colch* 1996; 90: 205.
 53. Davidson NC, Barr CS, Struthers AD. C type natriuretic peptide. An endogenous inhibitor of vascular angiotensin-converting enzyme activity. *Circulation* 1996; 15: 93: 1155.
 54. Nakada T, Iijima Y, Kubota Y, et al. Increased vascular collagen and noncollagenous protein synthesis contributes to sustain chronic phase of two kidney, one-clip renovascular hypertension. *J Urol* 1996; 156: 1180.
 55. Iwai N, Inagami T, Ohmichi N, et al. Renin is expressed in rat macrophage/monocyte cells. *Hypertension* 1996; 27: 399.
 56. Allikmets K, Parik T, Teesalu R. Association between plasma renin activity and metabolic cardiovascular risk factors in essential hyperension. *J Intern Med* 1996; 239: 49.
 57. Urata H, Nishimura H, Ganten D. Chymase dependent angiotensin II forming systems in humans. *Am J Hypertens* 1996; 9: 277.
 58. Gharavi AG, Lipkowitz MS, Diamond JA, et al. Deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is independently associated with left ventricular mass and geometric remodeling in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1315.
 59. Dieguez Lucena JL, Aranda Lara P, Ruiz Galdon M, et al. Angiotensin I converting enzyme genotypes and angiotensin II receptors. Response to therapy. *Hypertension* 1996; 28: 98.
 60. Hennes MM, O'Shaughnessy IM, Kelly TM, et al. Role of the renin-angiotensin system. *Hypertension*. 1996; 28: 120.
 61. Harrap SB, Dominiczak AF, Fraser R, et al. Plasma

- angiotensin II, predisposition to hypertension, and left ventricular size in healthy young adults. *Circulation* 1996; 93: 1148.
62. Stula M, Pinto YM, Geschwend S, et al. Interaction of the renin angiotensin system and the endothelin system in cardiac hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31 Suppl 1 : S403.
 63. Yoshitomi Y, Nishikimi T, Abe H, et al. Comparison of changes in cardiac structure after treatment in secondary hypertension. *Hypertension* 1996; 3 Pt 1: 319.
 64. Blaufarb-IS. Sonnenblick EH. The renin-angiotensin system in left ventricular remodeling. *Am J Cardiol* 1996; 77: 8C-16C.
 65. Clavell AL, Mattingly MT, Stevens TL, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition modulates endogenous endothelin in chronic canine thoracic inferior vena cava constriction. *J Clin Invest* 1996; 97: 1286.
 66. Widimsky J Jr, Dvorakova J, Hladovec J, et al. Lack of evidence for the interaction between renin-angiotensin-aldosterone system and endothelin in vivo. *J Physiol Res* 1996; 45: 241.
 67. Modesti PA, Cecioni I, Migliorini A, et al. Increased renal endothelin formation is associated with sodium retention and increased free water clearance. *Am J Physiol* 1998; 275: H 1070.
 68. Weir MR. Angiotensin II receptor antagonists: a new class of antihypertensive agents. *Am Fam Physician* 1996; 53: 589.
 69. Takeda Y, Miyamori I, Yoneda T, et al. Effect of adrenocorticotropin stimulation on the synthesis of 19 noraldosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1852.
 70. Weidmann P, Broehlen CM, de Courten M. Pathogenesis and treatment of hypertension associated with diabetes mellitus. *Am Heart J* 1993; 125: 1498.
 71. Campbell WG Jr, Gahnm F, Catanzaro DF, et al. Plasma and renal prorenin/renin, renin mRNA, and blood pressure in Dahl salt-sensitive and salt-resistant rats. *Hypertension* 1996; 27: 1121.
 72. St. Lezin EM, Pravenec M, Wong AL, et al. Effects of renin gene transfer on blood pressure and renin gene expression in a congenic strain of Dahl salt-resistant rats. *J Clin Invest* 1996; 97: 522.
 73. van Paassen P, de Zeeuw D, Navis G, et al. Does the renin angiotensin system determine the renal and systemic hemodynamic response to sodium in patients with essential hypertension? *Hypertension* 1996; 27: 202.

- - - -

La más grave, la más trascendental, la más profunda ocupación de la vida es para muchos sujetos encontrar de qué hablar, y ha de ser cosa que no dé quebraderos de cabeza. Casi todo lo que pasa en el mundo no es para ellos sino motivo de conversación. Ya lo dijo el gran humorista granadino: "la cuestión es pasar el rato", y un escoliasta, no menos humorista que él, añadió: "sin adquirir compromisos serios".

Miguel de Unamuno (1864-1936)

Soliloquios y conversaciones (1942). 7° edición. Madrid: Espasa-Calpe, 1979, p 135