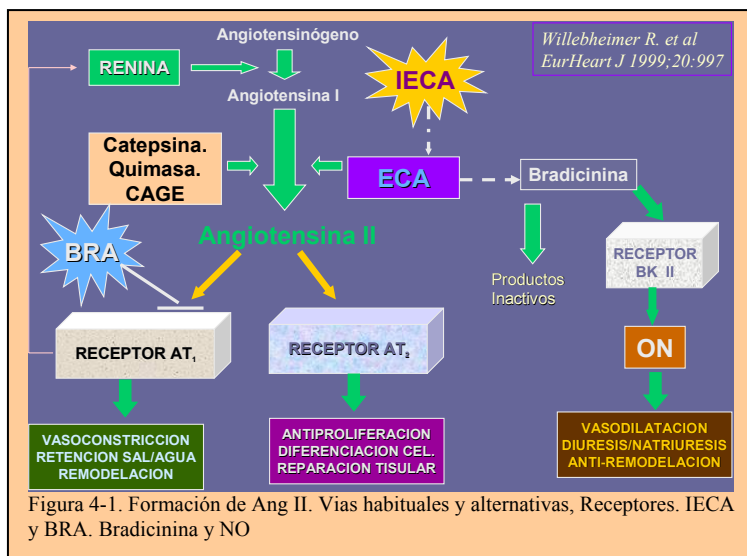


SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Introducción. Aspectos fisiológicos de la formación de Angiotensina II

La IC es definida como la incapacidad del corazón de aportar sangre con sus nutrientes en una tasa acorde con los requerimientos metabólicos de los tejidos en reposo o durante ejercicio



ligero. Esta incapacidad despierta una respuesta neurohormonal que se interrelaciona con las alteraciones hemodinámicas vinculadas a las cargas ventriculares, más los problemas funcionales y estructurales del miocardio que puedan existir.

En la fisiopatología de la IC tiene importante participación el Sistema Renina Angiotensina

(SRA), cuyas acciones principales incluyen la de regular la presión arterial, el tono vascular, y la volemia, y facilitar la transmisión simpática. El SRA participa en la remodelación ventricular del infartado y del hipertenso, así como en la remodelación vascular.

La renina es una proteasa aspártica sintetizada como un zimógeno inactivo producida en las células granulares del aparato yuxtaglomerular renal a partir de un precursor, la prorenina. Actúa sobre su sustrato, el angiotensinógeno, glucoproteína de 452 aminoácidos, de la familia de las alfa-2-globulinas, sintetizada en el hígado, y lo transforma en el decapeptido denominado Angiotensina I (Ang I).

Los estímulos principales de secreción de renina son: 1) la disminución de flujo de la arteria aferente del glomérulo renal; 2) la disminución de Na^+ plasmático (sensada por la mácula densa, que es parte del aparato yuxtaglomerular renal); 3) estímulos simpáticos (estimulación beta-1-adrenérgica de las células yuxtaglomerulares); 4) factores locales como las prostaglandinas, la dopamina, la adenosina, y el óxido nítrico (NO).

La prorenina tiene una baja actividad intrínseca de menos del 3% de la actividad de la renina completamente activada. La renina y la prorenina están glicosiladas y tienen residuos de manosa-6-fosfato y se ligan al receptor IGF. El único sitio conocido de producción de renina son las células yuxtaglomerulares renales, siendo el riñón el productor de renina y prorenina. También producen prorenina las suprarrenales, los ovarios, los testículos, la placenta y la retina^[1].

La Ang I es transformada en Angiotensina II (Ang II), octapéptido, por medio de una enzima dipeptidil-carboxipeptidasa ubicada en la membrana de las células endoteliales, llamada enzima de conversión de la Angiotensina (ECA).

En el organismo (sobre todo en los glóbulos rojos) existen aminopeptidasas, que inactivan a la Ang II, la que tiene una corta vida de aproximadamente un minuto. Estas peptidasas convierten a la Ang II en Angiotensina III (Ang III), que es un heptapéptido con el 50 % de la actividad presora de la primera, y en el hexapéptido Angiotensina IV (Ang IV).. La Ang I puede también ser convertida en el hexapéptido Ang (-(1-7)) por ciertas endopeptidasas tisulares tales como la endopeptidasa neutral (NEP) 24.11, NEP 24.15 y NEP 24.26.^[2-5] La Ang II ejerce una retroalimentación negativa sobre la liberación de renina. Figura 4-1

La Ang II es un péptido excitador del simpático con efectos en diferentes focos que incluyen el hipotálamo y el bulbo, la médula espinal, los ganglios simpáticos, y las terminaciones nerviosas. . Además la Ang II inhibe a función barorrefleja. A nivel central genera efectos sobre el volumen minuto (VM) y la presión arterial. En animales de experimentación con IC la expresión de uno de sus receptores, el AT₁, está marcadamente aumentada en el bulbo (zona rostro-ventro-lateral) y en el núcleo del tracto solitario. Aparentemente los altos niveles de Ang II provocan regulación hacia arriba de sus receptores (ver más adelante); son efectos importantes su vinculación con la generación de ROS (especies reactivas de oxígeno) y la facilitación de la trasmisión simpática. Se ha demostrado sobreproducción de ROS en la zona bulbar retro-ventro-lateral en conejos con insuficiencia cardiaca, así como disminución en esa zona de presencia de barredores de radicales libres como la superóxido dismutasa (SOD)^[6].

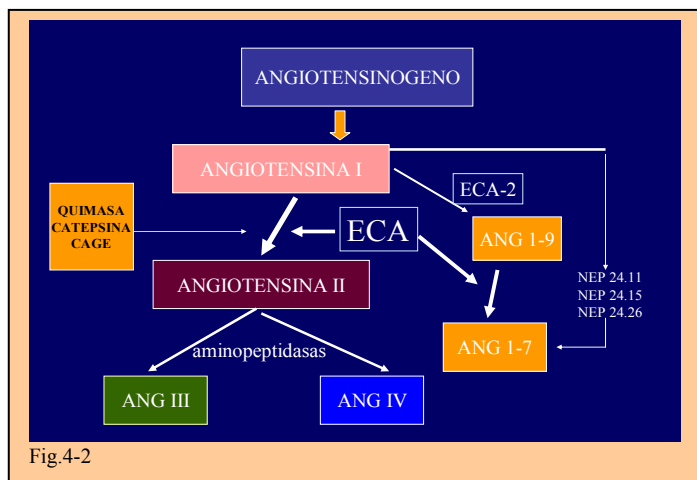
La activación del SRA y del SNS son factores críticos que contribuyen al desarrollo y progresión de la IC en los pacientes. Explica porqué se mejora la sintomatología cuando se añaden al tratamiento bloqueadores de los AT₁. Zucker y col.^[7] han presentado la hipótesis de que la Ang II regula al AT₁ por medio de una señal que incluye a la Activator Proteín-1 (AP₁), quien contribuiría a la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), o sea estrés oxidativo. La Ang II induce la formación de ROS por medio de la NADPH oxidasa. La administración de H₂O₂

estimula la Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) y la c-Jun-terminal amino kinase (JNK). Las ROS promovidas por la Ang II van a activar la stress activated protein kinase (SAPK).

La Ang IV provoca regulación hacia arriba de la expresión de PAI-1 y estimula su secreción^[8].

La Ang II es convertida in vivo en su metabolito, la Ang III, quien sería

el verdadero efector del SRA cerebral en el control de la presión arterial.. La aminopeptidasa A estaría encargada de convertir Ang II en Ang III, y la aminopeptidasa N a la Ang III en Ang IV. De



esta forma la Ang III se convierte en un blanco posible de la terapéutica de la HTA. La Ang III también actúa a través del receptor AT₁^[9].

Tipnis y col.^[10] y Donoghue y col.^[11] han identificado a la ECA-2, que convierte a la angiotensina I en angiotensina 1-9 (nonapéptido), que no tiene acción vascular, pero puede ser convertida por la ECA en angiotensina -(1-7), que es vasodilatadora^[12]. Crackower y col.^[13] han demostrado que tiene efectos directos sobre la función cardiaca. Este último investigador encontró que la ablación del gen de ECA-2 en el ratón produce adelgazamiento de la pared muscular y marcada reducción de la contractilidad, similar a la observable en el atontamiento cardiaco. La ECA-2 (también llamada ECA-H) no hidroliza a la bradiquinina^[14]. Figura 4-2.

El sustrato que prefiere la ECA-2 es la Ang II, más que la Ang I, ejerciendo sobre la primera una actividad catalítica 400 veces mayor que sobre la segunda, llevando a la formación de Ang(-(1-7)). Además la ECA-2 es la principal enzima involucrada en la generación de Ang(-(1-7)) en la mayoría de los tejidos^[15].

La Ang I es hidrolizada muy lentamente por la ECA-2., mientras que la Ang II es hidrolizada a Ang(-(1-7)) con las más alta eficiencia catalítica que se pueda ver en los péptidos de angiotensina. La expresión de ECA-2 está significativamente reducida en ratas sensibles a la sal y en ratas espontáneamente hipertensas. La administración de bloqueadores del receptor de Ang II (BRAs) provoca regulación hacia arriba del mensajero de ARN (ARNm) de ECA-2 asociado con aumento de los niveles plasmáticos de Ang(-(1-7))^[16].

Hay evidencias actuales de que los NHRs (Nuclear Hormone Receptors) están fuertemente asociados al SRA^[17]. Los NHRs constituyen una familia de factores de transcripción involucrados en múltiples funciones celulares. Incluyen hormonas, xenobióticos, prostaglandinas, ácidos grasos y derivados del colesterol interviniendo así en el metabolismo glucídico y lipídico. Distintos NHRs regulan la producción de renina interactuando con elementos específicos del promotor de renina, pudiendo actuar como regulador positivo o negativo: el Receptor X Hepático- α (Liver X Regulator- α = LXR α) es importante modulador del metabolismo de lípidos y glucosa, de inflamación y de inmunidad y se expresa en el hígado, intestino, corazón, riñón y suprarrenales (en estas fundamentalmente son LXR- β). Jugaría un importante papel en la producción de renina, a través de un promotor de renina llamado elemento de respuesta negativa del AMPc (cAMP negative response element= CNRE). LXR- α es una proteína ligante del CNRE que regula la expresión del ARNm de la renina, necesaria para la respuesta de las células yuxtglomerulares. El receptor de vitamina D es un LXR que actúa como regulador negativo de la transcripción de renina. Los receptores de hormona tiroidea inducen la transcripción y secreción de renina (dosis dependiente): en el hipotiroidismo hay disminución de los niveles de angiotensinógeno. Los receptores de peroxisomas proliferadoras activados (peroxisome proliferator activated receptors=PPARs) tienen dos isoformas α y β , Los PPAR- α estimulan la producción de renina mientras que los PPAR- γ la inhibirían (el agonista de PPAR- γ pioglitazona reduce los niveles plasmáticos de renina en humanos). Otras hormonas como la progesterona, estradiol, testosterona y aldosterona afectan los niveles de renina. La placenta libera pro-renina.

Nuevas Angiotensinas: -(1-7); -(1-12); A; III

Para la redacción de este acápite se ha tenido en cuenta la muy completa revisión sobre el tema de Ribeiro-Oliveira y col.^[15]

Con respecto a la Ang-(1-7) se ha dicho más arriba que se forma a través de un mecanismo enzimático independiente de la ECA^[18-21], por medio de la metalo-endopeptidasa 24.15 (MEP 24.11) que actúa sobre la Ang I, mientras que en células endoteliales (CE) de distintas fuentes se deriva de la degradación de la terminal carboxilo de la Ang I y Ang II por la endopeptidasa neutra (NEP 24.11) o por la carboxipeptidasa.

La Ang-(1-7) no es dipsogénica ni secretagoga de aldosterona, pero si libera vasopresina, prostaglandinas y NO. También inhibe el crecimiento del MLV. Es vasodilatadora en muchos lechos vasculares, incluyendo el coronario de perros y cerdos, la aorta de la rata y las arterias mesentéricas felinas. Bloquea la vasoconstricción inducida por Ang II en arterias humanas^[20]. Contrarresta los efectos profibróticos en el corazón y en los vasos sanguíneos, y arritmogénicos de la Ang II. Tiene además efectos antiaterogénicos y antitrombóticos, inhibe el estrés oxidativo y generación de ROS (Reactive Oxygen Species) y modula la función hematopoyética^[22]. Produce inhibición de síntesis proteica; amplifica el efecto vasodilatador de la bradiquinina y probablemente reduce la liberación de N-A a través de un mecanismo mediado por la bradiquinina y el óxido nítrico (NO) que estimula el señalamiento GMPc/proteinkinasa G.

El Mas es el receptor de la Ang-(1-7)^[23]. Está formado por una proteína con 7 dominios transmembrana con características de GPCR (G-Protein Coupled Receptors). El receptor Mas antagoniza al receptor AT.1.

La nefrilisina (NEP) y la ECA-2 llevan a la formación de la Ang-(1-7). Se suponía que la inactivación de los genes que codifican a esas proteínas iba a resultar en un aumento de la presión arterial (PA), pero se ha comprobado que no es así. La inactivación de NEP causa caída de la PA. Tampoco la inactivación del Mas o de ECA-2 tiene efectos sobre la PA sistólica (la ECA-2 provoca descenso de la PA en ratones mayores de 3 meses de edad, que al mismo tiempo muestran disminución de la contractilidad cardiaca). Es probable que la ECA-2 actúe depurando Ang II. La afinidad de la Ang II para sus receptores es de cerca mil veces mayor que la que tiene para la proteasa que la convierte en Ang-(1-7), significando que largo tiempo antes de que haya la suficiente cantidad de Ang II como para alimentar la generación de la supuesta vasodilatadora Ang-(1-7) a través de la ECA-2, el receptor vasoconstrictor estará saturado. Pero si se bloquea el AT.1 (p.ej. por un BRA), la Ang II se acumulará y se convertirá en Ang-(1-7) sin que se estimule el receptor AT.1. Los niveles de Ang-(1-7) aumentan casi 25 veces después de inhibición con IECA o BRA. ECA-2 es particularmente abundante en la circulación coronaria, jugando un papel importante en la generación de Ang-(1-7)^[24].

Tres endopeptidasas producen el clivaje de Ang I, llevándola a Ang-(1-7): la propilendopeptidasa (E.C. 3.4.24.26) que se encuentra en el cerebro canino y en células vasculares de la aorta y venas umbilicales; la endopeptidasa neutra (E.C. 3.4.24.11) o nefrilisina

(nephrylysin=NEP) que actúa en la circulación; y la thimet-oligo-peptidasa (E.C. 3.4.24.15) que ejerce su acción en las CMLV (células musculares lisas vasculares)^[25].

La NEP se encuentra fundamentalmente en el riñón, y también degrada al ANP; además NEP degrada Ang-(1-7) a Ang-(1-4)^[26]. La ECA también hidroliza a la Ang-(1-7) formando el producto inactivo Ang-(1-5).

La Ang-(1-7) está presente en el tejido cerebral participando en la regulación de la presión arterial (PA). En el Núcleo del Tracto Solitario provoca bradicardia y respuesta depresora, aumenta el control barorreflejo de la frecuencia cardiaca, efectos que están incrementados en animales hipertensos. En la zona ventral rostral del bulbo raquídeo produce respuestas presoras mientras que en la zona caudal ventrolateral bulbar desciende la PA al inhibir la acción presora de la zona rostral. Estimula la producción de óxido nítrico (NO) (vía Akt) y de bradiquinina (BK).

Se discute si las concentraciones de renina y angiotensinógeno en los tejidos son suficientes para explicar las altas concentraciones de Ang II, habiéndose sugerido que la producción local de Ang II resulta de la captación de angiotensinógeno circulante. La Angiotensina-(1-12) es un péptido proveniente del clivaje del angiotensinógeno, que se supone actúa como precursor de la formación local de angiotensina^[27]. Se ha encontrado Ang-(1-12) en tejido renal y cardiaco de ratas normotensas e hipertensas. Para Ferrario y col.^[28] la Ang-(1-12) puede ser un precursor funcional para la formación de la angiotensina I en ausencia de renina circulante.

La Angiotensina A (Ang A) es un péptido derivado de la Ang II^[29], probablemente generado por transformación enzimática por medio de una aspartato-decarboxilasa derivada de los leucocitos. Es vasoconstrictor potente y está aumentado en la insuficiencia renal terminal. Tiene un fuerte agonismo con el receptor AT₂, por lo cual puede modular los efectos dañosos de la Ang II. Otros péptidos de la familia de la Ang II son la Ang III y IV, con efectos complementarios aditivos o antagonicos de la Ang II.

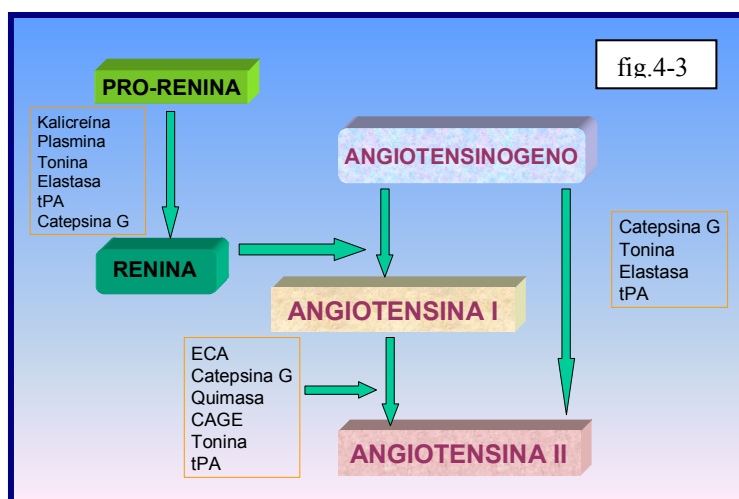
Se ha investigado la hipótesis a nivel cerebral que la Ang II debe transformarse en Ang III, el cual sería el péptido activo en ese nivel, dado que se ha visto que la administración en los ventrículos cerebrales de Ang II provoca respuestas presoras y dipsogénicas^[30]. La Ang III tiene efectos similares a los de la Ang II aunque menos potentes^[15]: aumenta la presión arterial en voluntarios sanos y en hipertensos, aumenta la liberación de arginina vasopresina y estimula la sed cuando se la administra en vasos cerebrales. Reduce la natriuresis. Estimula la expresión de factores de crecimiento y mediadores proinflamatorios y de proteínas de la matriz extracelular. En la comparación de Ang II con Ang III se constató que mostraron respuestas presoras equivalentes. No hubo respuestas dipsogénicas con Ang III. Los datos de la investigación de Liu y col.^[30] no dan apoyo a la hipótesis de que es necesario la transformación de la Ang II en III para causar respuestas cerebrales presoras o dipsogénicas.

La Ang IV se forma a partir de la Ang III aunque también puede ser formado directamente a partir de la Ang II por un mecanismo enzimático. Se ha visto experimentalmente en roedores que aumenta marcadamente la capacidad de aprendizaje y memoria^[15]. Aumenta el flujo cortical renal pero disminuye el transporte tubular de Na⁺ y el contenido de NO, aunque Li y col.^[31] encuentran

que disminuye el flujo total y regional del riñón. Aumenta la actividad de la sintasa endotelial del NO en el endotelio pulmonar. Tendría algún efecto inotrópico negativo

Vías alternativas aparte de la ECA

Es importante conocer que hay caminos alternativos de transformación de la Ang I en Ang II, que no requieren la presencia de la ECA, a través de otras enzimas como la quimasa, la catepsina G y la CAGE (**C**hymostatin-sensitive **A**ng **I**I **G**enerating **E**nzyme). La distinta distribución celular y regional en el corazón y los vasos de estas enzimas que promueven Ang II indican distintos papeles fisiopatológicos; por ejemplo habría formación de Ang II independiente de ECA en corazones isquémicos o hipóxicos. La quimasa es una serina proteinasa presente en los gránulos secretores de las células cebadas que ha sido detectada en el ventrículo izquierdo (VI)^[32]. Chen y col.^[33] han demostrado una expresión selectiva del gen de la quimasa humana en el corazón de ratones transgénicos, abonando la hipótesis de una doble vía de formación de la Ang II (a través



de ECA y de quimasa) en el tejido cardiaco. La quimasa jugaría un papel en la remodelación cardiaca al aumentar la formación de Ang II, activar a la MMP-9, y regular la expresión del gen del colágeno I.

Según Katugampola y Davenport^[34] la quimasa es la enzima predominante entre las que median la conversión de Ang I a Ang II en el corazón humano.

La quimasa adquiere la capacidad de actuar enzimáticamente transformando la Ang I en Ang II luego de que las células cebadas son activadas por un fuerte estímulo como puede ser la injuria vascular producida por catéter^[3]. Se ha comprobado la acción enzimática sobre la Ang I de la quimasa en las venas dorsales de la mano^[34]..

SRA tisular

Aparte de la formación de la Ang II a nivel renal, por ECA o por caminos alternativos, debe tenerse en cuenta la existencia de Sistemas Renina-Angiotensina (SRA) locales, tisulares^[35-44]. Un sistema local se caracteriza por la presencia de angiotensinógeno, angiotensina y receptores específicos. Han sido hallados sistemas locales de renina-angiotensina en el corazón, vasos sanguíneos, suprarrenales, páncreas, riñón, Sistema Nervios central (SNC), órganos reproductivos, linfáticos y tejido adiposo.

Se ha discutido sobre si la actividad tipo renina tisular resulta de la presencia local de renina o de la presencia de enzimas proteolíticas como catepsinas, o si la renina presente en ciertos tejidos proviene del plasma sin ser resultado de síntesis local^[39]

Para Ruzicka^[40] en condiciones fisiológicas la renina tisular proviene de la circulación, siendo captada por un proceso activo a nivel local. En el tejido cardíaco se ha encontrado expresión de genes de todos los componentes del SRA, incluyendo el RNA mensajero (mRNA) del gen de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA)^[42]. En el cerebro y el ovario habría seguridad de la síntesis local^[44,45], observándose producción autónoma en el cerebro y de prorrenina en el ovario. Pero las evidencias actuales permiten afirmar que si bien el SRA es un sistema endocrino, el miocardio y otros tejidos contienen y sintetizan componentes del sistema^[45-54], actuando la Ang II producida localmente como regulador. El nivel del RNAm de renina en los miocitos es el 1% de los niveles producidos por el riñón^[50]. La concentración de angiotensinógeno en los miocitos ventriculares es el 4% de la existente en el plasma.

El SRA tisular cumple funciones regulatorias, e interviene en el crecimiento celular, formación de la matriz extracelular, proliferación vascular, función endotelial y apoptosis. Nguyen y col.^[46] han descubierto un receptor renina/prorenina, capaz de generar Ang II a través del proceso proteolítico iniciado por acción del angiotensinógeno que puede actuar como agonista del SRA al inducir señales a través de su receptor.

Para Re^[45] la producción de renina local en el sistema cardiovascular no es importante desde el punto de vista fisiológico, dado que los efectos de cualquier renina producida localmente serán de poca monta comparados con los producidos por renina-angiotensina circulante. Se ha visto que la prorrenina circulante se liga al complejo receptor IGF II (Insulin-like Growth Factor II)/manosa en los miocitos cardíacos, y luego el receptor se internaliza^[51].

La Enzima de Conversión de la Angiotensina (ECA)

La ECA se encuentra en las CE parenquimatosas y también inflamatorias^[41,49]. En el corazón hay mayores concentraciones en las aurículas que en los ventrículos, y mayores en la aurícula derecha que en la izquierda^[52]. El tejido de conducción contiene poca cantidad de ECA.

En el endotelio y en los fibroblastos predomina la expresión de ECA. Cuando hay disfunción endotelial se produce una perturbación en la regulación vasomotora, en el crecimiento celular, en el estado inflamatorio de la pared vascular, en la activación de la ECA tisular, y aumento de la producción local de Ang II y degradación de bradiquinina, todos ellos factores que perturban profundamente la homeostasis circulatoria. Los inhibidores de la ECA tienen la capacidad de revertir en buena parte esas alteraciones. Menos del 10% de la ECA circula en el plasma, y su función precisa - probablemente mínima - es incierta. O sea que la ECA es una enzima fundamentalmente tisular^[42].

Aparte de su importante función endotelial la ECA participa en la fisiopatología de la placa aterosclerótica. *Los niveles de ECA son mayores en los homocigotas para el alelo D, menores en los homocigotas para el alelo I e intermedios para los I/D. Hay una importante relación del*

genotipo ECA DD con el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda sobre todo en presencia de sobrecargas, habiéndose observado que la remodelación ventricular se presenta predominantemente en poseedores del genotipo mencionado^[55].

Se ha comprobado que la Ang II y la ECA desempeñan un importante papel en el engrosamiento neointimal, o sea el remodelamiento vascular que se produce cuando hay injuria, reestenosis, HTA, aterosclerosis y formación de aneurisma. Ese rol está mediado por el receptor AT₁, usando como vías la MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) y la NADPH oxidasa^[44]. El remodelamiento vascular que lleva a la formación de aneurisma es contrarrestado por la inhibición de la ECA, por lo cual se estima que el metabolismo de las metaloproteinasas de la matriz extracelular está involucrado. Aún no se ha establecido cual es la participación de la ECA-2 en el remodelamiento vascular aunque si se ha visto asociación con los cambios vasculares que acompañan a la HTA y a aterosclerosis.

Hay importantes niveles de la enzima en el lecho capilar de los pulmones, mientras que el corazón tiene bajos niveles, predominando como se ha dicho en la aurícula derecha. Poco o nada de la enzima existe en los miocitos, pero hay regulación hacia arriba de ECA en corazones hipertróficos, y en los seniles; es probable que el estrés incremente sus niveles.

Dzau y col.^[44] señalan que se ha comprobado que los miocitos pueden producir ECA activados por el estiramiento. La enzima así formada es transportada por los macrófagos que la trasladan al intersticio. El 80% de la Ang I local se forma a través de la acción de la renina sobre el angiotensinógeno tisular local; los mismos fibroblastos generan Ang II contribuyendo a la fibrosis miocárdica. Parece ser que se necesita un SRA local intacto para la proliferación de fibroblastos y desarrollo de fibrosis^[44,56].

Receptores de Angiotensina

La Ang II tiene dos tipos de B, el AT₁ y el AT₂^[5,51-62]. También han sido descritos los tipo A₃ y A₄, pero aun no han sido aceptados en la nomenclatura internacional de receptores. Los AT₁ presentan en la especie murina dos subtipos, AT_{1a} y AT_{1b}.

El AT₁ es un receptor con 7 dominios transmembrana, del tipo acoplado a la proteína G (GPR), que interviene en múltiples caminos de señalamiento intracelulares que comprenden al calcio, fosfolípidos, kinasas y radicales libres derivados del oxígeno. Los AT₁ se encuentran en las glándulas suprarrenales, en el cerebro, en el riñón, en el músculo liso vascular y en el corazón, mientras que los receptores AT₂ se encuentran en grandes cantidades en los tejidos fetales para luego disminuir grandemente después del nacimiento. En la vasculatura están presentes en gran número en las células musculares lisas, y en baja cantidad en la adventicia (casi no se expresan en las CE)^[51]. Ambos receptores difieren en cual proteína G ellos activan preferencialmente y en la variedad de señales que inician.

Los receptores AT₁ se expresan en todos aquellos órganos que participan en la regulación de la presión arterial. En el sistema vascular su estimulación produce intensa vasoconstricción. En el riñón la activación del receptor provoca vasoconstricción y aumento de la reabsorción tubular de

sodio, mientras que en la suprarrenal induce liberación de aldosterona, quien también promueve retención de sodio. Los receptores AT₁ en el cerebro intervienen en las respuestas vasopresoras, pero también en la regulación de la sed, apetito para la sal y liberación de arginina vasopresina^[60].

Diferentes efectos se producen por la estimulación de los distintos receptores^[61]. La estimulación del receptor AT₁ genera múltiples cascadas de señalamiento, principalmente a través de las MAPK, inositol-trifosfato (IP₃) y fosfolipasa C) e inhibe la adenilciclasa, mediando vasoconstricción, reabsorción de sodio, hipertrofia y proliferación celular, fibrosis tisular y reacción inflamatoria. Los efectos vasodilatadores del AT₂ son mediados a través de la cascada bradiquinina-NO-GMPc; y el de formación de ácido araquidónico por medio de la activación de las protein-fosfatasa que desfosforilan proteínas y estimulan a la fosfolipasa A₂. Cuando hay disminución del Na⁺ plasmático o estenosis de arteria renal, así como cuando hay un bloqueo del receptor AT₁ en diabéticos hipertensos, se incrementa la expresión del AT₂ generando vasodilatación. Como ha sido dicho el receptor prorenina/renina (PR) se expresa en corazón, cerebro, riñón y vasos sanguíneos, y en otros órganos. Convierte a la inactiva prorenina en renina activa. La ligadura de prorenina o renina al receptor PR estimula las MAPK p44/p42 o las reguladoras extracelulares ERK.

En el humano es probable que existan en condiciones normales cantidades iguales de cada uno de los receptores^[71]. En el estudio de las acciones de cada receptor se han producido hallazgos contrapuestos en distintas investigaciones: Según Schneider y Lorell^[72] la función del AT₂ depende del contexto, o sea de la relación entre AT₁ y AT₂ (que no es estática) en el momento dado. Por ejemplo en la hipertrofia ventricular aumenta la relación AT₂:AT₁, explicándose así porqué la inhibición de AT₂ no amplifica la respuesta de crecimiento en corazones normales (ratas); en corazones en insuficiencia los niveles de AT₁ están disminuidos mientras que los de AT₂ no muestran cambios o están aumentados. Es probable que el AT₂ module el accionar del AT₁ por interacción directa, con lo cual decir - con respecto al miocito - que el primero tiene efecto anticrecimiento mientras que el segundo favorece el mismo, es caer en una simplificación que puede ser inexacta. Por ejemplo, se ha demostrado que la sobreexpresión de AT₂ en los ventrículos lleva a miocardiopatía dilatada con hipertrofia miocítica e IC^[73].

La explicación del efecto vasoconstrictor de la Ang II es la siguiente: La contracción del músculo liso vascular está principalmente regulada por activación del receptor y de las proteínas contráctiles. En respuesta a estímulos específicos la concentración intracelular de calcio aumenta, y el catión se combina con calmodulín, formando un complejo con éste que activa a la kinasa de la cadena liviana de miosina (MLCK), la cual va a fosforilar a la cadena liviana de miosina, permitiendo la formación del puente cruzado de actina-miosina. El Ca⁺⁺ intracelular aumenta por la liberación del mismo desde el Reticulo Sarcoplásmico, gatillada por la entrada del catión a la célula a través de los canales de Ca⁺⁺. La Ang II a través de su receptor AT₁ estimula la hidrólisis del fosfatidilinositol 4,5-difosfato (en la glándula suprarrenal por la fosfolipasa C-β, pero en el músculo liso vascular por la fosforilación de tirosina kinasa por la fosfolipasa C-γ1). El resultado será la formación de inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃) y de diacilglicerol (DAG), que son mensajeros intracelulares; el IP₃ activa la liberación de Ca⁺⁺ de los almacenes intracelulares a través de los receptores de IP₃ (IP₃R), mientras que el DAG activa a la Proteinkinasa C (PKC) (incrementando en ambas formas la concentración intracelular de Ca⁺⁺). El DAG se deriva de la acción de la fosfolipasa C-γ1 (y la tirosina kinasa) sobre el fosfatidilinositol 4,5-difosfato - pero también por la conversión del ácido fosfatídico producida por la fosfolipasa D - y activa la protein-kinasa C (PKC), la cual actúa potenciando a una proteína inhibitoria de la fosfatasa de proteína tipo 1 (CPI17), e inhibe directamente la actividad de la fosfatasa de la miosina de cadena liviana (MLCP=miosin light chain phosphatase), por la vía RhoA/Rho-kinasa^[73]. La inhibición de la fosfatasa de la MLCP causa una mayor amplitud de la fosforilación de miosina para una dada elevación de Ca⁺⁺, o sea sensibiliza el miofilamento a la acción del Ca⁺⁺. La PKC unida al Ca⁺⁺ elevado promueven la expresión de factores de transcripción tales como *c-fos*, *c-myc* y *c-jun*^[72,73], vinculados con la hipertrofia miocítica. También se estimula la transcripción de PDGF-A (Platelet Derived Growth Factor-A) y de

TGFβ(Transforming Growth Factor beta). El AT₁ también activa la entrada de Ca²⁺ por canales de la membrana. (Datos más completos sobre Hipertrofia ventricular en Capítulo 7 de este Libro)

Se han señalado cuatro caminos de señalamiento a partir del AT₂, a saber: 1) Activación de fosfatasas protéicas y desfosforilación proteica; 2) regulación del sistema bradiquinina-NO-GMPc; 3) activación de la fosfolipasa A₂ y liberación de ácido araquidónico; y 4) formación de ceramida.

Asano y col.^[63] han demostrado que la densidad de los receptores AT₁ (pero no la de AT₂) está significativamente disminuida en caso de miocardiopatía dilatada idiopática pero no en la isquémica. La densidad de receptores AT₁ se correlaciona con la de los β₁-adrenérgicos. La regulación hacia abajo de ambos receptores - aunque no específica - se correlaciona con la gravedad de la IC. De estos los primeros son los predominantemente expresados en los tejidos. Es probable que la regulación del metabolismo del sodio sea regulada por los AT_{1a}.^[63] Ambos receptores están regulados hacia abajo en la IC. La regulación hacia abajo del receptor AT₁ puede atenuar el efecto inotrópico negativo de la Ang II (probablemente vinculado a alteración del manejo del Ca⁺⁺ que se ve en la IC); pero si ocurre con el AT₁ pero no con el AT₂ pueden aparecer efectos perniciosos sobre el desempeño cardíaco al producir un incremento en los niveles de Ang II, al potenciarse los efectos sobre los AT₂.

Para Pérez y col.^[75] la Ang II, en bajas dosis, induce la liberación de ET-1 quien activa al intercambiador Na⁺/H⁺ (NHE), aumentando así el Na⁺ intracelular, promoviendo la entrada de Ca⁺⁺ a la célula por medio del intercambio reverso de Na⁺/Ca⁺⁺ (NCX), obteniéndose así un efecto inotrópico positivo.

Los AT₂ *inhiben el crecimiento celular e inducirían apoptosis*, y participan también en antiproliferación de células endoteliales coronarias, inhibición de neointima y diferenciación celular. Podrían estar vinculados al remodelado luego de IM. Henrion y col.^[76] han comunicado que la estimulación del receptor AT₂ (in vitro) induce la producción de NO, o sea efecto vasodilatador. En la condición citada la estimulación de AT₂ inhibe el crecimiento y proliferación del músculo liso vascular y cardíaco, estimula apoptosis, y promueve síntesis de la matriz extracelular. In vivo la estimulación crónica del receptor AT₂ lleva a hipertrofia cardíaca y fibrosis.

Ohkubo y col.^[65] han encontrado que los receptores AT₂ son re-expresados por fibroblastos cardíacos ubicados en las zonas fibrosadas de corazones insuficientes de animales de experimentación (ratas), que ejercen acción anti-AT₁ durante la progresión de la fibrosis, inhibiendo el metabolismo del colágeno y el crecimiento de los fibroblastos, durante la remodelación cardíaca. Tanto los receptores de Ang II como los beta adrenérgicos comparten mecanismos de regulación hacia abajo.

Acciones de la Angiotensina II

Acción sobre el crecimiento

Las evidencias apoyan a priori el concepto que **una de las mayores funciones del receptor AT₂ es la supresión del crecimiento**, dado que alguna de las señales a partir del mismo provoca activación de la fosfatasa Ser/Thr (PP2A), fosfatasa MAP kinasa (MKP-1) y apoptosis, fosfatasa protein tirosina (SHP-1) y actividad de la kinasa extracelular atenuada regulada por señal (ERK).

Muchas investigaciones actuales muestran que el AT₂ tiene también funciones promotoras del crecimiento, y en algunos casos comparte con AT₁ caminos comunes de señalamiento^[63].

Su acción sobre el crecimiento está dirigida a distintas células, incluyendo las mesangiales, las endoteliales y las musculares lisas. Intervendrían las tirosino-kinasas en la transducción de señales vinculadas con la contracción y el crecimiento operadas desde los receptores AT₁^[5].

TABLA 4-I	
Efectos vasculares	Manifestaciones
Vasoconstricción	Estimula AT ₁ Libera ET-1 y N-A Reduce actividad NO y produce peroxinitrito
Inflamación	Activa NADH/NADPH oxidasa y produce anión superóxido. Induce MCP-1, VCAM, TNF-α, IL-6
Remodelamiento	Activa monocitos/macrófagos Estimula migración CML, hipertrofia, replicación. Induce PDGF, bFGF, IGF-1; TGF-β Estimula producción de glucoproteínas y metaloproteinasas (MMP) de la matriz extracelular
Trombosis	Estimula síntesis de PAI-1 y altera tPA/PAI-1. Activa plaquetas con aumento de agregación y adhesión

Ejerce influencias sobre la acumulación colágena en los tejidos y sobre la migración celular. Tiene características proinflamatorias y estimula la producción de Factores de Crecimiento como el PDGF y vasoconstrictores como la ET-1. De esta forma es un factor muy importante de la integridad anatómico-funcional de la pared arterial y en procesos que regulan la presión arterial. Las acciones (múltiples) de la Ang II están mediadas por sistemas de señalamiento complejos que se ponen en marcha cuando la hormona se liga a su receptor. Así recibirán información

proteínas intracelulares que intervienen en la contracción, crecimiento celular, migración celular, mitogénesis, apoptosis, diferenciación, etc.^[58], Ver **Tabla 4-I** (tomada de Dzau^[54]).

Hemos visto más atrás que según Henrion^[76] la estimulación de AT₂ inhibe el crecimiento y proliferación del músculo liso vascular y cardiaco, estimula apoptosis, y promueve síntesis de la matriz extracelular. In vivo la estimulación crónica del receptor AT₂ lleva a hipertrofia cardiaca y fibrosis.

Regulación de funciones renales, vasculares y cardíacas

La Ang II juega un importante papel en la regulación de las funciones renales, vasculares y

El estiramiento de los miocitos estimula la liberación de Ang II, quien entonces actúa como mediador inicial de la respuesta hipertrófica inducida por estiramiento. Se ha encontrado Ang II en gránulos contenidos dentro de los miocitos.

cardíacas. Sus funciones principales se vinculan a modulación (favorecedora) de la trasmisión sináptica, estimulación de secreción de la arginina-vasopresina (AVP) u Hormona Antidiurética Hipotálamo-hipofisaria, estimulación de la sed, vasoconstricción, estimulación de la secreción de aldosterona por la

corteza suprarrenal, y acción mitogénica. Modula la excreción renal de Na⁺, y la contracción y relajación miocárdica y el tono vascular^[4].

Participa en la regulación del tono vasomotor, del crecimiento celular y de apoptosis, jugando así un muy importante papel en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca.

En el corazón hipertrofiado, la Ang II deprime la función diastólica, y los inhibidores de la enzima de conversión de la Ang II (IECA) la mejoran^[77,78]. La Ang II tiene efecto vasoconstrictor coronario habiéndose observado en pacientes con miocardiopatía dilatada que el enalaprilat intracoronario induce vasodilatación y en el modelo animal experimental el quinapril tiene efecto cardioprotector.

A consecuencia de la disminución del volumen minuto y/o por estimulación simpática se activa el SRA renal; aunque puede suceder que el sistema local autacoide de SRA esté activado selectivamente en el corazón sobrecargado, y que la Ang II circulante permanezca en niveles normales^[79].

Efectos vasculares

Dentro de los efectos vasculares de la Ang II están las trombosis^[55], como puede verse en el cuadro 4-II. El endotelio produce t-PA (Tisular Plasminogen Activator), de acción crucial en la fibrinólisis endógena. La Ang II inhibe la fibrinólisis al aumentar la expresión de PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1). Los IECA aumentan la expresión de t-PA inducida por bradiquinina, y el bloqueo del receptor AT₁ también mejora el comportamiento fibrinolítico^[80-82]. **Ver**

Figura 4-4

El propranolol bloquea la necrosis miocítica y el daño de la vasculatura coronaria causada por Ang II. Este daño sería iniciado por la liberación local de catecolaminas facilitado por la Ang II, aunque la injuria sería leve y corta por la regulación hacia abajo de receptores que se ve al tercer día. También tienen influencia los receptores α_1 -adrenérgicos. *La producción de matriz extracelular por los fibroblastos cardiacos es una muy bien caracterizada característica del proceso de reparación*^[83-85].

Además la Ang II aumenta la producción endotelial de ET-1^[75], efecto que se revierte con un antagonista de la ET-1^[86].

La Ang II estimula la síntesis de colágeno y el crecimiento de las células musculares lisas vasculares (CMLV) en cultivo y promueve la proliferación de células simil-fibroblastos mientras que la Prostaglandina E₂ inhibe la proliferación de fibroblastos en medios pulmonares^[83]. La Ang II parece ser responsable de la acumulación de colágeno fibrilar en el intersticio cardíaco en la enfermedad hipertensiva.

Efectos metabólicos

La Ang II atenúa los efectos metabólicos cardiovasculares y musculares de la insulina, por medio de la generación de ROS y activación de moléculas pequeñas de bajo peso molecular RhoA y Rac-1. Hay fuertes evidencias de que la Ang II contribuye a la resistencia a la insulina y a otros integrantes del síndrome metabólico tales como HTA, dislipidemia, obesidad central, esteatosis hepática, enfermedad renal crónica, y proteinuria^[87]. Posee efectos proinflamatorios y promueve remodelación, apoptosis y fibrosis. La generación de ROS es responsable de esos efectos y además producen oxidación de lípidos y proteínas, causando además injuria celular y

vasoconstricción. Por su parte los ROS activan factores de transcripción como el TNF- α (Tumor Necrosis Factor-alfa), MCP-1, IL-6 y Proteína C reactiva. El TNF, por su lado, impide la activación de la sintasa endotelial de óxido nítrico (eNOs) mediada por la insulina y el IGF-1 (Insulin-like growth factor-1) así como los efectos antiapoptóticos de la insulina y del IGF-1^[87].

Tiene efecto anoréxico central y provoca disminución de peso^[88,89]. Tanto la Ang II como la N-A tienen efectos catabólicos. También contribuye al estrés oxidativo (ver más adelante) y como hemos visto induce apoptosis^[80]. Ver Tabla 4-II.

Efectos sobre hipertrofia, fibrosis, remodelación.

Hay una acción directa de la Ang II sobre el fibroblasto - como factor causal en el desarrollo de fibrosis^[86,90] - probablemente a través de receptores del tipo AT₁ en esas células, que median una respuesta mitogénica provocando aumento de síntesis de proteínas, e inducen expresión de genes de matriz extracelular; también influyen la contracción de las gelatinas colágenas por los fibroblastos y la expresión de integrinas. La Ang II promueve crecimiento miocítico a través de receptores AT_{1A} siendo importante la contribución del receptor de EGF (Epidermal Growth Factor). Los receptores AT₁ inducen fosforilación de tirosina-kinasa de MAP (MAPK=Mitogen Activated Protein Kinase) y caminos de señalamiento de crecimiento probablemente a través del EGF^[82].

Durante el desarrollo de hipertrofia ventricular en la hipertensión arterial la alteración del colágeno y de sus fenotipos se produce especialmente durante la fase crónica de la misma tanto en humanos como en ratas. El captopril causa regresión de la hipertrofia asociado a normalización de la presión arterial y reversión de la alteración de los fenotipos de colágeno.

La inapropiada activación de receptores AT₁ contribuye importantemente a la producción de hipertrofia ventricular (HV). La Ang II actúa a través del TGF- β ₁ quien ejerce una mayor influencia en la producción de matriz extracelular por los fibroblastos, sobre todo de colágeno y fibronectina, característica del proceso de reparación. La fibronectina es un indicador sensible de cambios en el fenotipo de los fibroblastos cardíacos, y su presencia precede la aparición morfológica de fibrosis^[91]. El TGF- β requiere para la acción citada factores de apoyo, tales como proteínas receptoras o activadoras

La Ang II, aisladamente, o sobre todo en combinación con otros factores de crecimiento, tiene un significativo efecto en la producción de colágeno; intervienen importantes factores generados por los miocitos cardíacos que interactúan con los fibroblastos^[92]. Es probable que la Ang II sea reguladora indirecta de la función de los fibroblastos cardíacos a través de factores de crecimiento específicos, tales como el TGF- β , la osteopontina (OPN) y la ET-1^[93]. (Ver Capítulo 7 en este Libro)

La OPN parece ser una importante mediadora del remodelamiento por Ang II, y procede principalmente de los miocitos cardíacos. La ET-1, sintetizada por miocitos y fibroblastos estimula la producción de colágeno I y III en las células musculares lisas vasculares (CMLV) coronarias.

Además la Ang II regula la degradación del colágeno atenuando la producción de MMPs en los fibroblastos cardíacos y aumentando la producción de TIMP-1 (Tissue Inhibitor MetalloProteinase-

1) por las células endoteliales (CE). Por el otro lado la Ang II regula el sistema funcional local miocítico de aldosterona que participa en forma muy importante en la fibrosis cardíaca.

La Ang II afecta la función cardíaca y el crecimiento miocítico, como puede verse cuando con el tratamiento de la HTA con IECA se logra reversión de la HVI, efecto no observable con otras drogas hipotensoras, o sea que no depende exclusivamente del descenso de la presión arterial.

Hay evidencias que vinculan a la OPN como mediadora crítica de los efectos cardíacos proinflamatorios y profibróticos de la Ang II. Es una citoquina que interactúa con receptores de adhesión, y su función es alterada por enzimas como la trombina y kinasas. Se ha encontrado elevada expresión del mRNA de la OPN en el VI hipertrofiado y fibrótico de ratas con altas concentraciones miocárdicas de Ang II. En el ser humano la hipertrofia y fibrosis miocíticas muestra una sustancial inmunoreactividad para la OPN. En cultivos de células cardíacas y endoteliales se ha demostrado que la Ang II estimula la expresión de OPN en las mismas, probablemente por acción de radicales libres y MAPKs, siendo mediadora la aldosterona^[93].

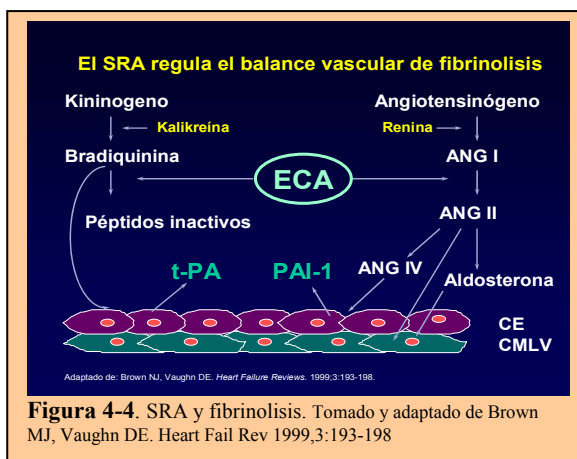
Según Leri y col.^[94] la Ang II puede inducir apoptosis de miocitos aunque no de fibroblastos. En el corazón hipertrofiado, la Ang II deprime la función diastólica, y los inhibidores de la enzima de conversión de la Ang II (IECA) la mejoran^[77,78].

La activación a largo plazo del SRA cardíaco lleva a hipertrofia cardíaca, que es independiente de los niveles sistémicos de Ang II. El aumento del estrés de pared activaría al SRA, con consiguiente incremento de la Ang II, quien sería la responsable de la mayor rigidez cardíaca y de la remodelación. Se observa además, en la IC, activación del gen de la ECA.

En la sobrecarga de presión hay aumento de expresión del mRNA del angiotensinógeno y del AT₁ en el ventrículo. El angiotensinógeno está aumentado en el subendocardio, teniendo una distribución similar a la del ANP (Peptido Natriurético-tipo A)^[50]. La Ang II estimula la síntesis y

liberación de ANP por los miocitos de la rata, mientras que el ANP regula los niveles de ARNm de renina y angiotensinógeno en los fibroblastos cardíacos recién nacidos^[52].

Se ha postulado que la Ang II es la responsable directa de la hipertrofia ventricular (HV); de allí la importancia que se le asigna a su receptor, el AT₁, ubicado en la superficie de los miocitos cardíacos. Los IECA, los bloqueantes beta-adrenérgicos y los



antagonistas cálcicos reducen la HVI, siendo los efectos mas pronunciados con los primeros^[95]. La Ang II puede actuar directamente sobre el miocito para influenciar el crecimiento celular^[96,97].

La activación a largo plazo del SRA cardíaco lleva a hipertrofia cardíaca, que es independiente de los niveles sistémicos de Ang II. Puede suceder que el sistema local autacoide de SRA esté activado selectivamente en el corazón sobrecargado, y que la Angiotensina II (Ang II) circulante permanezca en niveles normales. El aumento del estrés de pared activa al SRA, con consiguiente

incremento de la Ang II, quien sería la responsable de la mayor rigidez cardíaca y del remodelado (y de la fibrosis). Se observa además, en la IC, activación del gen de la ECA.

El efecto de la Ang II sobre la masa ventricular no se correlaciona con la presión sistólica^[98], aunque se ha señalado que el estiramiento mecánico induce HV a través de angiotensina y endotelina-1, y activación del intercambio Na^+/H^+ ^[75,99].

En la HTA esencial hay correlación entre tasas correspondientes de excreción de Na^+ y exagerada respuesta de HV. De esta forma puede inferirse que una inadecuada supresión de Ang II da las condiciones para cambios estructurales del VI en respuesta a un aumento de carga. En este caso también se encuentran una alta e inapropiada concentración de aldosterona (quien aumenta el contenido miocárdico de colágeno)^[100].

En la HTA la alteración del colágeno y de sus fenotipos se observa durante la fase crónica de desarrollo de la hipertrofia ventricular^[85]. La Ang II, aisladamente o sobre todo en combinación con otros factores de crecimiento, tiene un significativo efecto en la producción de colágeno; aquí intervienen importantes factores generados por los miocitos cardiacos que interactúan con los fibroblastos. Niveles circulantes elevados de aldosterona se asocian con acumulación excesiva de colágeno que produce fibrosis miocárdica. La alta ingesta de sal incrementa los niveles de aldosterona.

Takizawa y col.^[101] sugieren que el NO modula la proliferación de fibroblastos inducida por la Ang II durante la fibrosis cardíaca. Los efectos sobre fibroblastos de la administración de Ang II se exacerban cuando se agrega un inhibidor de la sintasa de NO.

Cuando los niveles de Ang II circulante o locales son muy elevados en relación a las necesidades de regulación vascular y de balance electrolítico la hormona pasa a convertirse en un factor de riesgo^[80].

El envejecimiento se asocia con cambios estructurales y funcionales vasculares, tales como aumento del espesor íntima-media, rigidez vascular y estado proinflamatorio, todo ello relacionado al aumento de Ang II^[102]. Las paredes vasculares o las CLMV (ratas) tienen sobreabundancia de componentes del SRA, y de importante efectores como el TGF- β , la MMP-2, la ET-1, el MCP-1 y ROS. La MMP-2 tiene como mediador a la *calpaína-1*, molécula ligada al estado de carga de Ca^{2+} celular, de importancia en la regulación de proteólisis de enzimas claves y proteínas estructurales así como en respuestas proinflamatorias. El aumento de MMP-2 es característico del envejecimiento arterial y juega un rol importante en la migración de CMLV y degradación de elastina. La calpaína parece ser eje en la cascada de señalamiento Ang II/MMP2, o sea que interviene importantemente en la progresión de la inflamación y del envejecimiento arterial. Produce además proteólisis de vimentina y espectrina (intervienen en ligadura y expansión de fibroblastos). Su presencia es necesaria para la producción de hipertrofia miocítica inducida por Ang II y para la secreción de MCP-1 de CMLV. La calpaína-1 activa al TGF- β_1 .

Los efectos de la Ang II sobre variables hemodinámicas y en ciertos tejidos incluyen la isquemia miocárdica, la HVI, arritmias y trastornos de la coagulación con tendencia a la trombosis, aumento de estrés oxidativo y actividad proinflamatoria.

Estrés oxidativo

La hipertensión arterial (HTA) causada por Ang II depende de la producción de anión superóxido (O_2^*) o sea de la presencia de estrés oxidativo (EO)^[103-107]. La oxidasa de NADPH es la fuente del anión, y es activada por la Ang II in vitro. In vivo, en ratones con p47^{phox} deficiente (elemento constitutivo de la NADPH), la infusión de Ang II tiene un efecto hipertensor sumamente atenuado, sin observarse aumento del O_2^* . En experimentos en ratones se observa que la Ang II no aumenta la producción de anión por las CE cuando se les despoja de p47^{phox}. Hay entonces un papel fundamental de la oxidasa de la NADPH y su constituyente p47^{phox} en el EO y en la respuesta hipertensiva.

La HTA que se induce en ratas por medio de la Ang II está vinculada con una gran producción del O_2^* , que va a impedir la acción vasodilatadora vascular del NO, y además participa en la oxidación de LDL, en la activación de proto-oncogenes tales como el c-fos y c-jun, y en promover crecimiento celular y en la activación de moléculas proinflamatorias.

Según Luther y col.^[107] la Ang II promueve el EO, activa al NF-KB, e induce la expresión de citoquinas inflamatorias tales como IL-6 y Proteína C reactiva (PCR) altamente sensible. Los isoprostanos F_2 séricos, que son el producto de la peroxidación por radicales libres del ácido araquidónico y marcadores de EO, aumentan en individuos hipertensos, luego de la infusión aguda de Ang II. Los isoprostanos F_2 urinarios están aumentados en pacientes con HTA renovascular. Hay además evidencias que la aldosterona exógena aumenta las concentraciones de IL-6 circulante y que los antagonistas de los receptores mineralo-corticoides atenúan el aumento de la IL-6 inducida por Ang II, sugiriendo estos hallazgos que la aldosterona endógena contribuye a los efectos proinflamatorios de la Ang II.

La Ang II induce hipertrofia miocítica en la rata a través de la producción celular autocrina de endotelina que a su vez gatilla la producción de ROS^[75,108], llevando a la puesta en marcha del intercambiador Na^+/H^+ y éste a su vez al Na^+/Ca^{++} (acción reversa), siendo el resultado aumento del inotropismo.

La Ang II provoca una reacción inflamatoria en las CMLV a través de estimulación de citoquinas y activación de factores nucleares. La activación inflamatoria de la pared vascular por un SRA disregulado puede contribuir a la fisiopatología de la aterosclerosis^[109].

Rajagopalan y col.^[110] han detectado que ciertas formas de HTA asociadas con altos niveles de Ang II circulante muestran singulares efectos vasculares por el aumento de MLV, debido a un incremento de la producción del O_2^* vascular (por un mecanismo dependiente de la activación de la oxidasa NAD(P)H).

Las infusiones de Ang II aumentan los niveles de O_2^* en segmentos aórticos de la rata, mientras que infusiones de N-A, que producen el mismo efecto presor, carecen de efecto sobre la producción del radical libre^[111]. Este efecto estresante puede ser suprimido con un bloqueador del receptor de Ang II, o con liposomas que contengan superóxido dismutasa (SOD).

La Ang II impide la vasodilatación vascular en ratas, al aumentar el O_2^* por medio de la NADPH oxidasa ligada a la membrana (el anión aumenta sobre todo en el endotelio y en la adventicia).

Esto se revierte con la administración de eNOs (Oxido Nítrico sintetasa endotelial), pero no con SOD. La generación de O_2^* está aumentada en la SHR-SP (Spontaneous Hypertensive Rat-Stroke Prone), producido por el endotelio a través de la eNOs.

Acción mitogénica de la Ang II. Intervención en la apoptosis

La Ang II activa el sistema JAK/STAT (Janus-activated kinase/Signal Transduction and Activators Transcription), el cual induce la expresión del proto-oncogen *c-fos*. En la rata la inhibición de NO durante 2 semanas la hace particularmente sensible a la fibrosis por Ang II^[5].

Luego de la activación de AT_1 se produce una cascada de señales intracelulares que inician la transcripción de genes específicos cardíacos. Están involucrados las familias MAP-kinasa y la JAK/STAT tirosina-kinasa^[5,112,113]. En los vasos el estiramiento de las células musculares lisas vasculares (CMLV) activa la MAPK siendo intermediarios la Ang II y la ET-1^[114]. La Ang II aumenta la producción de ET-1 en la pared de los vasos sanguíneos. Ha sido probada la acción mitogénica e inductora de síntesis proteica de la ET en CMLV en cultivo.

La Ang II es un poderoso mitógeno para muchos tipos celulares. Induce hipertrofia e hiperplasia de las CMLV, por efecto directo a través de la vía ERK, o indirectamente al aumentar la producción de TGF β , PDGF, FGF β , PAF, IGF-1, ET-1, OPN, destacándose entre ellos el PDGF y el TGF- β ^[5].

Se ha visto que la fosfatasa-1 MAP kinasa activada por el AT_2 está involucrada en la apoptosis^[115,116], que se inhibe cuando se fosforila (activa) el Bcl-2, que es antiapoptótico. La activación del AT_2 inhibe la activación de la MAP kinasa, provocando inactivación de Bcl-2 e inducción de apoptosis^[117].

En conclusión el SRA sistémico y el local están involucrados en el remodelado estructural de los compartimientos miocítico y no-miocítico y de allí el efecto "cardioprotector" de los Inhibidores de la Enzima de Conversión de la Ang II (IECA).

Las investigaciones en los últimos años han aportado evidencias de que la Ang II contribuye importantemente al crecimiento celular. Una revisión más amplia sobre el tema y sobre la participación de la hormona en la fisiopatología de la hipertrofia ha sido publicada recientemente por Wolf y Wenzel^[118], y que juntamente con la varias veces citada de Touyz y Schiffrin^[5], y de Ribeiro-Oliveira^[15] permitirán al interesado una visión más acabada del accionar de la Ang II.

La Ang II potencia el movimiento iónico I_{KS} - luego de estimular al receptor AT_1 en los miocitos auriculares - que se acompaña de un acortamiento de la duración del potencial de acción, y sugiere un mecanismo potencial por medio del cual niveles elevados de Ang II pueden causar fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia cardiaca^[119].

Aldosterona

La corteza suprarrenal produce hormonas mineralo-corticoideas y gluco-corticoideas. De las primeras la principal es la aldosterona, que actúa principalmente en el epitelio de los riñones, glándulas salivales y colon. Tiene receptores de gran afinidad que se encuentran en el hígado, cerebro, hipófisis y monocitos^[120]. Su característica acción hormonal es de producir retención de sodio y excreción de potasio.

El sustrato para la síntesis de aldosterona es el colesterol, que luego de ser captado por la mitocondria es convertido en pregnenolona en el llamado “camino precoz” (con intervención de la enzima P450). La pregnenolona, por acción de la isoenzima II de la 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3β-HSD) es convertida en progesterona. La progesterona es hidroxilada a 17α-OH pregnenolona por medio de la actividad de la CYP 17α-hidroxilasa

La hidroxilación de progesterona en la zona glomerulosa, o de la 17α-OH en la zona fasciculada es mediada por la 21-hidroxilasa produciéndose desoxicorticosterona u 11-desoxicortisol. El paso final en la biosíntesis del cortisol se produce en la mitocondria, a través de la conversión del 11-desoxicortisol en cortisol por medio de la enzima Citocromo P11B1 (CY P11B1) o 11β-hidroxilasa. En la zona glomerulosa la progesterona por acción de la 21-hidroxilasa se convierte en desoxicorticosterona, luego en corticosterona por medio de la 11β-hidroxilasa o la CYP11B2 (aldosterona sintetasa) pudiendo esta última ser requerida para la conversión de corticosterona en aldosterona a través de la intermedia 18-OHcorticosterona (este último es el “camino tardío”). O sea que CYP11B2 puede producir 11β-hidroxilación, 18-hidroxilación y 18-metiloxidación.

La mayor proporción de corticosterona y DOCA se produce en la zona fasciculada, mientras que la mayoría de la 18-hidroxicorticosterona se produce en la zona glomerulosa. Para su secreción tiene dependencia del ACTH^[111].

La presencia de exceso de aldosterona es un factor fisiopatológico importante en la HVI y en la IC, más allá de las alteraciones de la PA que puedan existir^[121-123]. Se encuentran receptores mineralocorticoides (RMC) en el corazón, cerebro y riñón de la rata, que han sido clonados y que tienen alta afinidad tanto para aldosterona como para cortisol. Hay un RMC específico en los miocitos cardiacos^[124]. Además, se ha demostrado que el miocardio mismo es capaz de producir aldosterona^[120].

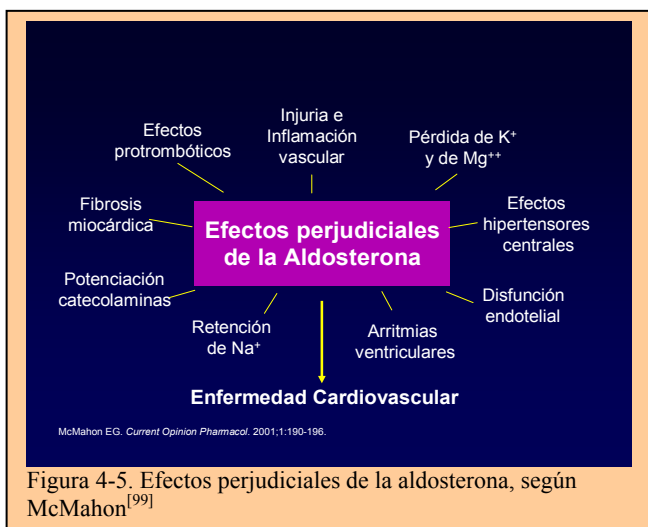


Figura 4-5. Efectos perjudiciales de la aldosterona, según McMahon^[99]

Los mayores reguladores de la secreción de aldosterona son la Ang II, el ión K⁺, y el ACTH^[125]. El ACTH, cuando estimula en forma continua, tal como puede ocurrir en el estrés crónico, produce disminución de la secreción de aldosterona. Ejercen una acción estimulante menor la Ang III, la ET-1, vasopresina y serotonina, siendo inhibidores la somatostatina, el ANP, la endorfina β, dopamina, y la digoxina.

La hormona regula el transporte de Na⁺ en las células cardiacas^[126]. Directamente estimula la síntesis del mRNA de la Na⁺,K⁺-ATPasa y la acumulación de proteínas en las células cardiacas^[127]. También activa al cotransportador Na⁺-

K^+-2Cl^- para aumentar la entrada de Na^+ y estimular la bomba Na^+-K^+ ^[127,128]. Otra acción es la de regular la entrada de Ca^{++} en los miocitos^[129,130].

En anillos vasculares con conservación de endotelio, la aldosterona atenúa rápidamente la vasoconstricción inducida por fenilefrina. El efecto de la aldosterona es potente, altamente específico y depende de la eNOs. La activación de la eNOs mediada por la aldosterona es dependiente de la fosfatidil-3-inositol kinasa. La presencia de aldosterona provoca activación de la ERK y p70 S6 kinasa de las CE y de las CMLV, que también dependen de la fosfatidil-3-inositol kinasa. O sea que la aldosterona modula la reactividad vascular.

En las suprarrenales el SRA local regula la producción de aldosterona^[131]. En la IC se observa regulación hacia arriba de la producción de aldosterona por la ET-1 en pacientes previamente tratados con IECA y diuréticos. La droga bosentán, antagonista de ET-1, reduce significativamente los niveles plasmáticos de aldosterona en pacientes con IC^[123].

En el tratamiento de la IC con IECA se observa que los efectos beneficiosos disminuyen progresivamente a través del tiempo. Esto ha sido interpretado vinculado a “escape de producción de Ang II” o a “escape de producción de aldosterona”. El primero se explica por la presencia de vías alternativas de producción de la hormona como la de la quimasa. En el caso de la aldosterona se debería al aumento de la potasemia inducido por los IECA. La aldosterona formada por este “escape” atenuaría los efectos de los IECA, dando lugar a la llamada “resistencia a los IECA”^[124].

0 Dentro de los efectos perjudiciales de la aldosterona tenemos^[125-129] (ver **Figura 4-5**): 1) Pérdida de Mg^{++} y K^+ por aumento de su excreción urinaria, mas retención de Na^+ ; 2) potenciación de las catecolaminas; 3) Inducción de arritmias ventriculares; 4) Inducción de hipertrofia y fibrosis miocárdica; 5) vasculopatía por disfunción endotelial, con aumento de retención de Na^+ por las CMLV, mayor generación de RL, hipertrofia de CMLV, estimulación de la síntesis de $TGF_{\beta-1}$ y regulación hacia arriba de receptores de Ang II; 6) aumento de la síntesis de PAI-1, inhibiendo así la fibrinólisis (Fig.4-4); 7) atenuación de los barorreflejos; y 8). desarrollo de nefrosclerosis maligna. Además eleva la presión arterial. La aldosterona eleva específicamente los niveles de AMPc en las CMLV y fosforila la CREB (cAMP-response elements binding protein)^[121].

La aldosterona^[130]: 1) aumenta el contenido de NADPH, favoreciendo la formación de O_2^* aumentando así el EO.. 2) Induce inflamación vascular, 3) induce isquemia y necrosis miocárdica, 4) aumenta la síntesis de colágeno en los fibroblastos, 5) regula el PAI-1, 6) disminuye la actividad de los barorreceptores y la función refleja autonómica, 7) bloquea la captación miocárdica de N-A, 8) estimula apoptosis, 9) inhibe la síntesis de NO, 10) promueve disfunción endotelial.

O sea que la hormona tiene efectos específicos sobre el corazón. Es probable que su acción a nivel celular se centre en el intercambio iónico. La aldosterona tiene además la capacidad de inducir o inhibir la síntesis de numerosas proteínas y de colágeno por los fibroblastos^[131-135].

En la IC se produce “fibrosis intersticial reactiva” con acumulación de colágeno en el miocardio, observándose regulación hacia arriba de las MMPs; todo ello se acompaña con niveles elevados de aldosterona. Se ha visto disminución marcada de la fibrosis reactiva (perros) merced al tratamiento con eplerenona, antagonista de la aldosterona^[135].

Estos efectos perjudiciales de la aldosterona explican porque los antagonistas de la hormona son beneficiosos en el tratamiento de la IC^[135-140].

Se han descrito efectos “no genómicos” de la aldosterona en células epiteliales, CMLV, células musculares esqueléticas y colónicas renales^[140-146]. Son así denominados por su velocidad, independencia de la síntesis proteica, y no ser inhibidos por la espironolactona. Se producirían a través de cambios en distintos tejidos del pH intracelular, del Ca^{++} intracelular y del Na^+ intracelular. Así se ha visto que la aldosterona tiene efectos rápidos en el intercambio Na^+/H^+ . No está aclarado aún el mecanismo del efecto rápido inotrópico de la aldosterona. La espironolactona también produce efectos inotrópicos positivos, que además son aditivos a los de la aldosterona.

Oberleithner^[147] ha demostrado que la aldosterona, actuando a través de los RMCs, estimula la entrada de Na^+ y agua dentro de las células. Estas células edematizadas disminuyen de tamaño al añadirse concentraciones micromolares de amiloride (concentraciones que no inhiben el intercambio de protones), probablemente por inhibición de un canal de sodio (similar al de células del túbulo contorneado distal del nefrón). Los efectos estimuladores de los canales de sodio serían inducidos por un efecto genómico de la aldosterona, que produce entrada de sodio y despolarización, creándose un gradiente electroquímico que provoca la acumulación de agua. La hinchazón celular activa la bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPasa}$ (mayor entrada de K^+).

El mismo investigador ha demostrado que la aldosterona induce crecimiento del 15 al 28% del núcleo de las CE, el cual desaparece a los 30 minutos. La hinchazón de las CE provocada por la aldosterona podría afectar la resistencia al flujo de las pequeñas arterias.

Schiffrin^[148], comentando el trabajo de Oberleithner, señala que la aldosterona ha sido implicada en la inducción de fibrosis en el corazón, vasos y el riñón, sobre todo cuando hay una dieta rica en sodio. Ciertos efectos atribuidos a la Ang II, tales como remodelación vascular, disfunción endotelial por EO e inflamación pueden – al menos en parte- ser ocasionados por la aldosterona. Los efectos inflamatorios vasculares y cardiacos inducen incrementos de mediadores tales como NF κ B, AP-1, VCAM-1, y ET-1. Sin embargo hay algunas investigaciones que señalan que la aldosterona puede ejercer efectos beneficiosos a través de la activación final de la NOs. Además estimula la producción de ET-1 en el riñón, los vasos sanguíneos y el corazón.

No se sabe bien porque los antagonistas de la aldosterona disminuyen la mortalidad cardiovascular y la isquemia. La aldosterona provoca disfunción endotelial y en experimentación animal aumenta la infiltración de macrófagos y aterosclerosis. Las células endoteliales (CE) coronarias y aórticas expresan ARNm de RMC y proteínas y los RMC de las CE median en la transcripción de genes dependientes de la aldosterona. La aldosterona estimula el gen de ICAM-1 y expresión de proteínas en las CE de las arterias coronarias, procesos estos que son inhibidos por la espironolactona. La aldosterona propicia la adhesión de leucocitos a las CE y la espironolactona inhibe ese efecto. Caprio M, Newfell BG, la Sala A, et al.: Functional mineralocorticoid receptor in human vascular endothelial cells regulates ICAM-1 expression and promotes leukocyte adhesion. *Circ Res* 2008;102:1359-67

Otro aspecto que debe destacarse es el hallazgo de receptores mineralo-corticoides en el cerebro que producen estimulación del SNS, y pueden causar aumento de la PA así como respuestas inflamatorias.

Bibliografía

1. Campbell DJ Critical view of prorenin an (pro)renin receptor research. *Hypertension* 2008;51:1259-64
2. de la Riva I. Control de la presión arterial. En *Fisiología Humana*, Edit. por Horacio E. Cingolani y Alberto B. Houssay. 7ma Edición. Editorial El Ateneo, Buenos Aires, 2000
3. De Mello WC, Danser AHJ : Angiotensin II and the heart. On the intracrine renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000;35:1183-88
4. Ferrario CM, Brosnihan KB, Diz DI, Jaiswal N, Khosla MC, Milsted A, Tallan EA : Angiotensin-(1-7): a new hormone of the angiotensin system. *Hypertension* 1991;18(suppl III):III126-133
5. Touyz RM, Schiffrin EL : Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Pharmacol Rev* 2000;52:639-72
6. Liu D, Gao L, Roy SK, Cornish KG, Zucker IH.: The Role of Oxidant Stress on AT1 Receptor Expression in Neurons of Rabbits With Heart Failure and in Cultured Neurons. *Circ Res* 2008;103-10
7. Zucker IH. Novel mechanisms of sympathetic regulation in chronic heart failure. *Hypertension* 2006;48:1005-11
8. Mehta JJ, Li DY, Yang H, Raizada MK.: Angiotensin II and IV stimulate expression and release of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured human coronary artery endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;39:789-94
9. Reaux-Le Goazigo A, Iturrioz X, Fassot C, Claperon C, Roques BP, Llorens-Cortés C. : Role of angiotensin III in hypertension. *Curr Hypert Reports* 2005;7:128-34
10. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E et al: A human homolog of angiotensin-converting enzyme: cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2000;275:33238-43
11. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E. et al: A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000;87:E1-E9
12. Boehm M, Nabel EG : Angiotensin-converting enzyme 2 – A new cardiac regulator. *New Engl J Med* 2002;347:1795-97
13. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga SE, et al: Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002 20;417(6891):822-8
14. Vickers C, Hales P, Kaushik V, Dick L, Gavin J, Tang J, Godbout K, Parsons T, Baronas E, Hsieh F, Acton S, Patane M, Nichols A, Tummino P. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2002 ;277:14838-43
15. Ribeiro-Oliveira Jr A, Impelizeri Nogueira A, Pereira RM, Vilas Boas WW, Souza dos Santos RA, Simoes e Silva AC. The renin-angiotensin system and diabetes: An update. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:787-803
16. Ferrario CMK, Jessup J, Chappell MC, et al: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005;111:2605-2610
17. Kuipers I, van der Harst P, Navis G, et al.: Nuclear hormones receptors as regulators of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Hypertension* 2008;51:1442-48
18. Ferrario CM : Does angiotensin-(1-7) contribute to cardiac adaptation and preservation of endothelial function in heart failure. *Circulation* 2000;105:1523-24
19. Heitsch H, Brovkovich S, Malinski T, Wiemer G : Angiotensin-(1-7)-stimulated nitric oxide and superoxide release from endothelial cells. *Hypertension* 2001;37:72-76
20. Roks AJ, van Geel PP, Pinto YM, Buikema H, Henning RH, de Zeeuw D; van Gilst WH: Angiotensin-(1-7) is a modulator of the human renin-angiotensin system. *Hypertension* 1999;34:296-301
21. Loot A, Roks AJM, Henning RH, et al. Angiotensin-(1-7) attenuates the development of heart failure after myocardial infarction in rats. *Circulation*. 2002; 105: 1548–1550
22. Ferrario CM. New physiological concepts of the renin-angiotensin system from the investigation of precursors and products of angiotensin I metabolism. *Hypertension* 2010;55:445-52
23. Kostenis E, Milligan G, Christopoulos A, et al: G-Protein coupled receptor Mas is a physiological antagonist of the angiotensin II type 1 receptor. *Circulation* 2005;111:1806-13
24. Reudelhuber TL.: A place in our hearts for the lowly angiotensin 1-7 peptide?. *Hypertension* 2006;47:1-5
25. Ferrario CM. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7): An evolving story in cardiovascular regulation. *Hypertension* 2006;47[part 2]:515-521
26. Varagic J, Trask AJ, Jussup JA, Chappell MC, Ferrario CM.: New angiotensins. *J Mol Med* 2008;86:663-71
27. Jessup J, Trask AJ, Chappell MC, Nagata A, Kato J, Kitamura K, Ferrario CM.: Localization of the novel angiotensin peptide angiotensin-(1-12), in heart and kidney of hypertensive and normotensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H2614-H2618
28. Ferrario CM : Differential regulation of angiotensin-(1-12) in plasma and cardiac tissue in response to bilateral nephrectomy. *Am J Physiol Hart Circ Physiol* 2009;296:H1184-92
29. Jankowski V, Vanholder R, van der Giet M, et al.: Mass-spectrometric identification of a novel angiotensin peptide in human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:297-302
30. Liu D, Gao L, Roy SK, Cornish KG, Zucker IH.: The Role of Oxidant Stress on AT1 Receptor Expression in Neurons of Rabbits With Heart Failure and in Cultured Neurons. *Circ Res* 2008;103-10
31. Li XC, Campbell DJ, Ohishi M, et al. 2006. AT1 receptor-activated signaling mediates angiotensin IV-induced renal cortical vasoconstriction in rats. *Am J Physiol*, 290:F1024–33.

32. Lindpaintner K, Ganten D: Tissue renin-angiotensin systems and their modulation: the heart as a paradigm for new aspects of converting enzyme inhibition. *Cardiology* 1991;79(Suppl 1):32-44
33. Chen LY, Li P, He Q, Jiang LQ, Cui CJ, Xu L, Liu LS. Transgenic study of the function of chymase in heart remodeling. *J Hypertens* 2002 Oct;20(10):2047-55
34. Katugampola SD, Davenport AP: Radioligand binding reveals chymase as the predominant enzyme for mediating tissue conversion of angiotensin I in the normal human heart. *Clin Sci* 2002;102:15-21
35. Miyazaki M, Takai S : Local angiotensin II-generating system in vascular tissues: the roles of chymase. *Hypertens Res* 2001;24:189-93
36. McDonald JE, Padmanabhan N, Petrie MC, Hillier C, Connell JM, McMurray JJ. Vasoconstrictor effect of the angiotensin-converting enzyme-resistant, chymase-specific substrate [Pro(11)(D)-Ala(12)] angiotensin I in human dorsal hand veins: in vivo demonstration of non-ace production of angiotensin II in humans. *Circulation* 2001 Oct 9;104(15):1805-8
37. Nishimoto M, Takai S, Kim S, Jin D, Yuda A, Sakaguchi M, Yamada M, Sawada Y, Kondo K, Asada K, Iwao H, Sasaki S, Miyazaki M. Significance of chymase-dependent angiotensin II-forming pathway in the development of vascular proliferation. *Circulation* 2001 Sep 11;104(11):1274-9
38. Dzau VJ : Molecular and physiological aspects of tissue renin-angiotensin system: emphasis on cardiovascular control. *J Hypertens Suppl* 1988;6:S7-12
39. Hirsch AT; Pinto YM; Schunkert H; Dzau VJ: Potential role of the tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990;66:22D-30D;
40. Ruzicka M, Leenen FHH.: Update on local cardiac renin-angiotensin system. *Curr Opin Cardiol* 1997;12:347-53
41. Kurabayashi M, Yazaki Y.: Downregulation of angiotensin II receptor type 1 in heart failure. *Circulation* 1995;95:1104-07
42. Luchner A, Stevens TL, Borgeson DD, Redfield MM, Bailey JE, Sandberg SM, Heublein DM, Burnett JC.: Angiotensin II in the evolution of experimental heart failure. *Hypertension* 1996;28:472-77
43. Urata H; Nishimura H; Ganten D : Chymase-dependent angiotensin II forming systems in humans. *Am J Hypertens* 1996;9:277-84
44. Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, Cohen J, Dahlof B, Deanfield J, Diez J, Drexler H, Ferrari R, van Gilst W, Hansson L, Hornig B, Husain A, Johnston C, Lazar H, Lonn E, Luscher T, Mancini J, Mimran A, Pepine C, Rabelink T, Remme W, Ruilope L, Ruzicka M, Schunkert H, Swedberg K, Unger T, Vaughan D, Weber M: The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001;88(Suppl 1):1-20
45. Re RN : The clinical implication of tissue rennin angiotensin systems. *Curr Opin Cardiol* 2001;16:317-27
46. Nguyen G, Delarue F, Burckle c, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD.: Pivotal role of the rein/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to angiotensin. *J Clin Invest* 2002;109:1417-27
47. Bunneman B, Fuxe K, Ganten D : The brain renin-angiotensin system: localization and general significance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19(suppl 6):51-62
48. Li C, Ansari R, Yu Z, et al: Definitive molecular evidence of renin-angiotensin system in human uterine decidual cells. *Hypertension* 2000;36:159-64
49. Saris JJ, Derckx FH, Lamers JMJ, Saxena PR, Schalekamp MADH, Danser AHJ: Cardiomyocytes bind and activate native human prorenin. Roles of soluble mannose 6-phosphate receptors. *Hypertension* 2001;37[part 2]:710-15
50. Barlucchi L, Leri A, Dostal DE , et al: Canine ventricular myocytes possess a renin-angiotensin system that is up-regulated with heart failure. *Circ Res* 2001;88:298-304
51. Dostal DE, Baker KM : The cardiac rennin-angiotensin system. Conceptual, or a regulator of cardiac function?. *Circ Res* 1999;85:643-50
52. Pieruzzi F, Abassi ZA, Keiser HR : Expressoin of renin-angiotensin system components in the heart, kidney, and lungs of rats with experimental heart failure. *Circulation* 1995;92:3105-12
53. Kawaguchi H, Kitabatake A : Altered signal transduction system in hypertrophied myocardium: angiotensin II modulates collagen synthesis in hypertrophied hearts. *J Card Fail* 1996;2:S13-S19
54. Dzau VJ, Re RN: Evidence for the existence of renin in the heart. *Circulation* 1987;75(suppl I):I-134—I-136
55. Heeneman S, Sluimer IJ, Daemen MJ. Angiotensin converting enzyme and vascular remodeling. *Circ Res* 2007;101:441-54
56. Dzau VJ : .Tissue Angiotensin and pathobiology of vascular disease. A unifying hipótesis. *Hipertensión* 2001;37:1047-52
57. Matsusaka T, Katori H, Homma T; Ichikawa I Mechanism of cardiac fibrosis by angiotensin. New insight revealed by genetic engineering.: *Trends Cardiovasc Med* 1999;9:180-84
58. Risler N, Miatello R, Montserrat C; Castro C, Bardi V.: Bases moleculares, genéticas y fisiopatológicas de la hipertensión arterial. *Procardio.*,1998 1er Ciclo, Modulo 2: 19-63
59. Crowley SD, Coffman TM: In hypertension: the kidney rules. *Curr Hypert Reports* 2007;9:148-153
60. Siragy HM. The potential role of the angiotensin subtype 2 receptor in cardiovascular protection. *Curr Hypertens Rep* 2009;11:260-62
61. de Gasparo M; Whitebread S; Mele M; Motani AS; Whitcombe PJ; Ramjoue HP; Kamber B: Biochemical characterization of two angiotensin II receptor subtypes in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16(Suppl 4):S31-5
62. Regitz-Zagrosek F, Friedel N, Heymann A, Bauer P, Neub M, Rolfs A, Steffen C, Hildebrandt A, Hetzer R, Fleck E.: Regulation, chamber localization, and subtype distribution of angiotensin II receptors in human hearts. *Circulation* 1995;91:1461-71
63. Asano K, Dutcher DL, Port D, Minobe WA, Tremmel KD, Roden RL, Bohlmeyer TJ, Bush EW, Jenkin MJ, Abraham WT, Perryman B, Reynolds MV, Bristow MR.: Selective downregulation of angiotensin II AT₁-receptor subtype in failing human ventricular myocardium. *Circulation* 1997;95:1193-200
64. Oliverio MI, Best CF, Smithies O, Coffman TM : Regulation of sodium balance and blood pressure by the AT₁ receptor for angiotensin II. *Hypertension* 2000;35:550-54

65. Ohkubo N, Matsubara H, Nozawa Y et al. : Angiotensin type 2 receptors are reexpressed by cardiac fibroblasts from failing myopathic hamster hearts and inhibit cell growth and fibrillar collagen metabolism. *Circulation* 1997;96:3954-62
66. Unger T, Chung O, Csikos T et al. : Angiotensin receptors. *J Hypertension* 1996;14(suppl 5):S95-S103
67. Capponi AM.: Distribution and signal transduction of angiotensin II AT.1 and AT.2 receptors. *Blood Pressure* 1996;5(suppl 2):41-46
68. Lorell BH : Role of angiotensin AT.1 and AT.2 receptors in cardiac hypertrophy and disease. *Am J Cardiol* 1999;83:48H-52H
69. Inagami T, Senbonmatsu T : Dual effects of angiotensin II type 2 receptor on cardiovascular hypertrophy. *Trends Cardiovasc Med* 2001;11:324-28
70. Pathak M, Sarkar S, Vellaichamy E, Subha S : Role of myocytes in myocardial collagen production. *Hypertension* 2001;37:833-40
71. Yan X, Price RL, Nakayama M, Ito K, Schuldt AJ, Manning WJ, Sanbe A, Borg TK, Robbins J, Lorell BH. Ventricular expression of angiotensin II type 2 receptors cause dilated cardiomyopathy and heart failure in transgenic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H2179-87.
72. Schneider MD, Lorell BH. AT2, judgment day: Wich angiotensin receptor is the culprit in cardiac hypertrophy?. *Circulation* 2001;104:247-48
73. Booz GW.: Cardiac angiotensin AT2 receptor. What exactly does it do?. *Hypertension* 2004;43:1162-63
74. Kanaide H, Ichiki T, Nishimura J, Hirano K.. Cellular mechanism of vasoconstriction induced by angiotensin II: it remains to be determined. *Circ Res.* 2003;93:1015-7.
75. Pérez NG, Villa-Abrille MC, Aiello EA, Dulce RA, Cingolani HE, Camillón de Hurtado MC.: A low dose of angiotensin II increases inotropism through activation of reverse Na(+)/Ca(2+) exchange by endothelin release. *Cardiovasc Res* 2003;60:589-97
76. Henrion D, Kubis N, Lévy BI: Physiological and pathophysiological functions of the AT.2 subtype receptor of angiotensin II. From large arteries to the microcirculation. *Hypertension* 2001;38:1150-57
77. Friedrich SP, Lorell BH, Rousseau MF, Hayashida W, Hess OM, Douglas PS, Gordon S, Keighley CS, Benedict C, Kravenbuehl HP, et al: Intracardiac angiotensin-converting enzyme inhibition improves diastolic function in patients with left ventricular hypertrophy due to aortic stenosis. *Circulation* 1994;90:2761-71
78. Weinberg EO; Schoen FJ; George D; Kagaya Y; Douglas PS; Litwin SE; Schunkert H; Benedict CR; Lorell BH: Angiotensin-converting enzyme inhibition prolongs survival and modifies the transition to heart failure in rats with pressure overload hypertrophy due to ascending aortic stenosis. *Circulation* 1994;90:1410-22
79. Dzau VJ; Gibbons GH; Pratt RE : Molecular mechanisms of vascular renin-angiotensin system in myocardial hyperplasia. *Hypertension* 1991;18(Suppl) II100-05
80. Gavras I, Gavras H : Angiotensin as a cardiovascular risk factor. *J Hum Hypertens* 2002;16(suppl 2):S2-6
81. Newby DE : The renin angiotensin system and endothelial dysfunction in chronic heart failure: role of endogenous fibrinolysis. *Congest Heart Fail* 1999;5:254-59
82. Yoshida M, Naito Y, Urano T, Takada A, Takada Y : L-158,809 and (d-ala(7))-angiotensin I/II (1-7) decrease PAI-1 release from human umbilical vein endothelial cells. *Thromb Res* 2002;105:531-36
83. Landmesser U, Cai H, Dikalov S, McCann L, Hwang J, Jo H, Holland SM, Harrison DG. Role of p47(phox) in vascular oxidative stress and hypertension caused by angiotensin II. *Hypertension.* 2002;40:511-5.
84. Brilla CG, Zhou G, Rupp H, Maisch B, Weber KT.: Role of angiotensin II and prostaglandin E₂ in regulating cardiac fibroblast collagen turnover. *Am J Cardiol* 1995;76:D8-13
85. Brecher P.: Angiotensin II and cardiac fibrosis. *Trends Cardiovasc Med* 1996;6:193-9
86. Brilla CG, Zhou G, Rupp H, Maisch B, SWeber KT.: Role of angiotensin II and prostaglandin E₂ in regulating cardiac fibroblast collagen turnover. *Am J Cardiol* 1995;76:D8-13
87. Cooper SA, Whalley –Connell A, Habibi J, et al.: Renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293:H2009-23
88. Brink M; Wellen J; Delafontaine P Angiotensin II causes weight loss and decreases circulating insulin-like growth factor I in rats through a pressor-independent mechanism. *J Clin Invest* 1996;97:2509-16
89. Berry C, Clark ALÑ : Catabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:521-32
90. Thomas WG, Brandenburger Y, Autelitano DJ, Pham T, Qian H, Hannan RD : Adenoviral-directed expression of the type 1^a angiotensin receptor promotes cardiomyocyte hypertrophy via transactivation of the epidermal growth factor receptor. *Circ Res* 2002;90:135-42
91. Magnusson MK, ; Mosher DF.: Fibronectin. Structure, assembly, and cardiovascular implications. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 1998;18:1363-1370
92. Dostal DE : Regulation of cardiac collagen, Angiotensin and cross-talk with local growth factors. *Hypertension* 2001;37:841-44
93. Diez J.: Profibrotic effects of angiotensin II in the heart. A matter of mediators. *Hypertension* 2004;43:1164-65
94. Leri A, Claudio PP, Li Q, Wang X, Reiss K, Wang S, Malhotra A, Kajstura J; Anversa P Stretch-BP mediated release of angiotensin II induces myocyte apoptosis by activating p53 that enhances the local renin-angiotensin system and decreases the Bcl-2-to-Bax protein ratio in the cell. *J Clin Invest* 1998;101:1326-42
95. Dahlöf B; Pennert K; Hansson L : Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992;5:95-110
96. Harrap SB, Dominiczak AF, Fraser R.: Plasma angiotensin II, predisposition to hypertension, and left ventricular size in healthy young adults. *Circulation* 1996;93:1148-54
97. Schlaich MP, Schmieder RE : Left ventricular hypertrophy and its regression: pathophysiology and therapeutic approach. Focus on treatment with antihypertensive agents. *Am J Hypertens* 1998;11:1394-404
98. Yamazaki T, Komuro I, Yasaki Y : Role of the renin-angiotensin system in cardiac hypertrophy. *Am J Cardiol* 1999;83:53H-57H
99. Moreau P, d'Uscio LV, Shaw S, Takase H, Barton M, Lüscher TF.: Angiotensin II increases tissue endothelin and induces vascular hypertrophy. Reversal by ET_A-Receptor Antagonist. *Circulation* 1997;96:1593-97
100. Schlaich MP, Schobel HP, Hilgers K, Schmieder RE : Impact of aldosterone on left ventricular structure and function in young normotensive and mildly hypertensive subjects. *Am J Cardiol* 2000;85:1199-206

101. Takizawa T, Gu M, Chobanian AV, Brecher P.: Effect of nitric oxide on DNA replication induced by angiotensin II in rat cardiac fibroblasts. *Hypertension* 1997;30:1035-40
102. Jiang L, Wang M, Zhang J, Monticone RE, Telijohann R, Spinetti G, Pintus G, Lakatta EG.: Increased aortic calpain-1 activity mediates age-associated Ang II signaling in vascular smooth muscle cells. *PLoS ONE* 2008;3:e2231
103. Laursen JB; Rajagopalan S; Galis Z; Tarpey M; Freeman BA; Harrison DG : Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension. *Circulation* 1997;95:588-93
104. Oskarsson HJ, Heistad DD. : Oxidative stress produced by angiotensin too. Implications for hypertension and vascular injury. *Circulation* 1997;95:557-59
105. Nakane H, Miller FJ, Faraci FM, Toyoda K, Heistad DD : Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase reduces angiotensin II-induced endothelial dysfunction. *Hypertension* 2000;35:595-601
106. Kerr S, Brosnan J, McIntyre M, Reid JL, Dominiczak AF, Hamilton CA. Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension. Role of the endothelium. *Hypertension* 1999;33:1353-58
107. Luther JM, Gainer JV, Murphey LJ, Yu C, Vaughan DE, Morrow JD, Brown NJ.:Angiotensin II Induces Interleukin-6 in Humans Through a Mineralocorticoid Receptor–Dependent Mechanism. *Hipertensión* 2006;48:1050-57
108. Cingolani HE, Villa-Abrille MC, Cornelli M, et al.: The positive inotropic effect of Angiotensin II. Role of endothelin and Reactive Oxygen Species. *Hypertension* 2006;47:1-8
109. Kranzhöfer R, Schmidt J, Pfeiffer CAH, Hagl S, Libby P, Kübler W: Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1999;19:1623-1629
110. Rajagopalan S; Kurz S; Munzel T; Tarpey M; Freeman BA; Griending KK; Harrison DG Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996;97:1916-23
111. Reckelhoff JF : Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension* 2001;37:1199-208
112. Booz GW, Day JN, Baker KM. Interplay between the cardiac renin angiotensin system and JAK-STAT signaling: role in cardiac hypertrophy, ischemia/reperfusion dysfunction, and heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2002 34:1443-53
113. El-Adawi H, Deng L, Tramontano A, Smith S, Mascareno E, Ganguly K, Castillo R, El-Sherif N. The functional role of the JAK-STAT pathway in post-infarction remodeling. *Cardiovasc Res* 2003 57:129-38
114. Hosokawa H, Aiuchi S, Kambe T, Hagiwara Y, Kubo T. Mechanical stretch-induced mitogen-activated protein kinase activation is mediated via angiotensin and endothelin systems in vascular smooth muscle cells. *Biol Pharm Bull* 2002 25:1588-92
115. Yamada T; Horiuchi M; Dzau VJ : Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:156-60
116. Horiuchi M; Hayashida W; Kambe T; Yamada T; Dzau VJ : Angiotensin type 2 receptor dephosphorylates Bcl-2 by activating mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 and induces apoptosis. *J Biol Chem* 1997;272:19022-26
117. Iwai-Kanai E, Hasegawa K, Araki M, Kakita T, Morimoto T, Sasayama S : Alpha and beta-adrenergic pathways differentially regulate cell type-specific apoptosis in rat cardiac myocytes. *Circulation* 1999;100:305-11
118. Wolf G, Wenzel UO : Angiotensin II and cell cycle regulation. *Hypertension* 2004;43:693-98
119. Zankov DP, Omatsu-Kambe M, Isono T, Toyoda F, Ding W-G, Matsuura H, Horie M.: Angiotensin II Potentiates the Slow Component of Delayed Rectifier K⁺ Current via the AT₁ Receptor in Guinea Pig Atrial Myocytes. *Circulation* 2006;113:1278-86
120. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. Adrenal Cortex. In *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th Edition. WB Saunders Co., Philadelphia, USA, 1998
121. Ikeda U, Hyman R, Smith TW, Medford RM. Aldosterone-mediated regulation of Na⁺, K⁺-ATPase gene expression in adult and neonatal rat cardiocytes. *J Biol Chem*. 1991;266:12058–12066.
122. Duprez DA, Bauwens FR, De Buyzere ML, De Backer TL et al: Influence of arterial blood pressure and aldosterone on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension. *Am J Cardiol* 1993;71:17A-20A
123. Brilla CG, Maisch B, Weber KT. Myocardial collagen matrix remodelling in arterial hypertension. *Eur Heart J*. 1992;13(suppl D):24–32.
124. Lombes M, Alfaidy N, Eugene E, Lessana A, Farman N, Bonvalet JP. Prerequisite for cardiac aldosterone action. Mineralocorticoid receptor and 11 β-hydroxysteroid dehydrogenase in the human heart. *Circulation*. 1995;92:175–182
125. Silvestre JS, Robert V, Heymes C, Aupetit-Faisant B, Mouas C, Moalic JM, Swynghedauw B, Delcayre C. Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat. Physiological regulation. *J Biol Chem*. 1998;273:4883–4891
126. Williams GH : Aldosterone biosynthesis, regulation, and classical mechanism of action. *Heart Fail Rev* 2005;10:7-13
127. Mihailidou AS, Buhagiar KA, Rasmussen HH. Na⁺ influx and Na⁺-K⁺ pump activation during short-term exposure of cardiac myocytes to aldosterone. *Am J Physiol*. 1998;274:C175–C181.
128. Korichneva I, Puceat M, Millanvoye-Van Brussel E, Geraud G, Vassort G. Aldosterone modulates both the Na/H antiport and Cl/HCO₃ exchanger in cultured neonatal rat cardiac cells. *J Mol Cell Cardiol*. 1995;27:2521–2528.
129. Wehling M, Neylon CB, Fullerton M, Bobik A, Funder JW. Nongenomic effects of aldosterone on intracellular Ca²⁺ in vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 1995;76:973–997
130. Bénitah J-P, Vassort G : Aldosterone upregulates Ca²⁺ current in adult rat cardiomyocytes. *Circ Res* 1999;85:1139-45
131. Mulrow PJ, Franco-Saenz R : The adrenal renin-angiotensin system: a local hormonal regulator of aldosterone production. *J Hipertensión* 1996;14:173-76
132. Liu SL, Schmuck S, Chorzyczewski JZ, et al: Aldosterone regulates vascular reactivity. *Circulation* 2003;108:*** (Internet)

133. Sütsch G, Bertel O, Riskenbacher P, Clozel M, Yandle TG, Nicholls MG, Kiowski W : Regulation of aldosterone secretion in patients with chronic congestive heart failure by endothelins. *Am J Cardiol* 2000;85:973-76
134. Struthers AD : Aldosterone: Cardiovascular assault. *Am Heart J* 2002;144:S2-7
135. McMahon EG. Recent studies with eplerenone, a novel selective aldosterone receptor antagonist. *Curr Opin Pharmacol* 2001 Apr;1(2):190-6
136. Christ M, Günther A, Heck M et al: Aldosterone, not estradiol, its the physiological agonist for increases in cAMP in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1999;99:1485-91
137. Bonvalet JP, Alfaidy N, Farman N, Lombès M.: Aldosterone: intracellular receptors in human heart. *Eur Heart J* 1995;16(suppl N):92-97
138. Struthers AD.: Aldosterone in chronic heart failure: have we forgotten it ?. In *Heart Failure in Clinical Practice*, Edited by John JV McMurray and John GF Cleland, Martin Dunitz Ltd., London, 1996
139. Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. *J Mol Cell Cardiol*. 1993;25:563–575
140. Cohn JN, Colucci W.: Cardiovascular effects of aldosterone and post-acute myocardial infarction pathophysiology. *Am J Cardiol* 2006;97 [Suppl]:4F-12F
141. Brilla CG, Zhou G, Matsubara LS, Weber KT. Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts: response to angiotensin II and aldosterone. *J Mol Cell Cardiol*. 1995;28:809–820.
142. Robert V, Thiem NV, Cheav SL, Mouas C, Swynghedauw B, Delcayre C. Increased cardiac types I and III collagen mRNAs in aldosterone-salt hypertension. *Hypertension*. 1994;24:30–36.
143. Young M, Fullerton M, Dilley R, Funder JW. Mineralocorticoids, hypertension and cardiac fibrosis. *J Clin Invest*. 1994;93:2578–2583.
144. Delcayre C, Silvestre J-S : Aldosterone and the heart: towards a physiological function? *Cardiovasc Res* 1999;43:7-12
145. Tanhehco EJ, Rudolph AE, Susuki G et al:The aldosterone receptor antagonist, eplerenone, decreases gelatinase activity in dogs with chronic heart failure. *Circulation* 2002;106:II-510(2521-abstract)
146. Barbato JC, Rashid S, Mulrow PJ, Shapiro JI, Franco-Saenz R. Mechanisms for aldosterone and spironolactone-induced positive inotropic actions in the rat heart. *Hypertension*. 2004;44:751-7.
147. Oberleithner H, Ludwig T, Riethmüller C, Hillebrand U, Altermann L, Schafer C, Shahin V ; Human endothelium, target for aldosterone. *Hypertension* 2004;43:952-56
148. Schiffrin EL. The many targets of aldosterone. *Hypertension*. 2004;43:938-40