

## Participación del sistema renina-angiotensina hipotalámico en animales hipertensos por coartación aórtica

ANA M. BALASZCZUK

El sistema renina-angiotensina ha sido y sigue siendo uno de los mecanismos más estudiados en relación con la fisiopatología de la hipertensión arterial. Este sistema tiene diversos efectos sobre múltiples órganos blanco, que ocasionan el incremento de la presión arterial, ya sea por aumento de la resistencia vascular o por incremento en el volumen de líquido extracelular.

En el camino clásico de este sistema, la renina producida en las células yuxtaglomerulares renales a partir de un precursor, la prorenina, actúa sobre su sustrato, el angiotensinógeno, glucoproteína de la familia de las alfa-2-globulinas, sintetizada en el hígado. El angiotensinógeno, por acción de la renina, es clivado y pierde 4 aminoácidos con lo que se transforma en angiotensina I, deca péptido que posee un efecto mínimo sobre la presión sanguínea. Sobre éste actúa la enzima dipeptidil-carboxipeptidasa ubicada en la membrana de las células endoteliales, llamada convertasa o enzima de conversión de la angiotensina (ECA), y lo convierte en angiotensina II, al hacerle perder dos aminoácidos terminales. Este péptido es un vasoconstrictor potente que actúa en el corazón y los riñones al unirse a los receptores AT1 y AT2 acoplados a la proteína G. El receptor AT1 media los efectos de la angiotensina II, esto es, vasoconstricción e hipertrofia cardíaca y arterial. El receptor AT2 tiene un efecto opuesto. Además de convertir la angiotensina I en angiotensina II, la ECA inactiva dos péptidos vasodilatadores, bradicinina y kalidina. La inhibición de la ECA disminuye la presión arterial a través de dos mecanismos: prevención de la formación de angiotensina II y potenciación de la propiedad hipotensora de la bradicinina. De hecho, su inhibición ha sido de importancia durante los últimos años en el tratamiento antihipertensivo. (1, 2)

La angiotensina I puede convertirse en el hexapéptido angiotensina-[1-7] mediante vías diferentes. Una de ellas es a través de la acción de las endopeptidasas tisulares, como la endopeptidasa neutral (NEP) 24.11, NEP 24.15 y NEP 24.26 (3), y la otra mediante la acción de la ECA-2, identificada recientemente, (4) que convierte la angiotensina I en angiotensina-[1-9]. Este nonapéptido puede ser convertido por la ECA en angiotensina-[1-7] (5) (Figura 1).

Ferrario y colaboradores postularon que la angiotensina-[1-7] tiene funciones celulares diferentes de las establecidas para la angiotensina II. La angiotensina-[1-7] no es dipsogénica ni estimula la secreción de la aldosterona, pero favorece la secreción de la vasopresina, de las prostaglandinas y del óxido nítrico. (6) Por otro lado, este heptapéptido presenta

un efecto vasodilatador que se observa en varios lechos vasculares, incluso el coronario de perros y de cerdos, la aorta de la rata y también bloquea la vasoconstricción inducida por la angiotensina II en arterias humanas. (7) Inhibidores selectivos de receptores AT1 y AT2 no alteran la vasodilatación inducida por la angiotensina-[1-7]. El efecto vasodilatador estaría mediado por la liberación de óxido nítrico y por las prostaglandinas. (8) Además, cabe señalar que la angiotensina-[1-7] tiene en algunos tejidos un efecto opuesto a la angiotensina II, mientras que en otros posee un efecto similar. Esto sugiere que este heptapéptido sería el metabolito más pleiotrópico del sistema renina-angiotensina-aldosterona. (9)

Si bien la fisiopatología de la hipertensión arterial es variada y dependiente de su origen etiológico, múltiples trabajos han demostrado que el sistema nervioso central tiene un papel crítico en el desarrollo y el mantenimiento de la hipertensión arterial. La hipertensión parece deberse a un incremento de la actividad presora medular, zona que se encuentra bajo la influencia de varios núcleos supramedulares, entre ellos, el hipotálamo. Así, las alteraciones funcionales de los núcleos hipotalámicos elevarían la presión arterial a través de cambios sostenidos sobre el tono simpático. Dentro de los distintos sistemas neuronales hipotalámicos, parecería que el sistema angiotensinérgico y los neurotransmisores catecolaminérgicos tienen un papel predominante en el control de la presión arterial. La angiotensina II central contribuye en la regulación cardiovascular a través de una acción sobre el hipotálamo y áreas medulares mediante un incremento de la actividad simpática, una reducción de la sensibilidad del barorreflejo y una estimulación en la secreción de vasopresina. El bloqueo de la actividad del sistema renina-angiotensina central genera un efecto antihipertensivo en varios modelos de hipertensión experimental, pero no en animales normotensos, lo cual indica un compromiso de este sistema en el mantenimiento del estado hipertensivo. (10) Gironacci y colaboradores señalan que la angiotensina-[1-7] tiene un efecto neuromodulador específico sobre la neurotransmisión noradrenérgica, que es inhibitorio a nivel del sistema nervioso central por un mecanismo dependiente del óxido nítrico, vinculado con receptores de tipo AT2 y producción local de bradicinina. (11)

Debido al origen multifactorial de la hipertensión arterial, se han desarrollado diferentes modelos experimentales para el estudio de esta patología en animales. El desarrollo del estado hipertensivo en animales

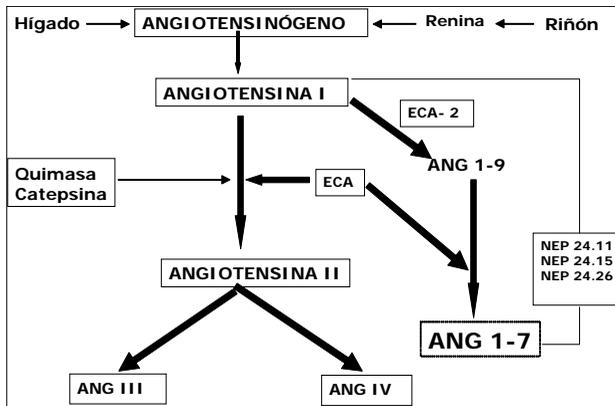


Fig. 1. Vías alternativas para la síntesis de angiotensina-[1-7].

puede tener un origen genético o puede ser inducido de manera quirúrgica o farmacológica. En los últimos años, ha adquirido notable importancia la utilización de animales hipertensos transgénicos. Si bien estos modelos tratan de reproducir los distintos tipos de hipertensión arterial en seres humanos, de alguna manera todos ellos presentan ventajas y desventajas.

Una de las principales críticas sobre el modelo experimental de coartación de la aorta abdominal es que representaría únicamente un pequeño porcentaje (0,1%) de los casos de hipertensión arterial en seres humanos. Sin embargo, las ventajas que presenta es que el aumento de la presión arterial es homogéneo en los animales operados, con una tasa alta de supervivencia (aproximadamente 75%). Con respecto al compromiso del sistema nervioso simpático en el desarrollo y el mantenimiento del estado hipertensivo por coartación aórtica, los datos existentes indican que dicho sistema es importante durante los primeros días de realizada la coartación por ligadura. En los animales coartados se produce un incremento sostenido de la frecuencia cardíaca durante los primeros 7 días posligadura, que indica un posible incremento de la actividad simpática cardíaca. (12) La fase taquicárdica se normaliza a los 10 días de realizada la ligadura de la aorta. Estos resultados sugieren que los principales sistemas neurohumorales que regulan la presión arterial, si bien son esenciales en el desarrollo del estado hipertensivo, tendrían una escasa participación en el mantenimiento de la hipertensión arterial en animales con coartación de la aorta abdominal. (13)

Höcht y colaboradores, (14) en el trabajo "Efectos hipotalámicos de la angiotensina-[1-7] en ratas con coartación aórtica", estudian los efectos cardiovasculares de la administración intrahipotalámica de angiotensina-[1-7] y la actividad de este heptapéptido sobre los efectos presores hipotalámicos de la angiotensina II en el modelo experimental de coartación aórtica en un estadio temprano (7 días) y crónico (42 días) de hipertensión arterial. Los autores postulan que la pre-

sencia de la angiotensina-[1-7] no generaría un efecto hipotensor directo, sino que sería a través de la atenuación del efecto presor de la angiotensina II, probablemente reduciendo la liberación de noradrenalina inducida por ésta. Por otro lado, sugieren que el heptapéptido ejercería su acción sólo cuando se instaura el estado hipertensivo. Estos interesantes resultados abren un camino futuro en la dilucidación de los mecanismos centrales involucrados en la regulación de la presión arterial. Sin embargo, dado lo controversial del modelo experimental empleado y el origen multifactorial de la hipertensión arterial, sería importante avanzar con este estudio mediante ensayos *in vitro* y con la utilización de otros modelos experimentales de hipertensión, como por ejemplo las ratas espontáneamente hipertensas, para tratar de esclarecer la especificidad y la complejidad, tanto anatómica como funcional, de los mecanismos centrales del control cardiovascular.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Koziaradzki I, Scanga SE, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002;417:822-8.
2. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000;87:E1-9.
3. Skidgel RA, Erdos EG. Angiotensin converting enzyme (ACE) and neprilysin hydrolyze neuropeptides: a brief history, the beginning and follow-ups to early studies. *Peptides* 2004;25:521-5.
4. Vickers C, Hales P, Kaushik V, Dick L, Gavin J, Tang J, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2002;277:14838-43.
5. Ferrario CM. Does angiotensin-(1-7) contribute to cardiac adaptation and preservation of endothelial function in heart failure? *Circulation* 2002;105:1523-5.
6. Ferrario CM, Chappell MC, Tallant EA, Brosnihan KB, Diz DI. Counterregulatory actions of angiotensin-(1-7). *Hypertension* 1997;30:535-41.
7. Roks AJ, van Geel PP, Pinto YM, Buikema H, Henning RH, de Zeeuw D, et al. Angiotensin-(1-7) is a modulator of the human renin-angiotensin system. *Hypertension* 1999;34:296-301.
8. Ferrario CM, Chappell MC. Novel angiotensin peptides. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:2720-7.
9. Walters PE, Gaspari TA, Widdop RE. Angiotensin-(1-7) acts as a vasodepressor agent via angiotensin II type 2 receptors in conscious rats. *Hypertension* 2005;45:960-6.
10. de Wardener HE. The hypothalamus and hypertension. *Physiol Rev* 2001;81:1599-658.
11. Gironacci MM, Ujnovsky I, Gorzalczy S, Taira C, Pena C. Angiotensin-(1-7) inhibits the angiotensin II-enhanced norepinephrine release in coarcted hypertensive rats. *Regul Pept* 2004;118:45-9.
12. Michelini LC, Krieger EM. Aortic caliber changes during development of hypertension in freely moving rats. *Am J Physiol* 1986;250:H662-71.
13. Fazan Junior R, Castania JA, Ballejo G, Salgado MC, Salgado HC. Influence of sympathetic blockade on the acute hypertensive response to aortic constriction. *Am J Physiol* 1997;273:H2648-51.
14. Höcht C, Opezzo JAW, Gironacci M, Peña C, Taira CA. Efectos hipotalámicos de la angiotensina-[1-7] en ratas con coartación aórtica. *Rev Argent Cardiol* 2005;73:346-351.