

Temas de actualidad

Péptidos vasoactivos: consideraciones sobre su papel en la regulación de la presión arterial y en el mecanismo de la hipertensión

JUAN CARLOS FASCIOLO

Es una preocupación de los biólogos encontrar una finalidad a las sustancias presentes en los seres vivientes y dotadas de gran actividad biológica. Esta actitud finalista se basa en la creencia de que la Inteligencia Superior creadora de la vida no hace cosas inútiles y también en que si tales sustancias han sido preservadas por millones de años de evolución deben ser importantes para el mantenimiento del individuo y de la especie.

En muchos casos ha resultado difícil encontrar la función fisiológica de tales sustancias y el problema ha desafiado durante años el ingenio de muchos investigadores. Pero la creencia en la finalidad es tan firme que la búsqueda ha continuado y en algunos casos el papel fisiológico aparece, a menudo, por caminos inesperados y diferentes del que se había supuesto. Este ha sido el caso de los péptidos vasoactivos y también de otras sustancias como las catecolaminas, la histamina y las prostaglandinas.

En esta apretada síntesis consideraremos tres grupos de péptidos dotados de intensa actividad vascular: las angiotensinas, las kininas y la vasopresina. Estos tres grupos de sustancias, además de su efecto sobre los vasos sanguíneos, tienen considerable influencia sobre el metabolismo hidrosalino; esto no parece ser una simple coincidencia sino que está ligado al papel fisiológico de estas sustancias.

Describiremos primeramente las características de cada sistema, a continuación consideraremos su posible papel fisiológico y finalmente su participación en el mecanismo de la hipertensión arterial.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

Los extractos salinos del riñón contienen una sustancia proteica de acción presora a la que sus descubridores, Tigerstedt y Bergmann (1898), denominaron renina. Se encuentra en la corteza renal, localizada en el aparato yuxtglomerular. Durante muchos años se consideró que el único órgano que formaba renina era el riñón, pero cuando se desarrollaron técnicas de gran sensibilidad para la medición de la renina, se encontró que otros órganos contenían pequeñas cantidades. Se la ha encontrado en la pared de las arterias, en el sistema nervioso, en el útero, las suprarrenales y otros órganos. Con excepción del útero de coneja gestante, el contenido de estos órganos es muy pequeño comparado con el del riñón.

La renina renal es una proteína de un peso molecular del orden de los 40,000. Todas las acciones fisiológicas de la renina conocidas hasta la fecha se deben a la liberación de un péptido, la angio-

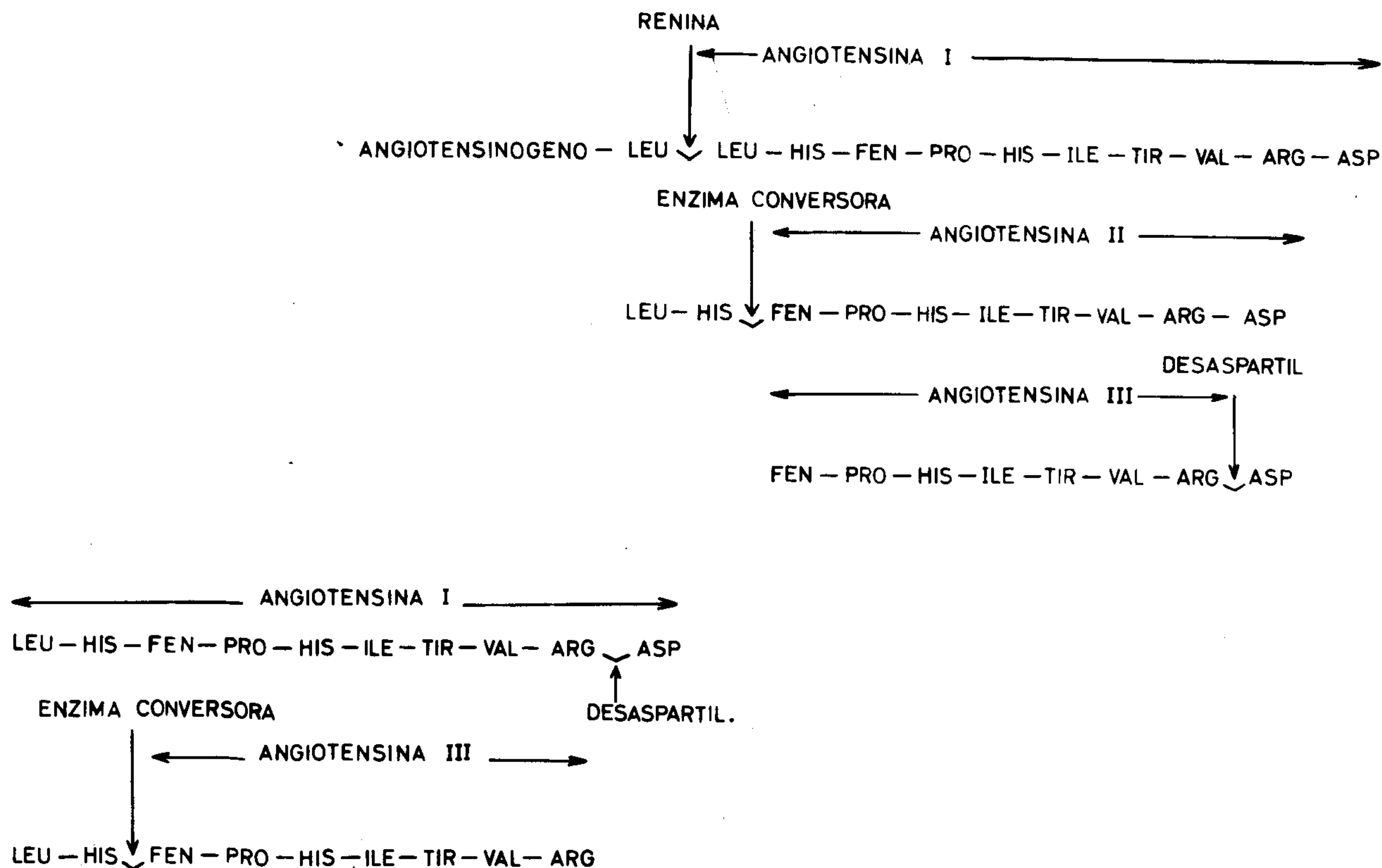


Fig. 1. Formación de las angiotensinas. La angiotensina III puede formarse a partir de la angiotensina II (arriba derecha) o de la angiotensina I (abajo izquierda).

tensina. Actuando como una enzima sobre una proteína plasmática formada en el hígado, el angiotensinógeno, la renina rompe una unión leucil-leucina liberando el decapeptido angiotensina I (Fig. 1). Este no tiene actividad vascular, pero por la acción de otra enzima, la enzima de conversión, también llamada kininasa II, pierde el dipéptido histidil-leucina convirtiéndose en el octapéptido angiotensina II, de potente acción vascular y presora. La conversión de la angiotensina I en II se realiza principalmente a nivel tisular, siendo la conversión sanguínea de poca importancia. El pulmón, que recibe todo el débito cardíaco, es un importante órgano de conversión. La angiotensina II, por pérdida de una molécula de ácido aspártico, forma la angiotensina III o desaspartil angiotensina II. La acción presora de ésta es menor que la de la angiotensina II.

La enzima de conversión, o kininasa II, no sólo convierte a la angiotensina I en II, sino que

es una de las enzimas que hidroliza a la bradiquinina. De esta manera el sistema de la renina-angiotensina y el de las caliceínas-kininas tienen una enzima en común que cumple papeles opuestos en ambos sistemas; mientras que activa a la angiotensina I, inactiva a la bradiquinina.

En estos últimos años se han desarrollado inhibidores de la enzima de conversión, como el Teprótide (SQ 20881) o el Captopril (SQ 14225). Al inhibir esta enzima, se suprime el efecto de la angiotensina I, pero no el de las angiotensinas II o III. El efecto de la renina queda bloqueado por los inhibidores de la enzima de conversión, ya que la acción vascular de aquélla es debida a la formación de angiotensina I.

La inyección intravenosa de las tres angiotensinas va seguida de un rápido aumento de la presión arterial, que dura sólo unos minutos, porque aquéllas son rápidamente destruidas en el cuerpo por peptidasas presentes en la sangre

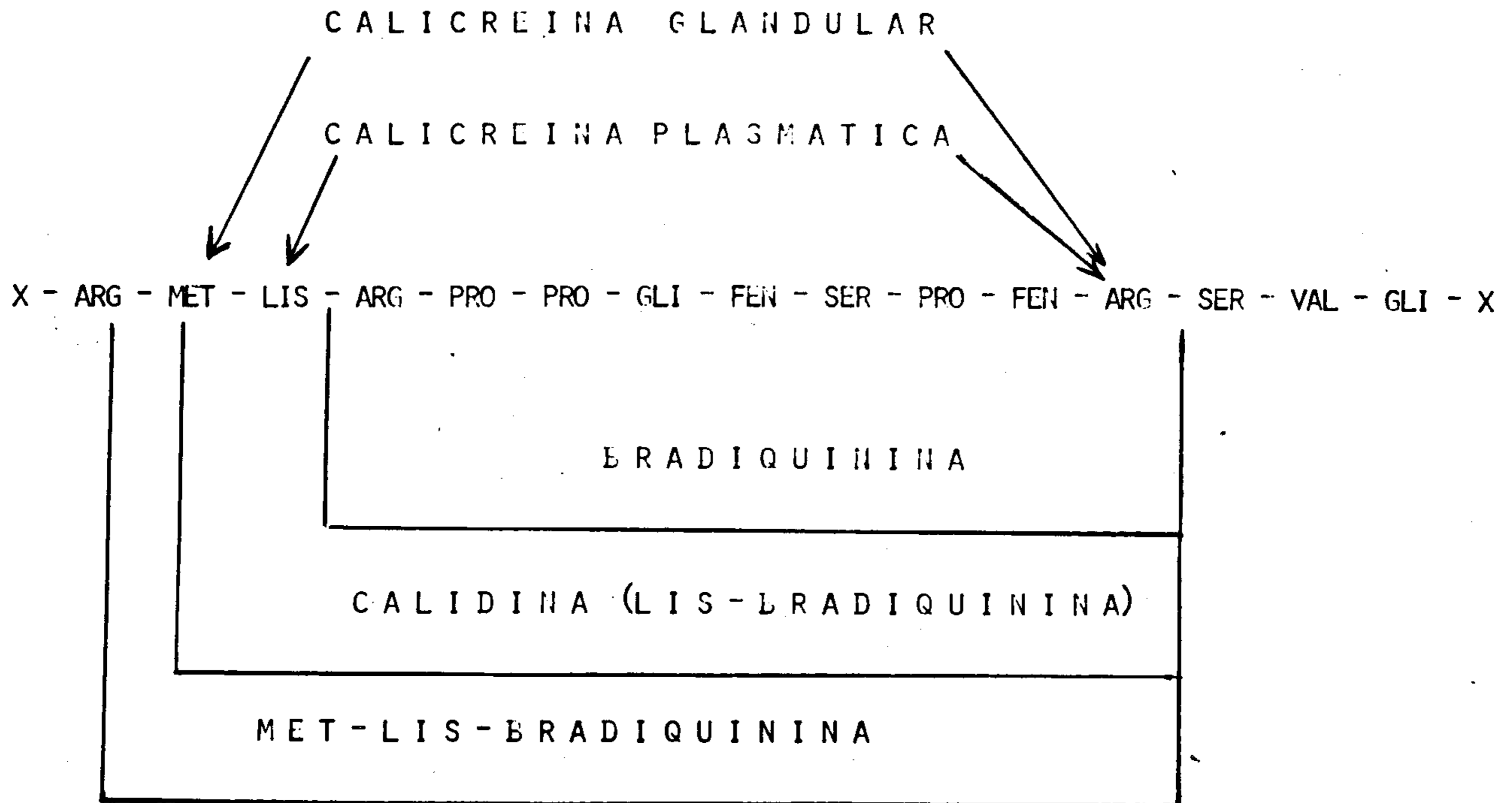


Fig. 2. Formación de la bradiquinina, calidina y metionil-lisil-bradiquinina. [Tomada de Carretero OA, Scigli AG, Klin Wochenschr 56 (Suppl 1): 113, 1978.]

y en los tejidos. La angiotensina II es una de las más poderosas sustancias presoras conocidas (sólo superada por los tromboxanos). El efecto presor es debido en parte a su acción vasoconstrictora directa y también a su acción sobre el sistema nervioso. Actúa sobre estructuras diencefálicas y bulbares (cuerpo subcomisural, área postrema), incrementando el tono de los centros vasomotores y provocando vasoconstricción mediada por el sistema simpático. También refuerza la acción de las catecolaminas sobre el músculo liso vascular.

La inyección endovenosa de renina produce ascenso de la presión arterial de duración más prolongada, 15 minutos o más, según la dosis y la especie considerada. El ascenso es debido a la formación de angiotensina en la sangre y puede ser bloqueado si se inhibe la acción de la renina, o bien la conversión de la angiotensina I en II.

Las angiotensinas ejercen su efecto vasoconstrictor fijándose a receptores específicos. Entre la fijación al receptor y la movilización del

Ca^{++} , última etapa que precede la contracción del músculo liso, ocurren cambios que son poco conocidos. La angiotensina I se fija a un receptor, que puede ser un sitio de unión en la enzima de conversión, y es convertida en angiotensina II. La acción de la angiotensina I puede ser bloqueada, como ya hemos mencionado, si la enzima de conversión es inhibida. El efecto de la angiotensina II también puede bloquearse mediante el empleo de antagonistas. Estos son sustancias de estructura similar, pero no idéntica a las angiotensinas, que se fijan a los receptores de ésta, pero que están desprovistas o tienen muy poco efecto agonista. La unión del antagonista con el receptor es prolongada y de esta manera la angiotensina no puede fijarse al receptor y carece de efecto. Los antagonistas sintetizados tienen una sarcosina en posición 1, pero diversos aminoácidos en posición 8. Los más empleados son: la (1) sar, (8) ala-angiotensina II o saralasin; la (1) sar, (8) ile-angiotensina II y la (1) sar, (8) thr-angiotensina II. Como estos péptidos son rápidamente destruidos en

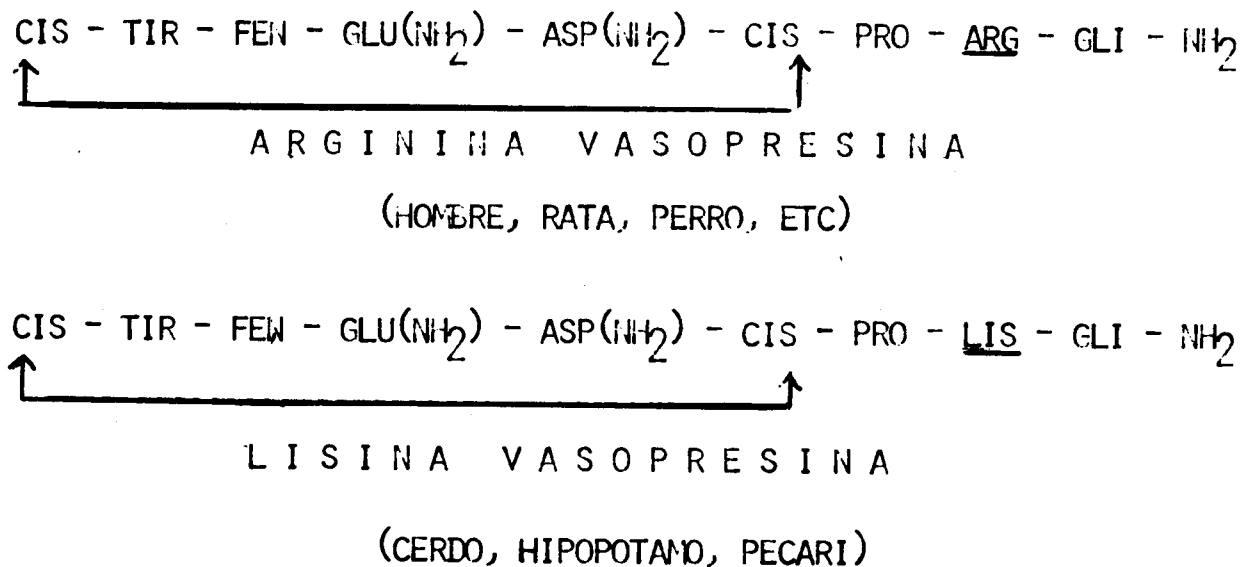


Fig. 3. Las vasopresinas. Hay un puente disulfuro entre las dos cisteínas.

la circulación, si se desea un efecto inhibitor prolongado deben administrarse en infusión continua.

Papel del sistema renina-angiotensina en la regulación circulatoria

El efecto de la renina y de la angiotensina sobre la presión arterial fue el más obvio y el primeramente descrito. El posible papel de estas sustancias en la regulación circulatoria y en el mecanismo de la hipertensión arterial concentró inicialmente el interés de los investigadores. Cuando en el año 1960 se comprobó que la infusión endovenosa de angiotensina estimula la secreción de aldosterona por la suprarrenal, se produjo un cambio en la actitud de los investigadores y se amplió considerablemente el panorama fisiológico del sistema renina-angiotensina. La renina resultaba ser, de esta manera, no sólo una hormona circulatoria sino que, además, tenía un papel importante en la regulación endócrina. Se comprobó también que la aplicación de angiotensina en los centros diencefálicos de la sed incrementa la ingestión de agua y que podría provocar la secreción de vasopresina.

Toda esta información sobre los efectos fisiológicos del sistema renina-angiotensina tan someramente mencionados aquí, permite otorgarle una finalidad y construir un papel fisiológico

para el sistema de la renina renal. En cuanto a las isoreninas de los tejidos, resulta prematura la asignación de un determinado papel, aunque sobre el particular existen interesantes propuestas.

Podemos considerar a la renina como una hormona renal. Pequeñas cantidades de renina son vertidas a la circulación en condiciones normales, como lo muestra el hecho de que la nefrectomía bilateral hace descender la renina plasmática a niveles que se aproximan a cero. Cuando el caudal sanguíneo renal y la presión de perfusión se reducen, se ponen en juego mecanismos intrarrenales que incrementan considerablemente la secreción de la renina. La denominación de hormona puede, sin embargo, ser cuestionada, por el hecho de que la renina, como lo hemos mencionado, se forma también en otros tejidos.

La participación del sistema de la renina en el mantenimiento del tono vascular y la presión arterial ha sido investigada bloqueando el sistema con antagonistas de la angiotensina, o inhibiendo la enzima de conversión. La presión arterial de sujetos normotensos sometidos a una dieta normosódica no sufre modificaciones sustanciales después de la administración de saralasin o de Captopril. Esto parecería indicar que en condiciones normales el sistema de la

renina no participa en el mantenimiento del tono vascular. Caben, sin embargo, algunas reflexiones. El tono vascular y la presión arterial, como otros valores fisiológicos, mantienen su constancia por la interacción de varios mecanismos. El déficit de uno de ellos puede pasar inadvertido si es compensado por los otros. La falta de efecto depresor de la infusión de saralasin ha sido atribuida al débil efecto vasoconstrictor de la droga, que sería capaz de compensar la anulación del efecto de la angiotensina endógena.

En los individuos sometidos a una dieta hiposódica o bajo el efecto de natriuréticos que provocan expoliación sódica, tanto los antagonistas de la angiotensina como los inhibidores de la enzima de conversión, provocan caída de la presión arterial. La renina plasmática se encuentra francamente elevada en ambas condiciones, lo que es consistente con la idea de que el sistema renina-angiotensina juega un papel importante en el mantenimiento de la presión arterial a niveles normales en condiciones de natriopenia.

En la privación sódica y en la expoliación de sodio, el volumen sanguíneo, el débito cardíaco y el caudal plasmático renal se encuentran reducidos. La presión arterial es mantenida dentro de los límites normales, merced al aumento de la resistencia vascular periférica. Al aumento del tono vascular contribuyen varios mecanismos. Los barorreceptores arteriales ajustan la resistencia periférica al reducido débito cardíaco, incrementando el tono de los centros vasomotores y manteniendo la presión arterial normal. Este aumento del tono simpático tiene dos consecuencias a nivel renal: por una parte, vasoconstricción y reducción del caudal sanguíneo, y por otra, estimulación de las fibras β adrenérgicas. Ambos cambios resultan en señales que incrementan la secreción de renina por las células yuxtarglomerulares. La angiotensina formada, por su acción vascular directa contribuye a incrementar el tono vascular. También lo hace a través de la estimulación de los centros vasomotores, contribuyendo así al mantenimiento de un tono simpático elevado. Pero su efecto no se limita a la adaptación circulatoria a la hipovolemia. Estimula además la secreción de aldosterona y de hormona anti-

diurética, que a través de la retención de sodio y agua tiende a restaurar el volumen del líquido extracelular.

El riñón puede, por consiguiente, ser considerado como un receptor volumétrico que detecta la reducción del volumen sanguíneo y que a través de la secreción de renina contribuye a corregirlo.

En la reducción aguda del volumen sanguíneo provocada por una hemorragia, el contenido de renina plasmática sufre un rápido incremento por el mecanismo anteriormente señalado y presumiblemente con igual finalidad.

Nos sentimos, pues, tentados a considerar al sistema renina-angiotensina como uno de los mecanismos fisiológicos destinados a la regulación del volumen sanguíneo y de la presión arterial y no deja de sorprendernos que una misma sustancia esté tan bien diseñada que pueda al mismo tiempo contribuir a restaurar el contenido y adecuar la resistencia vascular al reducido débito cardíaco.

El sistema de las isorreninas tisulares no parece contribuir al mantenimiento del volumen sanguíneo. Se lo cree vinculado a procesos locales, mediante la liberación *in situ* de pequeñas cantidades de angiotensina. No contribuyen tampoco al mantenimiento de los niveles plasmáticos de renina. Recientemente, sin embargo, se ha observado que sujetos que llevan varios meses de nefrectomía bilateral pueden tener valores de renina plasmática similares a los individuos normales. Existen, pues, mecanismos que son capaces de incrementar considerablemente la producción de reninas extrarrenales, las que tal vez puedan tener algún papel suplementario cuando la renina renal ha sido excluida.

La angiotensina plasmática sólo puede actuar sobre el sistema nervioso central a nivel de estructuras que se encuentran fuera de la barrera hematoencefálica, como el área postrema, el órgano subcomisural, o el núcleo supraóptico. Son éstas verdaderas ventanas del sistema nervioso, que permiten el acceso de sustancias presentes en el plasma sanguíneo. Es posible, sin embargo, que las isorreninas presentes en el sistema nervioso desempeñen algún papel liberando *in situ* pequeñas cantidades de angiotensina.

Lo dicho, por supuesto, no cubre todas las acciones del sistema de la renina y es posible que otros efectos fisiológicos sean descubiertos en el futuro. La acción intrarrenal de la angiotensina ha sido investigada, pero su papel no está suficientemente aclarado. Su acción vascular puede contribuir a distribuir el caudal sanguíneo dentro del riñón, lo que tiene importancia en los mecanismos que controlan la diuresis.

Papel del sistema renina-angiotensina en la hipertensión arterial

Desde el descubrimiento de la angiotensina, en 1940, se intentó aclarar la participación del sistema de la renina en la hipertensión renovascular. Al principio las técnicas de medición de la renina tenían poca sensibilidad y no permitían el reconocimiento de pequeñas cantidades, pero fueron mejoradas con el tiempo, hasta conseguir medirse las concentraciones presentes en la sangre de individuos normotensos.

En casi todos los numerosos métodos descritos para la medición de la renina, incluyendo los radioinmunológicos, se mide la cantidad de angiotensina I generada por aquella después de la incubación prolongada del plasma sanguíneo. Para que la angiotensina formada *in situ* no sea destruida por las peptidasas plasmáticas es necesario inhibir a éstas mediante el empleo de sustancias que se cree que no alteran la actividad de la renina. Como la concentración del angiotensinógeno no ha cambiado, la formación de angiotensina *in vivo* debería guardar relación con la formada *in vitro*. La medición de la actividad de la renina plasmática resulta así una medida indirecta de la concentración de la angiotensina del plasma circulante. Se han desarrollado también métodos que permiten medir directamente la concentración de las angiotensinas en el plasma, lo que naturalmente resulta muy ventajoso y libre de mayores objeciones.

No resulta fácil resumir en pocas palabras los centenares de publicaciones sobre el papel de la renina plasmática en la hipertensión arterial humana y experimental. Los resultados han sido a veces contradictorios, debido a las diferentes técnicas empleadas para la medición de la renina, a los diferentes grupos de hiperten-

sos estudiados, a la especie animal empleada, a la presencia o ausencia de alteraciones de metabolismo sódico, etc.

Consideraremos primeramente el papel del sistema renina-angiotensina en el modelo de hipertensión experimental renovascular.

En 1934, Goldblatt mostró que la reducción del aporte sanguíneo al riñón producía hipertensión arterial permanente en el perro, lo que más tarde fue confirmado también para otras especies animales. De acuerdo con el compromiso de la circulación renal, la hipertensión arterial desarrollada puede tener una evolución benigna o maligna. En el primer caso la función renal es buena, no se presentan lesiones vasculares y la sobrevida es prolongada. En la hipertensión maligna hay insuficiencia renal, lesiones de arteriolitis necrotizante y muerte a breve plazo.

En base a las ideas sobre el papel fisiológico del sistema de la renina, su participación en este modelo experimental parecía muy probable. Todo pasaba como si la compresión de la arteria renal "engañara" al receptor volumétrico renal que señalaba hipovolemia e incrementa la secreción de la renina. Como la volemia era normal, el exceso de renina sanguínea producía hipertensión arterial. Pero para confirmar esta hipótesis resultaba indispensable encontrar elevados niveles de renina plasmática durante la evolución de la enfermedad.

En los primeros días o semanas después de producida la isquemia renal, los niveles de la renina plasmática suelen encontrarse elevados. Cuando los animales desarrollan una hipertensión de tipo benigno, los valores de renina plasmática suelen normalizarse, mientras que la presión arterial continúa alta o se eleva aún más. Si la isquemia renal es más intensa y los animales desarrollan una hipertensión maligna, los niveles de renina plasmática habitualmente se encuentran muy elevados y persisten así durante la evolución del proceso.

En otros modelos de hipertensión arterial, como en la hipertensión espontánea de la cepa Okamoto-Aoki, la renina plasmática se encuentra dentro de los límites normales. En la hipertensión provocada en la rata por la administración de DCA y sal los niveles de la renina plasmática son subnormales.

En la hipertensión arterial renovascular humana la renina plasmática aparece elevada solamente en la mitad de los casos. En la hipertensión renoparenquimal, con diverso grado de compromiso de la función renal, se pueden encontrar niveles de renina plasmática elevados, normales o aun descendidos. En la insuficiencia renal terminal con hipertensión arterial, es habitual que la renina plasmática se encuentre elevada. En los tumores secretores de renina (reninismo primario) lo corriente es que la renina plasmática esté elevada. No obstante, se han descrito casos con valores normales. En la hipertensión arterial esencial la renina plasmática puede encontrarse elevada, normal o descendida. En el hiperaldosterismo primario se encuentran niveles bajos de renina.

Se ha tratado de evaluar la participación del sistema de la renina en diversos tipos de hipertensión arterial bloqueando su efecto. El efecto de la renina sobre el angiotensinógeno puede bloquearse con sueros antirreninas o con el pepstatin, un inhibidor de la pepsina que inhibe también la renina. El efecto presor de la angiotensina puede ser abolido mediante la inmunización de los animales contra el péptido, o con suero antiangiotensinas. Más recientemente se ha recurrido al empleo de antagonistas de la angiotensina y de inhibidores de la enzima de conversión como el Teprótide o el Captopril. Comentaremos rápidamente aquí solamente los resultados obtenidos con los antagonistas de la angiotensina y los inhibidores de la enzima de conversión por considerarlos más libres de objeciones.

La saralasin es capaz de producir una caída de la presión arterial en aquellos tipos de hipertensión arterial en los que los niveles plasmáticos de renina se encuentran elevados, apoyando de esta manera la participación de la renina en el ascenso tensional. No tiene mayor efecto depresor en el modelo de hipertensión renovascular experimental con un riñón isquemiado y el contralateral extirpado, que parece no ser renino dependiente, ni en la hipertensión espontánea de la rata en la cepa Okamoto-Aoki.

En la hipertensión humana, resultó inefectiva en la hipertensión esencial, pero produce caída tensional en pacientes con hipertensión

renovascular con renina elevada y en la hipertensión maligna. La saralasin puede, sin embargo, subestimar la participación del sistema renina-angiotensina debido a que posee un débil efecto vascular.

El bloqueo de la enzima de conversión anula al sistema de la renina, ya que ésta genera angiotensina I, que no tiene efecto vascular a menos que se convierta en angiotensina II. Los dos inhibidores más empleados son el nonapéptido sintético Teprótide o SQ 20881 y el Captopril o SQ 14225. Este último tiene la gran ventaja de ser activo por vía bucal. Su efecto sobre la presión arterial ha sido estudiado en seres humanos y animales normotensos e hipertensos.

En seres humanos y en animales normotensos sujetos a una dieta normosódica el Captopril tiene poco o ningún efecto sobre la presión arterial (el perro es una excepción).

En la hipertensión renovascular de la rata, el Captopril produce caída de la presión arterial, tanto en el modelo un riñón isquemiado, el otro extirpado, como en el modelo un riñón isquemiado, el otro normal. También desciende y puede normalizar la presión arterial en la hipertensión genética de las ratas cepas Okamoto-Aoki y Nueva Zelandia. No tiene, en cambio, efecto depresor en la hipertensión de la rata producida por la administración de D.C.A. y sal. Es llamativo que tenga efecto hipotensor en el perro nefrectomizado. En la hipertensión humana el Captopril tiene efecto hipotensor en la hipertensión esencial, y en la renovascular y renoparenquimal, independientemente de los niveles de renina plasmática. Es inefectivo en el hiperaldosteronismo primario.

Tal vez el paciente lector esté interesado en conocer la opinión del autor sobre la participación del sistema de la renina en el mecanismo de la hipertensión arterial, a la luz de información tan nutrida y a menudo contradictoria.

Los cambios hemodinámicos que tienen lugar durante el desarrollo de la hipertensión arterial renovascular de tipo benigno en el perro, aportan información de considerable interés. Días después de realizada la compresión de la arteria renal la presión arterial se eleva debido al aumento del débito cardíaco mientras que la resistencia vascular periférica perma-

nece normal. La renina plasmática se encuentra elevada en este período inicial y con toda probabilidad contribuye al ascenso de la presión arterial, a pesar de que la resistencia periférica no muestre incremento. Por una parte, merced a su efecto estimulante sobre la secreción de aldosterona y tal vez de hormona antidiurética, contribuye al aumento del líquido extracelular y del débito cardíaco. Por otra parte, contribuye al mantenimiento de la resistencia vascular. En condiciones normales, los barorreceptores arteriales adaptan la resistencia periférica al débito cardíaco, manteniendo la presión arterial dentro de los límites normales. Si aquí no lo hacen, es probablemente debido a la acción de la angiotensina sobre los centros vasomotores; éstos son, como lo hemos señalado, estimulados por la angiotensina, lo que impediría que el tono vasomotor descendiera como consecuencia de los estímulos inhibidores que provienen de los barorreceptores, cuando la presión arterial se eleva.

Días o semanas después de producida la isquemia renal, el débito cardíaco se normaliza, pero la resistencia vascular aumenta, manteniendo así la presión arterial elevada. La renina plasmática desciende en este período a valores próximos a los normales, en los animales que desarrollan hipertensión benigna, pero queda elevada si desarrollan hipertensión maligna. Vale decir que en los primeros el aumento de la resistencia periférica coexiste con valores de renina plasmática que se encuentran dentro de los límites normales. Parecería, por consiguiente, que en la hipertensión renovascular benigna que ha pasado al estadio crónico, el sistema renina-angiotensina no contribuye al aumento de la resistencia vascular. Como hemos ya señalado, su participación ha sido investigada bloqueando la acción de la renina por diversos medios, pero los resultados obtenidos son contradictorios. Los antagonistas de la angiotensina, como la saralasin, reducen la presión arterial cuando la hipertensión va acompañada de elevación de los niveles de la renina plasmática, pero no cuando éstos son normales. En cambio, el Captopril, que bloquea la enzima de conversión, reduce la presión arterial en la hipertensión renovascular, y en otros modelos experimen-

tales y en la hipertensión esencial humana, independientemente de los niveles de la renina plasmática.

Si los resultados obtenidos con el Captopril son debidos exclusivamente al bloqueo de la enzima de conversión, no podemos eludir la conclusión de que el sistema renina-angiotensina es uno de los responsables del ascenso de la presión arterial en diversos modelos de hipertensión experimental y en la hipertensión humana. ¿Cómo explicar que esto ocurra, cuando la renina plasmática no se encuentra elevada? Una posibilidad es que el efector vascular sea más sensible a la angiotensina; otra, que las isorreninas vasculares sean responsables del aumento del tono vascular. Podría ocurrir también que la acción del Captopril no dependiera de su efecto sobre la enzima convertora. Al inhibir la kininasa II puede elevar la bradiquinina del plasma. También es capaz de reducir la secreción de vasopresina.

Las dificultades para descifrar los mecanismos que llevan a la hipertensión arterial tienen su raíz en nuestros limitados conocimientos de la regulación de la presión arterial. El tono del músculo liso arteriolar está bajo la influencia de mecanismos nerviosos, que liberan agonistas vasoactivos a nivel de las terminaciones vasculares. A éstos se suman las sustancias con intensa acción vascular que le aporta la sangre, que podríamos llamar sistema humoral de regulación vascular. Las arterias y arteriolas cuentan además con un sistema propio, o idiovascular, formado por agonistas vasoactivos producidos localmente, como las prostaglandinas y los sistemas de isorreninas-angiotensina y calicreínas-kininas. El tono del músculo vascular resulta de la compleja interacción de todos estos agonistas sobre el mecanismo contráctil del músculo liso. Hay, por lo tanto, muchas posibilidades de que este complicado sistema presente fallas y de que algunas de éstas puedan producir hipertensión vascular e hipertensión arterial. Es probable que para producirla deba existir convergencia de factores y que la alteración de uno solo sea insuficiente. Por ejemplo, una elevación de la renina plasmática puede provocar hipertensión o no producirla, como ocurre en la dieta hiposódica o en el síndrome de Bartter.

Si lo dicho es cierto, resulta una simplificación injustificada hablar de la causa de la hipertensión arterial. Esta resulta de una "situación" en la que varios parámetros han sido modificados en determinado sentido. El sistema renina-angiotensina es uno de estos parámetros, y el que contribuya o no a producir una elevación de la presión arterial dependerá de cómo reaccionen los demás.

EL SISTEMA CALICREINAS-KININAS

Reciben el nombre de calicreínas (kininogenasas) ciertas enzimas que actuando sobre proteínas plasmáticas (kininógenos) liberan péptidos dotados de intensa acción vascular, llamadas kininas.

Dos sistemas de calicreínas han sido descritos: las calicreínas glandulares, que se encuentran en las glándulas salivares, en el páncreas, el riñón y las glándulas sudoríparas, y la calicreína plasmática, que difiere de aquéllas y se encuentra en su mayor parte como precalicreína inactiva.

Las calicreínas glandulares actúan sobre dos kininógenos, uno de alto y otro de bajo peso molecular, liberando un decapeptido denominado calidina (lisilbradiquinina). La calicreína plasmática actúa sobre un kininógeno del plasma de peso molecular elevado y libera un nonapeptido denominado bradiquinina. La bradiquinina y la calidina sólo se diferencian en que esta última tiene un aminoácido más, la lisina, situado en un extremo de la cadena (Fig. 2).

Ambos péptidos son rápidamente destruidos en la sangre y en los tejidos. Entre las numerosas enzimas que los inactivan se encuentran las kininasas I y II. Recordemos aquí que esta última es la enzima que convierte la angiotensina I en II. El pulmón juega un papel importante en la inactivación de las kininas, impidiendo que las formadas en la sangre venosa alcancen el lado arterial.

La precalicreína plasmática es activada cuando el plasma toma contacto con partículas cargadas negativamente. El factor de Hageman activado convierte a la precalicreína en calicreína activa. Es sabido que también activa al PTA

y al plasminógeno, que intervienen en la coagulación y en la fibrinólisis.

Los efectos fisiológicos de las kininas son numerosos. La inyección endovenosa de bradiquinina produce un descenso de la presión arterial, seguido a veces de un ascenso posterior. Produce vasodilatación arteriolar pero habitualmente contrae las venas. En los preparados aislados de músculo liso vascular y no vascular produce habitualmente efecto constrictor.

Las kininas estimulan la síntesis de prostaglandinas a nivel de diversos tejidos. En las arterias liberan PGE, o muy probablemente prostaciclina, a las que se debe parte de su efecto vasodilatador. Sobre las venas, en cambio, incrementa la formación de PGF₂α, cuyo efecto vasoconstrictor contribuye a reforzar el de las kininas. La angiotensina también estimula la síntesis de las prostaglandinas, pero a diferencia de las kininas, cuyo efecto vascular es mediado en parte y reforzado por las prostaglandinas, el de la angiotensina es reducido por éstas. Otro efecto vascular importante de las kininas es el considerable aumento de la permeabilidad capilar que provocan.

La orina tiene un elevado contenido de calicreína. La mayor parte de la calicreína urinaria proviene del riñón, donde es formada en el nefrón distal. Una pequeña parte proviene del plasma sanguíneo; en efecto, se ha observado que la nefrectomía bilateral aumenta los niveles de la calicreína del plasma, mostrando que el riñón interviene en su eliminación.

La aldosterona y los corticoides incrementan la excreción de calicreína urinaria; ésta también aumenta en la exfoliación sódica. Los pacientes con hiperaldosteronismo primario excretan más calicreína urinaria y ésta puede ser reducida por la administración de spironolactona.

Como otras proteasas, la calicreína es capaz de convertir la prerrenina en renina y también la preinsulina en insulina.

Sobre el músculo liso uterino, bronquial y gastrointestinal, las kininas provocan contracción. Actuando sobre las terminaciones dolorosas cutáneas despiertan sensación de dolor. Se ha observado también que estimulan la motilidad de los espermatozoides y contribuyen a controlar la proliferación celular.

Papel fisiológico del sistema calicreína-kininas

Sus múltiples acciones hacen difícil asignar al sistema de la calicreína un papel fisiológico definido. Se ha pensado que no cumple un papel sistémico, sino local, por el hecho de que el pulmón destruye las kininas plasmáticas. Sin embargo, si bien es cierto que las quininas son rápidamente inactivadas en el pulmón, la calicreína no lo es, lo que permite suponer que pequeñas cantidades de kininas podrían formarse en la sangre arterial. La sangre contiene inhibidores de la calicreína de modo que, de todas maneras, los niveles de kininas de la sangre arterial deben ser, en condiciones normales, sumamente bajos.

Una de las mayores dificultades en la interpretación del papel fisiológico del sistema calicreína-kinina ha sido la falta de métodos suficientemente sensibles para reconocer los pequeños niveles de kininas circulantes. Actualmente se han desarrollado métodos radioinmunológicos de gran sensibilidad, pero subsiste la duda sobre si las maniobras necesarias para la obtención de la muestra sanguínea no podrían activar la calicreína del plasma y si los niveles de kininas encontrados corresponden en realidad a los de las kininas circulantes. Lamentablemente no se dispone aún de bloqueadores efectivos de las kininas, que serían de gran utilidad para investigar el papel fisiológico de éstas. Los antagonistas de la calicreína, como la aprotinina, carecen de la especificidad necesaria pues inhiben otras enzimas.

Las calicreínas glandulares muy probablemente desempeñan un papel local, regulando de alguna manera la función glandular. Se han presentado argumentos que hacen pensar que en las glándulas salivares el sistema de las kininas se activa durante la actividad secretora, produciendo vasodilatación y aumento de la permeabilidad de los capilares, lo que facilitaría la formación de saliva. La calicreína pancreática pasa al intestino con el jugo pancreático y se le ha atribuido la función de incrementar la motilidad intestinal.

El sistema calicreínas-kininas parece participar en los mecanismos de la inflamación. La vasodilatación, el edema y el dolor presentes

en los tejidos inflamados pueden ser reproducidos mediante la inyección de kininas.

El efecto vasodilatador e hipotensor de las kininas ha hecho pensar que puedan desempeñar algún papel en la regulación de la presión arterial. A no dudarlo, el tono arteriolar depende de la sumación de los efectos de agonistas vasoconstrictores y vasodilatadores. No hay, sin embargo, pruebas concluyentes de que las kininas plasmáticas participen en la regulación de la resistencia vascular.

La calicreína del riñón parece desempeñar un importante papel dentro del órgano en la eliminación de agua y electrolitos. La excreción de éstos es incrementada por las kininas; se ha pensado que la acción vasodilatadora intrarrenal de las kininas podría provocar una redistribución del caudal sanguíneo intrarrenal que fuera responsable de su efecto.

Existe una cierta similitud entre el sistema de la renina y el de las calicreínas, si bien la acción sobre las arteriolas de las angiotensinas y las kininas es antagónica. Se cree que el sistema de las calicreínas puede tener, como el de la renina, un papel regulatorio sobre el volumen sanguíneo. Cuando se presenta hipovolemia, se activa el sistema de la renina, como ya ha sido mencionado. Si la volemia aumenta, el sistema de las calicreínas sería el responsable de su normalización. Su acción vascular dilatadora contribuiría a mantener la presión arterial dentro de los límites normales, frente a un débito cardíaco aumentado. Al provocar un aumento de la presión hidrostática capilar y de la permeabilidad de éste, se facilita la transferencia de líquido desde el compartimento plasmático al intersticial. La activación de las calicreínas renales incrementando la excreción de sodio y agua contribuiría a restaurar el volumen plasmático. Si bien este esquema resulta coherente y atractivo, su aceptación requiere el aporte de pruebas experimentales.

Papel del sistema calicreína-kininas en la hipertensión arterial

La participación del sistema de la calicreína en el mecanismo de la hipertensión arterial es actualmente objeto de controversias y está lejos de estar aclarado. Como la acción vascular de

la renina y de las calicreínas son antagonistas, se pensó que la hipertensión arterial podría resultar de un exceso de la primera o de un déficit de las segundas. Por otra parte, existen numerosas interrelaciones entre los sistemas de la renina y las calicreínas. Ya hemos mencionado el caso de la kininasa II, que activa el sistema de la renina y destruye la bradiquinina. También el hecho que, como otras serino-proteasas, las calicreínas sean capaces de convertir la prorrenina en renina activa. La calicreína renal parece ser capaz de incrementar la secreción de renina. En el síndrome de Bartter, caracterizado por hiperplasia yuxtaglomerular, hiperreninemia e hiperaldosteronismo con presión arterial normal, la excreción de calicreína urinaria está muy aumentada. El incremento de la calicreína renal sería capaz de aumentar la síntesis de prostaglandinas, las que a su vez serán las responsables de la hipersecreción de la renina.

La posible participación de la calicreína renal en la hipertensión arterial ha sido estudiada midiendo la calicreína urinaria. Se ha comprobado que en varios modelos de hipertensión experimental de la rata, así como también en la hipertensión esencial o renovascular humana, la excreción de calicreína por la orina se encuentra reducida. Está, en cambio, aumentada en la hipertensión provocada por mineralocorticoides. La reducción de la excreción de calicreína por la orina ha sido interpretada como debido a una reducción en la producción de calicreína por el riñón. Se ha supuesto que esto significa que el riñón vierte menos calicreína a la circulación y que este déficit es responsable del aumento del tono vascular y de la hipertensión. La calicreína renal sería así la responsable de la acción antihipertensora del riñón.

Esta interpretación, sin embargo, tropieza con ciertas objeciones. Sería necesario admitir que el riñón vierte calicreína a la circulación, mientras que las pruebas actualmente disponibles llevan a pensar que la calicreína plasmática tiene un origen extrarrenal. La nefrectomía bilateral no sólo no reduce los niveles de calicreína plasmática sino que los incrementa. Además, la nefrectomía no produce elevación de la presión arterial, como sería dable esperar al suprimirse la secreción de calicreína.

Lo dicho no permite, empero, excluir definitivamente a las calicreínas del mecanismo de la hipertensión arterial; es necesario dejar siempre un lugar para la duda. Es posible que, como hemos mencionado para el caso de la renina, el sistema de las calicreínas-kininas sea uno de los varios mecanismos que mantienen y controlan el tono del músculo liso arteriolar. Es interesante señalar que, en algunos modelos de hipertensión arterial experimental, el efecto hipotensor de los inhibidores de la enzima de conversión ha sido atribuido, en parte, al aumento de los niveles de la bradiquinina plasmática.

LA VASOPRESINA

La vasopresina u hormona antidiurética es un octapéptido que tiene una estructura cíclica por la presencia de un puente disulfuro. En la mayoría de los mamíferos, incluyendo al hombre, el aminoácido arginina forma parte de la molécula (arginina-vasopresina) pero en el cerdo y en el hipopótamo la arginina es reemplazada por la lisina (lisina-vasopresina) (Fig. 3).

La vasopresina es sintetizada en las neuronas de los núcleos supraópticos y paraventriculares del diencéfalo. Una vez formado, el péptido se une a proteínas denominadas neurofisinas formando gránulos. Estos gránulos secretorios son transportados a lo largo de los axones de las neuronas que forman el tracto supraóptico-hipofisario para depositarse en la hipófisis y en la eminencia media. La vasopresina allí depositada es vertida a la circulación portahipofisaria, a la sistémica y también al líquido cefalorraquídeo.

Diversos estímulos son capaces de producir la secreción de la vasopresina. Un aumento de la presión osmótica del plasma libera rápidamente vasopresina. Los receptores que detectan los cambios de osmolaridad se encuentran próximos a los núcleos hipotalámicos, en las ramas de distribución de la carótida interna. La secreción de vasopresina puede también ser incrementada por estímulos no osmóticos. La reducción del volumen sanguíneo es un poderoso estímulo. Los receptores volumétricos parecen encontrarse en la pared de la aurícula izquierda y los estímulos serían conducidos al hipotálamo a través del nervio neumogástrico. La caída de la

presión arterial, a través de la estimulación de los barorreceptores y el incremento de tono simpático, estimulan la secreción de vasopresina. El dolor, el sufrimiento psíquico y físico, y ciertas drogas como la nicotina y la morfina, producen secreción de vasopresina.

La vasopresina tiene dos importantes acciones fisiológicas: disminuye la diuresis y produce elevación de la presión arterial. La acción anti-diurética es debida a que aumenta la permeabilidad de los túbulos distales y colectores al agua. El ascenso de la presión arterial resulta del aumento de la resistencia vascular consecutiva a la vasoconstricción arteriolar.

Papel fisiológico de la vasopresina

El significado fisiológico de la acción anti-diurética de la vasopresina es claro. En la deshidratación hipertónica, resultado de la pérdida primitiva de agua, los osmorreceptores son estimulados, la secreción de vasopresina aumenta y la diuresis se reduce. La ganancia de agua contribuye a restablecer la presión osmótica normal. Cuando el estímulo es la reducción de la volemia, como en el caso de una hemorragia, la secreción de vasopresina es estimulada, aun cuando la osmolaridad plasmática sea normal. La ganancia de agua, si bien contribuye a la expansión del volumen plasmático, reduciría la osmolaridad, si no existiera una retención simultánea de sal. La retención salina se logra mediante la activación del sistema renina-angiotensina-aldoesterona.

El papel fisiológico de la acción vascular de la vasopresina recibió poca atención hasta estos últimos años. Como los efectos vasculares requieren dosis de vasopresina bastante mayores que las necesarias para obtener el efecto anti-diurético, se pensó que se trataba de efectos farmacológicos. En otras palabras, que los niveles plasmáticos de vasopresina que se alcanzaban en el organismo eran demasiado bajos para producir efectos vasculares.

El desarrollo de métodos muy sensibles para la medición de la vasopresina plasmática, así como la disponibilidad de inhibidores específicos de su acción vascular, permitieron profundizar el estudio de la participación de la vasopresina en la regulación de la presión arterial

y en la hipertensión arterial. Se dispone en la actualidad de métodos radioinmunológicos de medición de la vasopresina que permiten reconocer niveles del orden de los 0,1-0,2 μ U/ml de plasma.

Los inhibidores utilizados, como el 1-diaminopencilaminà,4 valina-8-D-arginina vasopresina (d P.V.D. AVP) o el 1(β -mercapto- β - β -ciclopentametilene ácido propiónico)- 4-valina-8-D arginina vasopresina (d(CH₂)₅ VDAVP) son análogos sintéticos de la vasopresina, que bloquean su efecto vascular pero no el anti-diurético. También se ha recurrido al empleo de sueros antivásopresina con el objeto de bloquear su acción.

La recuperación de la presión arterial, inmediatamente después de una hemorragia del orden del 2% del peso corporal, depende principalmente del mecanismo de los barorreceptores arteriales y del sistema renina-angiotensina. La participación de la vasopresina ha sido investigada en perros en los que estos sistemas fueron eliminados por secciones nerviosas y nefrectomía. Pudo comprobarse que los niveles plasmáticos de vasopresina aumentan varias veces sobre los basales, 30 minutos después de la hemorragia y que los antagonistas de la vasopresina suprimen el 90% de la recuperación tensional. De esta manera la participación de la vasopresina en la recuperación de la presión arterial después de una hemorragia parece ser equivalente a la de la angiotensina y algo menor que la del sistema de los barorreceptores arteriales.

La participación de la vasopresina en el mantenimiento del tono vascular normal es más dudosa. Por una parte los niveles plasmáticos de vasopresina son muy bajos en condiciones normales y por otra los inhibidores no producen una caída de la presión arterial. Es posible, en cambio, que contribuya al mantenimiento de la presión arterial en otras formas de hipovolemia, como en la deshidratación, donde los niveles plasmáticos de vasopresina son elevados, y en la cual los inhibidores de su acción vascular producen caída de la presión.

Participación de la vasopresina en la hipertensión arterial

Recientemente se ha investigado el papel que

desempeña la vasopresina en diversos tipos de hipertensión arterial humana y experimental.

En la hipertensión espontánea de las ratas de la cepa Okamoto-Aoki, tanto la excreción urinaria como los niveles plasmáticos de vasopresina se encuentran aumentados. En la hipertensión tipo Goldblatt 2, riñónes de la rata, se han encontrado valores elevados de vasopresina plasmática.

Donde el papel de la vasopresina parece ser más importante es en la hipertensión provocada en la rata por la administración de DCA y sal. Aquí los niveles plasmáticos de vasopresina se encuentran elevados, y la administración de inmunosueros antivasopresina o de los antagonistas de su acción vascular reducen la presión arterial. Es interesante que, en las ratas que padecen de diabetes insípida hereditaria, la administración de DCA y sal es capaz de producir hipertensión.

Hemos ya mencionado que el Captopril (SQ 14225), un inhibidor de la enzima convertidora, reduce la presión arterial de las ratas hipertensas de la cepa Okamoto-Aoki. Esto ha sido empleado como argumento a favor de la participación del sistema renina-angiotensina en el mecanismo de esta hipertensión. Sin embargo recientemente se comprobó que el Captopril produce una importante reducción en la excreción urinaria de vasopresina, la que se encuentra aumentada en estas ratas. Este hallazgo permite atribuir a la vasopresina un papel en este modelo de hipertensión.

En la hipertensión humana se ha encontrado un aumento de la excreción urinaria de vasopresina en la hipertensión esencial, y un aumento considerable del contenido de vasopresina del plasma en la hipertensión de evolución maligna.

Opino que estos resultados deben ser evaluados con prudencia. Algunos investigadores han comunicado resultados negativos y será necesario esperar algún tiempo para tener un panorama más completo. Es importante tener presente que el aumento de la concentración de la vasopresina en el plasma o de su excreción por la orina puede ser el resultado de la hipertensión, más bien que su causa. Los resultados obtenidos con los agentes bloqueantes tampoco se encuentran totalmente libres de objeciones.

BIBLIOGRAFIA

No ha sido intención del autor hacer una revisión de un tema tan extenso sino dar una visión general de algunos aspectos.

Se acompañan algunas citas bibliográficas de revisiones de los puntos considerados, donde el lector interesado podrá obtener mayor información y referencias bibliográficas.

Renina-angiotensina

Genest J, Koiv E, Kuchel O: Hypertension. Physiopathology and treatment. Mc Graw-Hill Inc. New York, 1977.

Reid IA, Morris J, Ganong WF: The renin angiotensin system. *Ann Rev Physiol* 40: 377, 1978.

Vecsei E, Hackenthal E, Ganten D: The renin-angiotensin-aldosterone system. *Klin Wochenschr* 56 (Suppl 1): 5, 1978.

Ganten D, Schelling P, Vecsei P, Ganten U: Iso-renin of extrarenal origin. The tissue angiotensin systems. *Amer J Med* 60: 760, 1976.

Calicreínas-kininas

Carretero OA, Scicli AG: The renal kallikrein system in human and in experimental hypertension. *Klin Wochenschr* 56 (Suppl 1): 113, 1978.

Carretero OA, Miyazaki S, Scicli AG: Role of kinins in the acute antihypertensive effect of the converting enzyme inhibitor. Captopril. *Hypertension* 3: 18, 1981.

Schacter M: Kallikreins (kininogenases). A group of serine proteases with biorregulatory actions. *Pharmacological Reviews* 31 (1), 1980.

Regoli D, Barabé J: Pharmacology of bradykinin and related kinins. *Pharmacological Review* 32 (1), 1980.

Nustadt K, Orstavik TB, Gautvik KM, Pierce JV: Glandular kallikreins. *Gen Pharmc* 9: 1, 1978.

Vasopresina

Crofton JT, Share L, Shade RE, Lee-Kwon WJ, Manning M, Sawyer WH: The importance of vasopressin in the development and maintenance of DOC-salt hypertension in the rat. *Hypertension* 1: 31, 1979.

Mohring J, Mohring B, Petri M, Haad D: Plasma vasopressin concentration and effect of vasopressin antiserum on blood pressure in rats with two kidney Goldblatt hypertension. *Circ Res* 42: 17, 1978.

Cowley AW, Switzer SJ, Guinn MM: Evidence and quantification of the vasopressin arterial pressure control system in the dog. *Circ Res* 46: 58, 1980.

Crofton JT, Share L, Horovitz Z: The effect of SQ 14225 on systolic blood pressure and urinary excretion of vasopressin in the developing spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 1: 462, 1979.

Andrews CE, Brenner BM: Relative contribution of arginine vasopressin and angiotensin II to maintenance of systemic arterial pressure in the anesthetized water-deprived rat. *Circ Res* 48: 254, 1981.

Rabito SF, Carretero OA, Scicli AG: Evidence against the role of vasopressin in the maintenance of high blood pressure in mineralocorticoid and renovascular hypertension. *Hypertension* 3: 34, 1981.