

Renina - Angiotensina - Aldosterona - Revisión y Comentarios

Por los Dres. B. L. MARIZ y A. F. FASOLA

Una revisión histórica de la literatura con respecto a la reninangiotensina, proporciona un notable ejemplo de altibajos que se experimenta en campo de la investigación.

Han pasado 130 años desde que Bright observó que el ventrículo izquierdo estaba agrandado en aquellos pacientes que morían con riñones contraídos y especulaba que el agrandamiento cardíaco se debía a una elevación de la presión arterial. Con toda sinceridad se debe admitir que a pesar de la voluminosa investigación realizada, existen aún considerables dudas acerca de la relación entre la hipertensión y el riñón.

Existió un período de más de 30 años entre las observaciones de Tigerstedt y Bergmann (1) quienes observaron que los extractos de renina del riñón elevaban la presión arterial de un animal de experimentación y los trabajos de Goldblatt quien creó experimentalmente la hipertensión en un animal. A pesar de que los trabajos de Goldblatt fueron de gran importancia en el estudio de la hipertensión esencial, debemos admitir que nuestros conocimientos acerca de su patogenia no han avanzado mayormente.

Las primeras demostraciones de Goldblatt fueron seguidas por brillantes trabajos dentro del campo de la hipertensión experimental, realizados especialmente por investigadores argentinos.

Por una de esas coincidencias científicas más increíbles, sucedió que:

Laboratorios Lilly para la Investigación Clínica. Indianápolis, Indiana, U.S.A.

Presentado en el VIII Congreso Argentino de Cardiología en la ciudad de Córdoba del 6 al 12 de julio de 1969.

conjuntamente en Buenos Aires y en Indianápolis se demostró que un componente del plasma era necesario para reaccionar con la renina para crear la sustancia vasoconstrictora activa llamada en Buenos Aires (3) hipertensina y en Indianápolis (4) angiotensina.

Ahora sabemos que la renina, enzima proteolítica, actúa sobre una ligadura de leucina de una globulina alfa (2) del plasma, para liberar el decapeptido llamado actualmente angiotensina I. Esta sustancia se convierte, con la presencia de aniones en un potente vaso activador octopeptideo, angiotensina II. La nefrectomía bilateral causa, en una rata, un rápido incremento de la concentración de la renina; la adrenalectomía bilateral, produce una notable disminución, que puede ser normalizada mediante el uso de estrógenos. Skeggs y col. (5) estableció que la renina no necesitaría de la molécula entera de proteína para su acción, degradó el substracto de la renina de caballo con tripsina y consiguió un polipeptideo que restituyó la angiotensina cuando se trataba con la renina. Esta cadena 14 de aminoácidos fue sintetizada por el mismo grupo en 1958.

En 1954 Skeggs, Kahn y Shumway demostraron que la angiotensina no era directamente un vasoconstrictor en el riñón aislado de una rata, perfundido con una solución simple de sal; pero que la angiotensina II era activa. Helmer tuvo resultados similares con la ligadura de la aorta de un conejo.

Skeggs y su grupo (6) aislaron la angiotensina II y determinaron su estructura. Esto fue seguido de la síntesis de la angiotensina II (7,8) por Iley (5).

En 1963 (9), Davis supuso que la liberación de aldosterona se debía a un factor humoral.

Laragh (10) y Biron (11) demostraron que la angiotensina II estimulaba la liberación de aldosterona de la corteza suprarrenal.

En el Laboratorio de Lilly, en la década del 50, los trabajos del Dr. Helmer se centralizaron en el desarrollo del bio-análisis de la actividad presora de la orina y plasma. Usando el corte espiral de la ligadura de aorta de conejo, descrita primeramente por Furchgott, desarrolló el bio-análisis para las catecolaminas urinarias. Observó que esta misma preparación era sensible a la angiotensina y que con un tratamiento especial del plasma el método se podía utilizar para el análisis biológico de la actividad de la renina (12).

Con la posibilidad de este análisis se observó que tempranamente, muchos pacientes con hipertensión esencial no complicada, tenían niveles normales o bajos de renina activa en la sangre periférica.

En colaboración con el Dr. Walter Judson (13), fueron estudiados un grupo de pacientes con lesiones obstructivas de la arteria renal. Un hallazgo común fue un aumento de la actividad de la renina en la sangre venosa periférica y una concentración en la vena renal en el lado de la lesión vascular por lo menos dos veces mayor que en el drenaje de la vena del riñón contralateral. Se observó que el hallazgo de un nivel alto de renina en la vena renal era un índice de operabilidad mejor que el pielograma intravenoso, el renograma, y los estudios de excreción de sodio, etc.

BLOOD PRESSURE AND RENIN RESPONSE TO NEPHRECTOMY

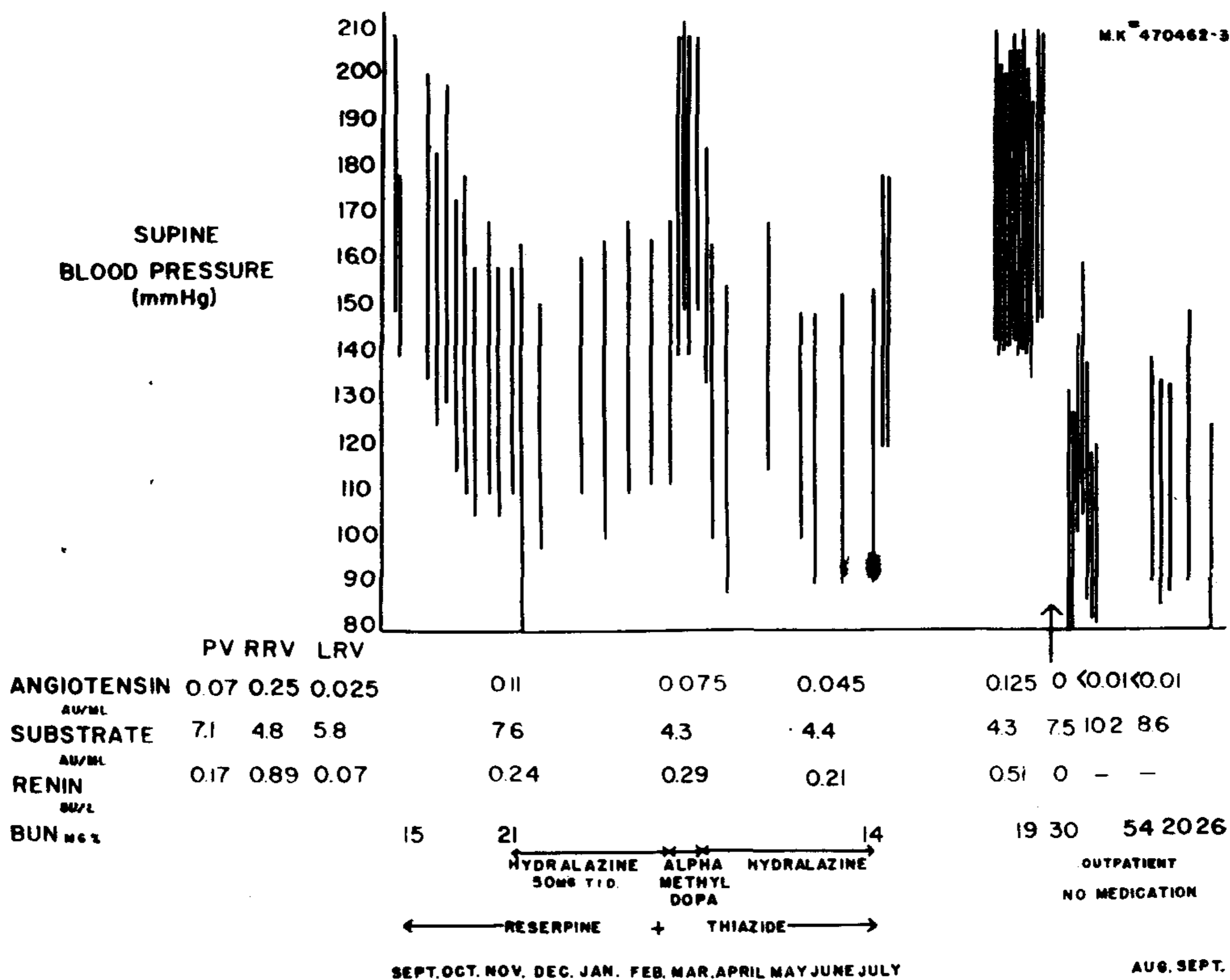


Fig. 1.— En esta niña con hipertensión severa, los valores de renina venosa periférica eran altos 0,17 unidades Goldblatt por litro (normal hasta 0,12) y la concentración en la vena renal izquierda 10 veces más alto que en la derecha. La tensión arterial respondió bien al tratamiento con Hidralazina y Reserpina y también con las Tiacidas. Después de cierta discusión, se realizó una nefrectomía derecha como se indica con la flecha. La enferma tiene una tensión arterial de 125/85 seis años después de la cirugía.

La figura I da un ejemplo de la fe depositada en este tipo de procedimiento diagnóstico. Esta chica de 14 años, tenía una mínima lesión estenótica en una pequeña rama de la arteria renal, que sin este análisis de la renina se hubiera pensado que era funcionalmente insignificante. En la base de una elevada actividad de la renina en la vena renal se realizó la nefrectomía que, aparentemente, produjo la curación. Estos métodos (determinación de la actividad de la renina y angiotensina) son de gran contribución para establecer un diagnóstico definitivo de una lesión anatómica importante.

Con el interés de los tumores de la corteza suprarrenal que producen aldosterona como una causa frecuente de la hipertensión, aumentó el interés en estudiar la actividad de la renina. Como se conocía que el 20 % de los hipertensos podrían tener hiperaldosteronismo, el hallazgo de un nivel bajo de la renina nos alertaría sobre esta posibilidad. Como hemos mencionado en la Tabla I, el estudio de los valores de la renina en 343 pacientes hipertensos no seleccionados en nuestra clínica se observó que no existía una correlación entre los valores de la renina y las cifras tensionales. Aproximadamente el 40 % de estos estudios mostraron niveles bajos de sensibilidad (menos de 0,01 unidades Goldblatt por litro).

Una mayor incidencia de niveles bajos, de renina fueron encontrados en los negros (52 %), que en los caucásicos (31 %). No se ha podido determinar si esta diferencia se debe a factores genéticos o ambientales. Esta importante experiencia con los pacientes mencionados en la cual mostraron niveles bajos de renina, demostró que no había evidencia de aumento de secreción de aldosterona. Los niveles de aldosterona son normales en la mayoría de los pacientes con hipertensión esencial. En la Tabla II se muestra que los pacientes con adenoma funcionantes autónomos de la corteza suprarrenal tienen una elevada secreción de aldosterona al igual que las hipertensiones aceleradas o las complicadas con insuficiencia cardíaca.

Distribución de los valores de renina en sujetos hipertensos

Valores de Renina Unidades Goldblatt/litro	Número de Enfermos
0 (> 0,01)	137
0,01 - 0,03	29
0,03 - 0,06	63
0,07 - 0,09	29
0,09 - 0,12	17
0,12 - 0,15	17
0,15 - 0,30	23
0,30 - 0,50	13
> 0,5	6
	343

TABLA 2

Aumento de la frecuencia de secreción de aldosterona en:

- Hiperaldosteronismo primario (niveles altos de aldosterona no disminuidos por la carga salina) (baja renina y "sin respuesta")
- Hipertensión Maligna (renina alta)
- Enfermedad oclusiva Renovascular (renina alta)
Insuficiencia cardíaca

Como no nos fue posible dosar la renina y/o aldosterona a todos los hipertensos de la clínica, tuvimos que recurrir al procedimiento de obtener orina para el análisis de potasio en todos los que tuvieron un potasio plasmático de 3,8 mEq/L o menos si el nivel plasmático de potasio está por debajo de esta cifra, la orina contiene más de 40 mEq/24 horas, entonces corregimos la deficiencia de potasio y la carga de sodio para ver si en estas condiciones la pérdida de potasio continúa. Si todavía hay evidencia de hiperaldosteronismo primario, tratamos de demostrarlo frenando el nivel de renina en condiciones de estimulación: haciendo una dieta con disminución de sodio (10 mEq/día) a más de la posición de pie. Junto con esto, para un diagnóstico definitivo se hace un intento para demostrar la elevada secreción de aldosterona en condiciones que normalmente la suprimiría —por ejemplo— mediante una sobrecarga salina.

No obstante las investigaciones realizadas sobre renina y la angiotensina tenían como propósito un mejor entendimiento de la hipertensión pri-

maria, ellas han sido una ayuda importante en el diagnóstico etiológico diferencial entre la hipertensión por enfermedad vascular renal y el hiperaldosteronismo primario.

En la clínica en la que yo estoy asociado el Dr. Alfred Fasola se ha interesado en el mecanismo fisiológico de liberación de renina. Al encontrar que muchos pacientes con hipertensión esencial no complicada tenían un nivel bajo de renina en la circulación periférica, se presumió que una elevación a nivel normal o mayor podría resultar del ejercicio. Sin embargo, en un elevado número de pacientes hipertensos, durante el ejercicio o en posición de pie (14) no aumentaba el nivel de renina en la circulación venosa periférica.

Como hemos indicado anteriormente, otros estudios no pudieron demostrar el concepto de que estos enfermos tenían tumores funcionales de la corteza suprarrenal. El Dr. Fasola obtuvo mayor cantidad de renina mediante la inclinación del cuerpo y la disminución de la presión negativa del mismo. Variando la duración y cantidad de la presión negativa, la liberación de la renina puede ser titulada con más precisión. En diez de diecisiete hijos de hipertensos, se encontró así como en sus padres, la no respuesta al aumento de la renina circulante, después de un estímulo como sería el ejercicio o la elevación de la cabeza (16).

Un área importante de investigación futura sería poder determinar la naturaleza del estímulo para la liberación de la renina.

Las observaciones de Vander Miller y otros, sobre la diuresis producida por la clorotiazida puede reducir el incremento de la secreción de la renina ocasionada por el clampeo de la arteria renal, significa que por lo menos un mecanismo de la liberación de la renina está relacionado con la composición del líquido intratubular, probablemente a nivel de la mácula densa.

Ciertamente, la teoría del "stretch receptor" del control de la secreción

derenina no explica todos los fenómenos observados. El rol del estímulo simpático no es claro aún.

Vander y sus colaboradores demostraron que ambos, el estímulo nervioso renal y la infusión de catecolaminas, proporcionan un potente estímulo para la liberación de la renina. La relación entre los niveles hormonales antidiuréticos y el sistema renina angiotensina (17), son de considerable interés actual.

BIBLIOGRAFIA

1. Tigerstedt, R., y Bergmann, P. G.: *Scand. Arch. Physiol.* 8: 223, 1898.
2. Goldblatt, H., Lynch, J., Hanzal, R. F., y Summerville, W. W.: *J. Exptl. Med.* 59: 347, 1934.
3. Braun-Menéndez, E.; Fasciolo, J. C.; Leloir, L. F., y Muñoz, J. M.: *J. Physiol., London*, 98: 283, 1940.
4. Page, I. H., y Helmer, O. M.: *J. Exptl. Med.* 71: 29, 1940.
5. Skeggs, L. T.; Kahn, J. R.; Lentz, K. E., y Shumway, N. P.: *J. Exptl. Med.* 106: 439, 1957.
6. Skeggs, L. T.; Kahn, J. R., y Shumway, N. P.: *J. Exptl. Med.* 103: 301, 1956.
7. Rittel, W. B.; Iselin, B.; Kappeler, H.; Riniker, B., y Schwyzer: *Helv. Chim. Acta.* 40: 614, 1957.
8. Schwarz, H.; Bumps, F. M., y Page, I. H.: *J. Am. Chem. Soc.* 79: 5697, 1957.
9. Davis, J. O.: *Memoirs of the Society of Endocrinology: Hormones and the Kidney*, London and New York, Academic, 1963, pag. 325.
10. Laragh, J. H.; Angers, M., Kelly, W. G., y Lieberman, S.: *J.A.M.A.* 174: 234, 1960.
11. Biron, P.; Koiw, E.; Nowaczynski, W.; Brouillet, J.,* y Genest, J.: *J. Clin. Invest.* 40: 338, 1961.
12. Helmer, O. M.: *Fed. Proc.* 14: 225, 1955.
13. Helmer, O. M., y Judson, W. E.: *Circulation Res.* 28: 1050, 1963.
14. Fasola, A. F., y Helmer, O. M.: *The Physiologist* 6: 178, 1963.
15. Martz, B. L.; Fasola, A. F.; Helmer, O. M.: *J. Lab. & Clin. Med.* 64: 884, 1964.
16. Fasola, A. F.; Martz, B. L.; Helmer, O. M.: *J. Appl. Physiol.* 25: 410, 1968.
17. Rogge, J.; Moore, W. W.; Segar, W. E.; Fasola, A. F.: *J. Appl. Physiol.* 23: 870, 1967.