

El sistema renina-angiotensina-aldosterona y su papel funcional más allá del control de la presión arterial

Hermelando Santeliz Contra,* Lorena Romano Estrada,**
Antonio González Chávez,*** Héctor Hernández y Hernández****

RESUMEN

A partir de que el reverendo Stephen Hales (1677-1761) realizó su publicación sobre la medición de presiones arteriales en animales en 1733, se inició el interés por medir este parámetro clínico en humanos y fue Samuel Von Basch, en 1883, quien ideó el primer sistema no invasivo para la medición de la presión arterial (el esfigmomanómetro), el cual fue modificado más tarde por Riva Rocci en 1896.

Esta forma de medición la complementó más tarde Korotkoff, patólogo ruso, quien introdujo la técnica de determinar la presión arterial por medio de la auscultación en 1905.

Este fabuloso logro de medir la presión sanguínea permitió relacionar las observaciones de Bright entre los años 1827 y 1836, sobre pacientes con riñones enfermos que presentaban anomalías cardiovasculares.^{1,2} Con base en estas primeras observaciones, se inició toda una cascada de estudios que trataron de determinar el papel real de la hipertensión en la salud pública; en 1913 Jeneway descubrió que ésta se asociaba a una mayor morbimortalidad relacionada principalmente con falla cardíaca, accidente cerebrovascular y uremia.^{1,3} Poco a poco se fue profundizando en la etiopatogenia de la hipertensión arterial y de los muchos mecanismos que contribuyen a su prevalencia. Uno de los más estudiados fue el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el cual inclusive en la época actual no deja de sorprendernos por las nuevas implicaciones que tiene, no sólo en la presión arterial, sino también en otras vías, tanto metabólicas como proinflamatorias. En el presente artículo tratamos de englobar las funciones básicas y las nuevas funciones observadas del sistema renina angiotensina aldosterona, enfocándonos primordialmente en la **Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA)**, angiotensina II (AGII) y los receptores de la angiotensina tipo 1, tipo 2 y tipo 4 (**AT-1, AT-2, y AT-4** respectivamente).

ABSTRACT

From that the reverend Stephen Hales (1677-1761) realize his publication on the measurement of arterial pressures in animals in 1733, was when initiate the interest to measure this clinical parameter in human beings and was Samuel Von Basch who design the first not invasive system for the measurement of the arterial pressure (the sphygmomanometer) in 1883 which was modified later by Riva Rocci in 1896. This form of measurement the complement afterwards Korotkoff, Russian pathologist, who introduced the technology (skill) of determining the arterial pressure by means of the auscultation in 1905. This fabulous achievement of measuring the blood pressure allowed to relate Bright's observations between the year 1827 and 1836, on patients with sick kidneys and that were presenting cardiovascular anomalies.^{1,2} With base in these first observations initiate the whole waterfall of studies that tried to determine the real role of the hypertension in the public health; in 1913 Jeneway discovered that this one was associated with a major morbimortality related principally to cardiac fault, cerebro-vascular accident and uremia.^{1,3} Little to little was penetrating into the etiopathogeny of the arterial hypertension and of many mechanisms that contribute to his prevalence. One of the more studied was the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) who inclusive in the current epoch does not stop surprising us for the new implications that this one has not alone in the arterial pressure, but also in other routes so much metabolic as proinflammatory. In the present article we try to include the basic functions and the new functions observed of the renin-angiotensin-aldosterone system focusing basically in the Angiotensin Converting Enzyme (ACE), Angotensin II (AGII) and the receptors of the angiotensin Type 1, type 2 and Type 4 (AT-1, AT-2, and AT-4 respectively).

* Especialista en Cardiología y Medicina Interna egresado del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos (HCSAE PEMEX). Coordinador de Cardiología Clínica y Ecocardiografía del Hospital de Especialidades «Diagnóstica», Ciudad Netzahualcóyotl, Estado de México.

** Especialista en Anestesiología y Medicina del Enfermo en Estado Crítico egresada del HCSAE PEMEX y Médico adscrito al Servicio de Terapia Intensiva de Trasplantes del Hospital General «La Raza».

*** Especialista en Medicina Interna. Hospital General de México. Presidente de la Sociedad Mexicana para la Prevención y Estudio del Síndrome Metabólico.

**** Especialista en Cardiología. Director General de la Clínica de Prevención del Riesgo Coronario.

Palabras clave: Angiotensina II, enzima convertidora de angiotensina, receptor de angiotensina tipo 1 (AT-1), receptor de angiotensina tipo 2 (AT-2), receptor de angiotensina Tipo 4 (AT-4), apoptosis.

Key words: Angiotensin II, angiotensin converting enzyme, receptor of angiotensin type 1 (AT-1), receptor of angiotensin type 2 (AT-2), receptor of angiotensin Type 4 (AT-4), apoptosis.

EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (SRAA)

El Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) es una cascada proteolítica conectada a un sistema de transducción de señales, en el que la renina escinde el decapeptido angiotensina I (AGI) del dominio N-terminal del angiotensinógeno.^{1,4} El riñón es el único sitio conocido en donde la prorrénina es convertida en renina y la única fuente de renina plasmática. El hígado es el lugar más importante de expresión del gen del angiotensinógeno, pero el RNAm del angiotensinógeno se expresa en varios lugares extrahepáticos, incluidos el cerebro, grandes arterias, el riñón, tejido adiposo y el corazón.^{1,15,16} Se ha estimado que más del 85% de la angiotensina I se forma dentro de los tejidos, más que en el plasma.^{1,17}

Hasta ahora no hay pruebas de que la síntesis local de angiotensinógeno afecte a la velocidad de formación de angiotensina I en los tejidos.⁴

Una vez obtenida la AGI a partir del angiotensinógeno por la acción de la renina, es convertida pro-

teolíticamente en angiotensina II (AGII) por la ECA, principalmente a nivel pulmonar. Sin embargo, ahora se sabe que muchos tejidos, incluidos vasos sanguíneos, riñón, corazón y cerebro son capaces también de generar en forma local AGII a través de vías no dependientes de la ECA (vías no-ECA) como la vía de la quimasa, carboxipeptidasa, catepsina G, (teniendo como sustrato la angiotensina I) y a través de la vía de catepsina, tonina y activador del plasminógeno (teniendo como sustrato el angiotensinógeno).⁶⁴ La AGII actúa a través de por lo menos dos clases de receptores, los receptores AT-1 y AT-2 (Figura 1). La AGII no distingue los receptores AT-1 y AT-2, se une al receptor AT-2 con afinidad similar a la del receptor AT-1,¹ y la acción funcional dependerá por lo tanto de qué receptor se encuentre con más expresión en el organismo.

La mayoría de los efectos fisiológicos de la AGII son mediados a través de los receptores AT-1. Los receptores AT-2 se expresan principalmente durante el periodo fetal y se asocian con la diferenciación y regeneración celular.^{1,27}

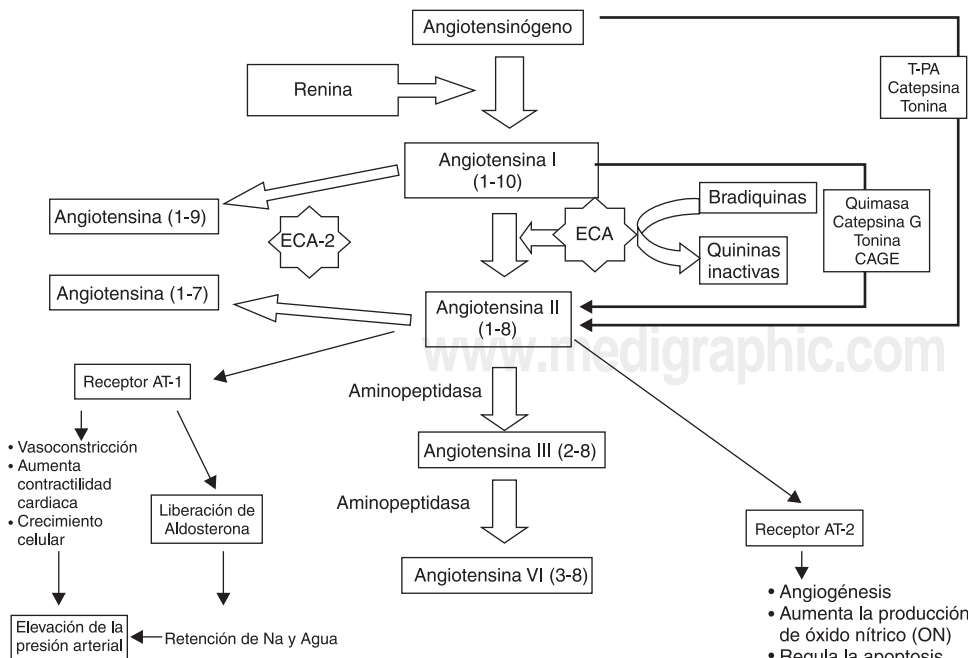


Figura 1. Fases del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (ECA)

La ECA es estructuralmente una metalopeptidasa de zinc y funcionalmente una ectoenzima unida a membrana que representa el paso enzimático final en la producción de AGII a partir de AGI.^{1,5,6} Existen 3 isoformas principales de la ECA: 1). ECA somática, 2). ECA testicular o germinal y 3). ECA plasmática o soluble.

1. **ECA somática:** es una glucoproteína de 170 KDa que se encuentra en varios tejidos (vasos sanguíneos, riñones, corazón y cerebro principalmente). Es una ectoenzima bilobulada unida a la membrana celular y que tiene una región hemodimérica extracelular, la cual a su vez tiene 2 dominios homólogos con un sitio catalítico activo cada uno (Sitio activo N-terminal y sitio activo C terminal), un dominio de anclaje transmembrana y una cola corta de carboxilo intracelular.^{1,7,8} El sitio C terminal es el responsable del 75% de la actividad de la ECA y el principal responsable de la conversión de la AGI a AGII (Figura 2).
2. **ECA testicular o germinal:** es una glucoproteína de 90 KDa que se encuentra exclusivamente en las células germinales de los testículos, se diferencia a la ECA somática en que sólo tiene un amino terminal en la región extracelular y por lo tanto tiene un sitio catalíticamente activo.^{1,9} (Figura 3).
3. **ECA plasmática o soluble:** se piensa que ésta deriva de la segmentación proteolítica de la región C-terminal de la ECA somática desde la membrana celular y carece del dominio transmembrana en la porción intracelular; por lo tanto, la ECA soluble corresponde a la región extracelular de la ECA somática y contiene 2 sitios activos^{1,10,11} (Figura 4).

La ECA somática es la enzima principal para la producción de angiotensina II.^{1,12} La ECA inactiva la bradisinina mediante la liberación del dipéptido Phe-Arg del extremo terminal del péptido. Y también tiene la capacidad de escindir di y tripéptidos de la región C-terminal de sustancias como la sustancia P, encefalinas, neurotensina, colecistocinina, bombesina y hormona liberadora de hormona luteinizante.^{1,6,13,14} La actividad de la ECA tiene un pH óptimo de 7 a 8 y cae rápidamente con la disminución del PH.

En un estudio reciente con ratones transgénicos en los cuales se bloqueó la expresión de la ECA a nivel endotelial, se observó que las presiones arteriales de estos ratones se encontraban más bajas que el promedio, esta diferencia no fue significativa, mostrando con esto que la ECA es importante, pero

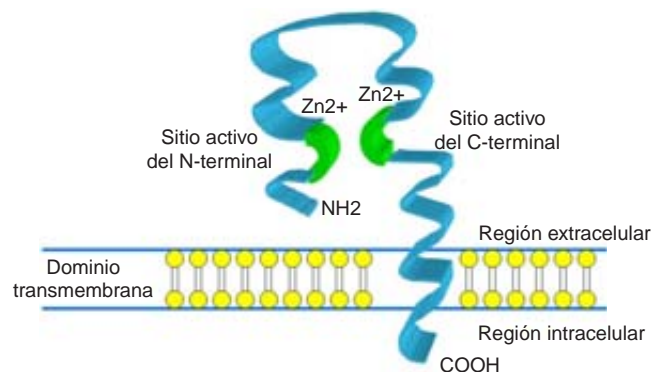


Figura 2. ECA somática.

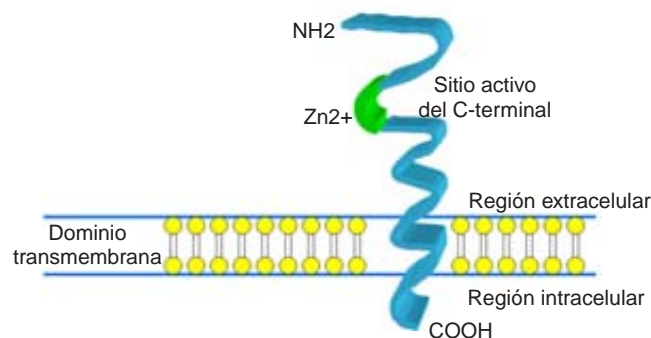


Figura 3. ECA testicular.

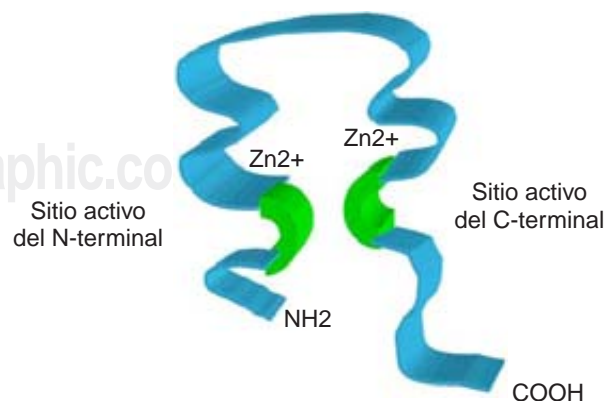


Figura 4. ECA soluble. (Plasmática)

no esencial para la regulación de la presión arterial.^{27,59}

Recientemente, un homólogo de la ECA denominado ECA-relacionada a carboxipeptidasa (ECA-2) ha sido definido.^{27,60} Esta es una metaloproteasa de zinc expresada predominantemente en el endotelio, corazón, riñón y testículo. La ECA-2 es la responsable de convertir a la AGI y a la AGII en angiotensina 1-9 y angiotensina 1-7 respectivamente (*Figura 1*). La angiotensina 1-7 ha mostrado ser un potente vasodilatador, además de que potencializa la acción de las bradicininas relacionadas a las prostaglandinas: potencia el efecto del óxido nítrico (ON), del factor hiperpolarizante derivado del endotelio; además tiene un efecto antitrófico y disminuye la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), lo que le confiere propiedades antiinflamatorias, fibrinolíticas y regulador de la remodelación vascular.^{27,61}

RECEPTOR DE ANGIOTENSINA TIPO 1

El receptor AT-1 de la angiotensina pertenece a la superfamilia de las siete proteínas G de recubrimiento transmembrana.^{1,18,19} Tiene una masa molecular de 41 KDa y es codificado por un gen en el cromosoma 3. Se localiza primariamente en las suprarrenales, el músculo liso vascular, el riñón y en el corazón. En el cerebro se localiza en áreas específicas implicadas con la acción de la AGII, la liberación de vasopresina y el control neurogénico de la presión arterial^{1,20,21} como son las regiones circunventriculares, el hipotálamo, el núcleo supraquiasmático y el núcleo del conducto solitario.¹

La estimulación del receptor AT-1 produce la activación de la fosfolipasa C y la movilización de calcio en cuestión de segundos (aumenta el calcio intracelular fomentando la contracción muscular), induce la activación de proteincinasa C y cinasa MAP en cuestión de minutos y además produce la estimulación de la transcripción génica y la actividad de la oxidasa de NADH/NADPH con lo cual se encamina la formación de ion superóxido y peróxido de hidrógeno en cuestión de horas.

En estudios recientes se ha demostrado que existen varias vías a través de las cuales los AT-1 y AT-2 modulan la función de la célula endotelial (CE).^{27,29} Una vez estimulado el receptor AT-1 por la AGII, inicia una secuencia de transcripciones que conllevan a una serie de efectos sistémicos, actuando de dos formas: 1). como hormona circulante: produciendo vasoconstricción, estimulación de

la síntesis de aldosterona y vasopresina y por otro lado, 2). un efecto local (autocrino y paracrino): estimulando la proliferación celular de miocitos y de músculo liso vascular, formación de colágeno e induciendo la apoptosis celular al inhibir la regulación transcripcional de la proteína antiapoptósica Bcl-2 (esto ha sido estudiado más en célula endotelial y músculo liso vascular) y probablemente también fomentando la expresión de la proteína proapoptósica Bax.²⁷ La inducción de la apoptosis se ve reforzada por otras vías, por ejemplo: la estimulación del receptor AT-1 aumenta la regulación de la proteína cinasa mitógeno activada (MAPK) ocasionando una inactivación extracelular de las señales reguladoras, disminuyendo de esta forma la transcripción de la Bcl-2. La elevación de la síntesis de radicales libres por la estimulación de la oxidasa de NADH/NADPH también ocasiona una inhibición de la proteína Bcl-2.^{27,30,63} En forma indirecta la AGI puede producir apoptosis de la célula endotelial al inducir la activación del receptor tipo 1 de lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LOX-1) con lo cual se estimula a su vez la síntesis de radicales libres, además de una mayor regulación de la MAPK y de la síntesis del Factor Nuclear KB (NF-KB).^{27,31}

El AT-1 altera directamente a la enzima sintetasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) con lo que disminuye la síntesis de óxido nítrico.

La activación de los AT-1 no sólo promueve la apoptosis de la célula endotelial, también inhibe la apoptosis por activación de la proteína P13-cinasa, la cual estimula la expresión de una proteína anti-apoptoica. Esto nos indica que la angiotensina tiene un efecto regulador tanto en la apoptosis como en la regeneración de células endoteliales y vasos sanguíneos (angiogénesis), pero requiere de más estudio.^{27,33}

El AT-1 también aumenta la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) al aumentar la transcripción del RNAm del PAI-1. El PAI-1 es el mayor inhibidor fisiológico del activador del plasminógeno tisular y del activador del plasminógeno tipo urocinasa y por lo tanto juega un papel clave en la trombosis inhibiendo al sistema fibrinolítico.^{27,34-36}

Otra función observada del AT-1 es la inducción y activación de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y ésta a su vez cataliza la formación de prostaglandinas y de tromboxano A-2 (*Figura 5*). En situaciones de hipoxia tisular la estimulación del AT-1 induce además la activación del factor-1 inducido por hipoxia, el

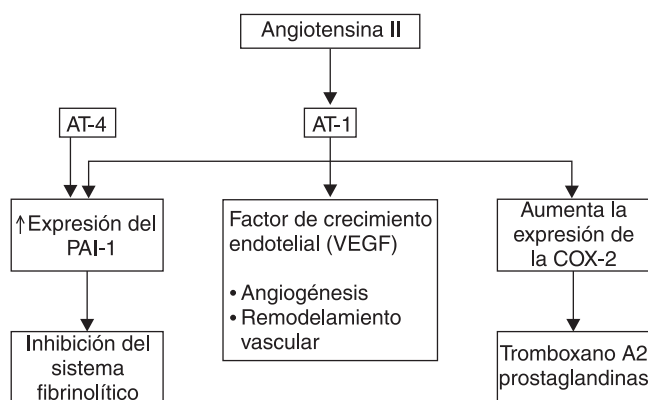


Figura 5. Efecto de los receptores de la angiotensina tipo 1 (AT-1) y tipo 4 (AT-4) en la remodelación vascular, la respuesta inflamatoria y fibrinolítica.

cual aumenta la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) fomentando así la angiogénesis y la remodelación vascular. Estos efectos brindan al AT-1 un papel inflamatorio, remodelador y patológico importante al promover la acumulación de células inflamatorias y edema en los eventos agudos como el accidente vascular cerebral (AVC) y cardiopatía isquémica.^{27,38-40}

Algo muy llamativo con respecto al bloqueo de los AT-1 con medicamentos antagonistas de los receptores de la angiotensina tipo II (ARA II), es la activación de los PPAR gamma («peroxisome proliferator-activated receptor» o receptor activado por proliferadores peroxisomales). El efecto agonista que logran los ARAII es similar al observado con las proglitazonas; al aumentar la expresión PPAR gamma se aumentan los GLUT-4 que son transportadores de glucosa, mejorando el transporte de ésta al interior de la célula y disminuyendo la resistencia a la insulina.²⁷

Cuadro I. Efectos de estimulación de los receptores de AG II.

Sitio	AT 1	AT 2
Arterias	<ul style="list-style-type: none"> • Vasoconstricción • Hipertrofia • Induce apoptosis • ↑ Expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) fomentando la angiogénesis y remodelación vascular • (efecto inflamatorio vascular y endotelial) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatación • Promueve la apoptosis del músculo liso vascular • Fomenta en forma indirecta la producción de ON por estimulación de la ENOs • Bloquea la acción de radicales libres • Disminuye la expresión de los AT1
Corazón	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Contractilidad • ↑ Hipertrofia (prolif. de miocitos y colágena) • Induce apoptosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Antihipertrofia • Disminuye la apoptosis de miocitos • Disminuye la expresión de los AT1
S.N.	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Act. simpática • ↑ H. antiidiurética (Sed) 	<ul style="list-style-type: none"> • Neuroprotección (apertura de los canales rectificadores retrasados de K y cierre de los canales de Ca) • Reparación nerviosa • Promueve la diferenciación celular
Endotelio	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Síntesis de radicales libres • Induce apoptosis • Disminuye síntesis de ON • ↑ La expresión del PAI-1(efecto procoagulante) • Activa a la Cox-2 • ↑ Expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) fomentando la angiogénesis y remodelación vascular 	<ul style="list-style-type: none"> • Fomenta en forma indirecta la producción de ON por estimulación de la ENOs • Regula la apoptosis • Bloquea la acción de radicales libres • Antiaterogénico • Promueve la diferenciación celular • Antiproliferativo • Reparación de tejido • Disminuye la expresión de los AT1
Riñón	<ul style="list-style-type: none"> • Retención Na • Inhibición renina 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatación aferente
Suprarrenales	<ul style="list-style-type: none"> • Libera catecolaminas • Libera aldosterona 	
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • Libera Ca⁺⁺ 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe la proliferación y crecimiento celular, regula la apoptosis, libera estrógenos y bradicinina

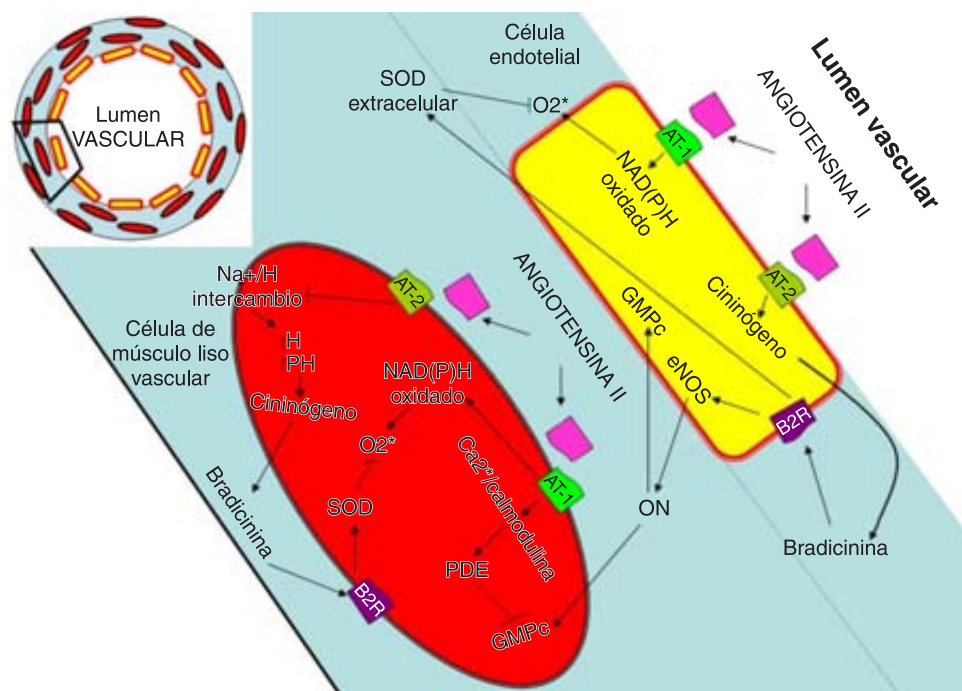


Figura 6. Mecanismos celulares desencadenados con la activación de los diferentes tipos de receptores de la angiotensina en la célula endotelial y la célula de músculo liso vascular. Receptor de angiotensina Tipo1 (AT-1) y tipo 2 (AT-2), receptor de bradicinina tipo 2 (B2R), superóxido dismutasa (SOD), ion superóxido (O_2^*).

RECEPTOR DE ANGIOTENSINA TIPO 2

El AT-2 al igual que el AT-1 tiene una masa molecular de 41 kDa. El gen del AT-2 ha sido mapeado en el cromosoma X y se compone de 3 exones y la secuencia codificadora se encuentra en el tercer exón.^{1,22} A diferencia del AT-1, distribuido en una amplia variedad de tejidos, el AT-2 se encuentra expresado primordialmente en tejidos fetales, por lo que tiene una distribución amplia en el feto y ésta disminuye con la edad (patrón transitorio de expresión), permaneciendo expresado en el adulto en tejidos como la aorta y arterias coronarias y con una densidad mucho menor en la médula suprarrenal, cerebro y tejidos reproductores.^{1,21,27,41,42} Se ha observado que el AT-2 se expresa o aumenta su regulación después de una lesión vascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, cardiomiopatía dilatada, cicatrización de heridas y lesión de nervios periféricos reflejando de este modo que su mayor expresión es resultado muy probable de una reactivación genética de tipo fetal.^{1,23,24} La activación del AT2 estimula mecanismos intracelulares involucrados con las fosfatasa de tirosina, serina e inactivación de la cinasa MAPk. Con su activación también regula la apoptosis (en el músculo liso vascular la promueve y en los cardiomiocitos la disminuye), fomenta la apertura de los canales rectificadores

retrasados de K y cierre de los canales de Ca de tipo T en las neuronas, tiene que ver también con diferenciación neuronal y modulación de proteínas de matriz y estructurales en las células endoteliales y neuronales.^{1,25,26}

El receptor AT-2 compensa el efecto del AT-1 desempeñando una función importante en el desarrollo, diferenciación celular y la reparación de tejidos. Mientras que la AGII fomenta la fosforilación de varias proteínas mediante el receptor AT-1, la desfosforilación ocurre por el receptor AT2. Los efectos más visibles de la estimulación del receptor AT-2 son vasodilatación, antiproliferación (al disminuir la migración de células endoteliales) y modulación en la formación de matrices.¹

Al estimularse el AT-2 en el músculo liso vascular (MLV) o en la célula endotelial (CE) bloquea el intercambio de sodio por hidrogeniones ($Na-H$) en la pared celular, resultando en una elevación de iones H^+ en el interior de la célula ($\uparrow PH$), lo cual activa los cininógenos, con el consiguiente aumento de la síntesis de bradicininas; posteriormente las bradicininas se unen al receptor B2R (tanto en la CE como en la célula del MLV) estimulando la actividad de la eNOS incrementando la concentración de óxido nítrico (ON). De esta forma se fomenta la relajación vascular al estimular a la guanocin monofosfato cíclico (GMPc)²⁷ (Figura 6).

Por otro lado, cuando se estimula el B2R también aumenta la expresión extracelular e intracelular de la superóxido dismutasa (SOD) lo cual disminuye y bloquea la formación de moléculas superóxido (radicales libres);⁴¹⁻⁴⁴ también se observa un aumento de la biodisponibilidad de ON, lo cual contribuye a disminuir la expresión del RNAm del AT-1, reduciendo así la disponibilidad de estos receptores en el organismo para su unión con la AII.⁴⁵⁻⁴⁹ Este mecanismo otorga una protección a los tejidos ante la isquemia.⁵⁰⁻⁵³ La disminución de la expresión de los receptores AT-1 también se observa con el uso de los ARA II y esto explica por qué este tipo de medicamentos antihipertensivos no presentan un efecto de rebote importante cuando se suspenden, en comparación con otros antihipertensivos, ya que al inhibir la expresión de los receptores AT-1 éstos disminuyen en el organismo (y su recuperación en caso de suspender el fármaco es paulatina); por lo tanto, al suspender el ARA II, la angiotensina II se seguirá uniendo a los receptores AT-2 que se encuentran con mayor expresión.

RECEPTOR DE ANGIOTENSINA TIPO 4

La angiotensina IV es un importante péptido de degradación de la angiotensina; ésta se une al receptor AT-4, el cual se expresa principalmente en la célula endotelial. El aumento de estos receptores se observó inicialmente en el proceso de reendotelización, posterior a un daño vascular infligido con un balón.^{27,56} La estimulación de este receptor condiciona un incremento en la expresión del PAI-1. La angiotensina IV, además, funciona como un mediador de relajación vascular pulmonar y cerebral vía ON e interviene en la proliferación de células endoteliales en la microvasculatura pulmonar.^{27,35,37,57} También se ha sugerido que la angiotensina VI a través del receptor AT-4 funciona como una sustancia proinflamatoria, ya que activa al NF-KB.^{27,58}

CONCLUSIONES

Por lo que hemos visto y repasado, nos damos cuenta de que el SRAA tiene varias implicaciones en vías inflamatorias, apopticas, proliferativas, regenerativas de matriz celular y metabólicas. Esto nos obliga a realizar una reflexión sobre las nuevas indicaciones de los medicamentos que actúan en este sistema, como los IECAS y los ARAII, tratando de obtener los mayores beneficios posibles que éstos otorgan más allá del control de las cifras tensionales. Los ARAII

son una buena alternativa terapéutica para pacientes con factores de riesgo que impliquen por sí solos alteraciones metabólicas e inflamatorias como son los pacientes con síndrome metabólico, pacientes diabéticos y pacientes diabéticos con síndrome metabólico agregado.

Esta propiedad de los ARAII se ha confirmado en estudios clínicos como el LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) en el cual se observó una reducción significativa del 25% ($p < 0.001$) en el riesgo de padecer diabetes de nueva aparición en los pacientes tratados con losartan.^{64,65}

Al terminar este estudio se observó una disminución del 13% en el riesgo relativo de las variables estudiadas (muerte de causa cardiovascular, IAM e ICTUS) en los Tx con losartan (esta reducción fue debida a una $<$ significativa (25%) de la incidencia de ICTUS).

Estos resultados tomaron mayor importancia con los hallazgos del subestudio LIFE en el cual se aislaron todos los pacientes diabéticos (1,195 pacientes diabéticos) del estudio LIFE y se observó que las ventajas con losartan fueron aún mayores que en el estudio previo en todas las variables, con una reducción del riesgo relativo del 24% y reducción de un 37% en muerte cardiovascular.

En el estudio SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) también se observó una disminución significativa (28%) del riesgo de ICTUS ($P = 0.04$) en los tratados con ARAII (Candesartan).^{64,66}

Estos estudios tienen, como resultado en común, una reducción en la incidencia de ICTUS, reafirmando con esto que los ARA II muestran un gran potencial en las regulaciones de los procesos proinflamatorios endoteliales, no sólo por bloquear los AT-1, sino también porque disminuyen la expresión génica de éstos, fomentando en forma secundaria la mayor expresión de los AT-2, junto con sus efectos benéficos; y también puso de manifiesto que estos resultados van más allá del puro control de la presión arterial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oparil S, Weber AM. *Hipertensión «El Riñón, de Brenner y Rector»*. Ed: McGraw-Hill Interamericana año 2004: 1-4, 77-94.
2. Ruskin A. *Classics in arterial hypertension*. Springfield, IL Charles C Thomas, 1956: 164-274.
3. Janeway TC. A clinical study of hypertensive cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 1913; 12: 755.
4. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF et al. Studies on experimental Hypertension. I: The production of persistent ele-

- vation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 1934; 59: 347-379.
5. Johnston CI. Biochemistry and pharmacology of the renin-angiotensin system. *Drugs* 1990; 39: 21-31.
 6. Skidgel RA, Erdos EG. Biochemistry of angiotensin I-converting enzyme. In: Nicholls MG, Robertson JS (eds). *The renin-angiotensin system*. London, Gower Medical, 1993: 10.1-10.10.
 7. Perich RB, Jackson B, Rogerson FM et al. Two binding sites on angiotensin converting enzyme: evidence from radioligand binding studies. *Molecular Pharmacol* 1992; 42: 286-293.
 8. Wei L, Alhenc-Gelas F, Corvol P, Clauser E. The two homologous domains of human angiotensin I-converting enzyme are both catalytically active. *J Biol Chem* 1991; 266: 9002-9008.
 9. Kumar RS, Kusari J, Roy S et al. Structure of testicular angiotensin-converting enzyme: A segmental isozyme. *J Biol Chem* 1989; 264: 16754-16758.
 10. Wei L, Alhenc-Gelas F, Soubrier F et al. Expression and characterization of recombinant human angiotensin I-converting enzyme: evidence for a C-terminal transmembrane anchor and for a proteolytic processing of the secreted recombinant and plasma enzymes. *J Biol Chem* 1991; 266: 5540-5546.
 11. Beldent V, Michaud A, Wei L et al. Proteolytic release of human angiotensin-converting enzyme. Localization of the cleavage site. *J Biol Chem* 1993; 268: 26428-26434.
 12. Esther CR, Marino EM, Howard TE et al. The Critical role of tissue angiotensin-converting enzyme as revealed by gene targeting in mice. *J Clin Invest* 1997; 99: 2375-2385.
 13. Erdos EG. Angiotensin I-converting enzyme and the changes in our concepts through the years. Lewis K. Dahl memorial lecture. *Hypertension* 1990; 16: 363-370.
 14. Skidgel RA, Erdos EG. The broad substrate specificity of human angiotensin I-converting enzyme. *Clin Exper Hyperten* 1987; A9: 243-259.
 15. Isaac RE, Schoofs L, Williams TA et al. A novel peptide-processing activity of insect peptidyl-dipeptidase A (angiotensin I-converting enzyme): The hydrolysis of lysyl-arginine and arginyl-arginine from the C-terminus of an insect prohormone peptide. *Biochem J* 1998; 330: 61-65.
 16. Isaac RE, Schoofs L, Williams TA et al. Toward a role for angiotensin-converting enzyme in insects. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 839: 288-292.
 17. Yamada H, Fabris B, Allen AM et al. Localization of angiotensin-converting enzyme in the rat heart. *Circ Res* 1991; 68: 651-665.
 18. Ji H, Sandberg K, Catt KJ. Novel angiotensin II antagonists distinguish amphibian from mammalian angiotensin II receptors expressed in xenopus laevis oocytes. *Mol Pharmacol* 1991; 39: 120-123.
 19. Sanberg K. Structural analysis and regulation of angiotensin II receptors. *Trends Endocrinol Metab* 1994; 5: 28-35.
 20. Steckelings U, Lebrum C, Qadri F et al. Role of brain angiotensin in cardiovascular regulation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19(Suppl 6): S72-S79.
 21. de Gasparo M, Bottari S, Levens NR. Characteristics of angiotensin II receptors and their role in cell and organ physiology. In: Laragh JH, Brenner BM (eds). *Hypertension: Physiology, diagnosis, and management*. New York, Raven, 1994: 1695-1720.
 22. Ichiki T, Herold CL, Kambayashi Y et al. Cloning of the cDNA and the genomic DNA of the mouse angiotensin II type 2 receptor. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1189: 247-250.
 23. Dzau VJ, Horiuchi M. Differential expression of angiotensin receptor subtypes in the myocardium: A hypothesis. *Eur Heart J* 1996; 17: 978-980.
 24. Gallinat S, Yu MH, Zhu YZ et al. Upregulation of angiotensin receptors after myocardial infarction and sciatic nerve transection: A common expression pattern. (Abstract) *Hypertension* 1997; 30: 999.
 25. Kang J, Posner P, Summers C. Angiotensin II type 2 receptor stimulation of neuronal K⁺ currents involves an inhibitory GTP binding protein. *Am J Physiol Cell Physiol* 1994; 36: C1389-C1397.
 26. Unger T, Chung O, Csikos T et al. Angiotensin receptors. *J Hypertens* 1996; 14: S95-S103.
 27. Watanabe T, Barker TA, Berk BC. Angiotensin II and the endothelium diverse signals and effects. *Hypertension* 2005; 45: 163-169.
 28. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators [comment]. [erratum appears in 2000 May 4; 342(18): 1376]. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
 29. Berk BC. Angiotensin type 2 receptor (AT2R): a challenging twin. *Science STKE* 2003; 2003: PE16.
 30. Dimmeler S, Rippmann V, Weiland U, Haendeler J, Zeiher AM. Angiotensin II induces apoptosis of human endothelial cells. Protective effect of nitric oxide. *Circ Res* 1997; 81: 970-976.
 31. Li DY, Zhang YC, Philips MI, Sawamura T, Mehta JL. Upregulation of endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein (LOX-1) in cultured human coronary artery endothelial cells by angiotensin II type 1 receptor activation. *Circ Res* 1999; 84: 1043-1049.
 32. Marrero MB, Venema VJ, Ju H, He H, Liang H, Caldwell RB, Venema RC. Endothelial nitric oxide synthase interactions with G-protein-coupled receptors. *Biochem J* 1999; 343(Pt 2): 335-340.
 33. Ohashi H, Takagi H, Oh H, Suzuma K, Suzuma I, Miyamoto N, Uemura A, Watanabe D, Murakami T, Sugaya T, Fukamizu A, Honda Y. Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt regulates angiotensin II-induced inhibition of apoptosis in microvascular endothelial cells by governing survivin expression and suppression of caspase-3 activity. *Circ Res* 2004; 94: 785-793.
 34. Ridker PM, Gaboury CL, Conlin PR, Seely EW, Williams GH, Vaughan DE. Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. Evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function. *Circulation* 1993; 87: 1969-1973.
 35. Kerins DM, Hao Q, Vaughan DE. Angiotensin induction of PAI-1 expression in endothelial cells is mediated by the hexapeptide angiotensin IV. *J Clin Invest* 1995; 96: 2515-2520.
 36. Nishimura H, Tsuji H, Masuda H, Nakagawa K, Nakahara Y, Kitamura H, Kasahara T, Sugano T, Yoshizumi M, Sawada S, Nakagawa M. Angiotensin II increases plasminogen activator inhibitor-1 and tissue factor mRNA expression without changing that of tissue type plasminogen activator or tissue factor pathway inhibitor in cultured rat aortic endothelial cells. *Thromb Haemost* 1997; 77: 1189-1195.
 37. Mehta JL, 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: 789-794.
 38. Kramer C, Sunkomat J, Witte J, Luchtefeld M, Walden M, Schmidt B, Boger RH, Forssmann WG, Drexler H, Schief-

- fer B. Angiotensin II receptor independent antiinflammatory and antiaggregatory properties of losartan: role of the active metabolite EXP3179. *Circ Res* 2002; 90: 770-776.
39. Tamarat R, Silvestre JS, Durie M, Levy BI. Angiotensin II angiogenic effect *in vivo* involves vascular endothelial growth factor- and inflammation-related pathways. *Lab Invest* 2002; 82: 747-756.
 40. Page EL, Robitaille GA, Pouyssegur J, Richard DE. Induction of hypoxia-inducible factor-1alpha by transcriptional and translational mechanisms. *J Biol Chem* 2002; 277: 48403-48409.
 41. Aguilera G, Kapur S, Feuillan P, Sunar-Akbasak B, Bathia AJ. Developmental changes in angiotensin II receptor subtypes and AT1 receptor mRNA in rat kidney. *Kidney Int* 1994; 46: 973-979.
 42. Batenburg WW, Garrelds IM, Bernasconi CC, Juillerat-Jeanneret L, Van Kats JP, Saxena PR, Danser AH. Angiotensin II type 2 receptor-mediated vasodilation in human coronary microarteries. *Circulation* 2004.
 43. Ichiki T, Labosky PA, Shiota C, Okuyama S, Imagawa Y, Fogo A, Niimura F, Ichikawa I, Hogan BL, Inagami T. Effects on blood pressure and exploratory behaviour of mice lacking angiotensin II type-2 receptor. *Nature* 1995; 377: 748-750.
 44. Ohkubo N, Matsubara H, Nozawa Y, Mori Y, Murasawa S, Kijima K, Maruyama K, Masaki H, Tsutsumi Y, Shibasaki Y, Iwasaka T, Inada M. 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: 3954-3962.
 45. Wharton J, Morgan K, Rutherford RA, Catravas JD, Chester A, Whitehead BF, De Leval MR, Yacoub MH, Polak JM. Differential distribution of angiotensin AT2 receptors in the normal and failing human heart. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 284: 323-336.
 46. Iwai M, Liu HW, Chen R, Ide A, Okamoto S, Hata R, Sakanaka M, Shiuchi T, Horiuchi M. Possible inhibition of focal cerebral ischemia by angiotensin II type 2 receptor stimulation. *Circulation* 2004; 110: 843-848.
 47. Tsutsumi Y, Matsubara H, Masaki H, Kurihara H, Murasawa S, Takai S, Miyazaki M, Nozawa Y, Ozono R, Nakagawa K, Miwa T, Kawada N, Mori Y, Shibasaki Y, Tanaka Y, Fujiyama S, Koyama Y, Fujiyama A, Takahashi H, Iwasaka T. Angiotensin II type 2 receptor overexpression activates the vascular kinin system and causes vasodilation. *J Clin Invest* 1999; 104: 925-935.
 48. Yan C, Kim D, Aizawa T, Berk BC. Functional interplay between angiotensin II and nitric oxide: cyclic GMP as a key mediator. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 26-36.
 49. Ichiki T, Usui M, Kato M, Funakoshi Y, Ito K, Egashira K, Takeshita A. Downregulation of angiotensin II type 1 receptor gene transcription by nitric oxide. *Hypertension* 1998; 31: 342-348.
 50. Kim D, Rybalkin SD, Pi X, Wang Y, Zhang C, Munzel T, Beavo JA, Berk BC, Yan C. Upregulation of phosphodiesterase 1A1 expression is associated with the development of nitrate tolerance. *Circulation* 2001; 104: 2338-2343.
 51. Molina CR, Andresen JW, Rapoport RM, Waldman S, Murad F. Effect of *in vivo* nitroglycerin therapy on endothelium-dependent and independent vascular relaxation and cyclic GMP accumulation in rat aorta. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1987; 10: 371-378.
 52. Gendron L, Oligny JF, Payet MD, Gallo-Payet N. Cyclic AMP independent involvement of Rap1/B-Raf in the angiotensin II AT2 receptor signaling pathway in NG108-15 cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 2.
 53. Feng YH, Sun Y, Douglas JG. Gbeta gamma -independent constitutive association of Galpha s with SHP-1 and angiotensin II receptor AT2 is essential in AT2-mediated ITIM- independent activation of SHP-1. *Proc Natl Acad Sci S A* 2002; 99: 12049-12054.
 54. AbdAlla S, Lothar H, Abd El Tawaab A, Qwitterer U. The angiotensin II AT2 receptor is an AT1 receptor antagonist. *J Biol Chem* 2001; 15: 15.
 55. Walther T, Menrad A, Orzechowski HD, Siemeister G, Paul M, Schirner M. Differential regulation of *in vivo* angiogenesis by angiotensin II receptors. *FASEB J* 2003; 17: 2061-2067.
 56. Moeller I, Clune EF, Fennessy PA, Bingley JA, Albiston AL, Mendelsohn FA, Chai SY. Up regulation of AT4 receptor levels in carotid arteries following balloon injury. *Regul Pept* 1999; 83: 25-30.
 57. Li YD, Block ER, Patel JM. Activation of multiple signaling modules is critical in angiotensin IV-induced lung endothelial cell proliferation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283: L707-L716.
 58. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Esteban V, Suzuki Y, Mezzano S, Plaza JJ, Egidio J. Role of the renin-angiotensin system in vascular diseases: expanding the field. *Hypertension* 2001; 38: 1382-1387.
 59. Cole JM, Khokhlova N, Sutliff RL, Adams JW, Disher KM, Zhao H, Capecchi MR, Corvol P, Bernstein KE. Mice lacking endothelial ACE: normal blood pressure with elevated angiotensin II. *Hypertension* 2003; 41: 313-321.
 60. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, Donovan M, Woolf B, Robison K, Jeyaseelan R, Breitbart RE, Acton S. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res*. 2000;87:E1-E9.
 61. Ferrario CM. Contribution of angiotensin-(1-7) to cardiovascular physiology and pathology. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 129-134.
 62. Li P, Fukuhara M, Diz DI, Ferrario CM, Brosnihan KB. Novel angiotensin II AT(1) receptor antagonist irbesartan prevents thromboxane A(2)- induced vasoconstriction in canine coronary arteries and human platelet aggregation. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 238-246.
 63. Watanabe T, Berk B. Losartan stimulates phosphorylation of Akt and endothelial nitric oxide synthase in endothelial cells independently of angiotensin type 1 receptor blockade. *Circulation* 2004; 110: 1124 (Abstract).
 64. Barrios V, Tomas JP, Ruilope LM. Avances en el tratamiento de la hipertensión arterial con antagonistas de los receptores de la angiotensina. *Rev Costarric Cardiol* v.4 n.3 Dic.2002.
 65. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S et al. For the LIFE Study Group. Lowering of blood pressure and predictors of response in patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Am J Hypertens* 2000; 13: 899-906.
 66. Hansson L, Lithell H, Skoog L, Baro F et al. Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): baseline characteristics. *Blood Press* 2000; 9: 146-151.

Dirección para correspondencia:

Dr. Antonio González Chávez
 Unidad de Medicina Interna
 del Hospital General de México.
 Dr. Balmis Núm. 148,
 Col. Doctores, C.P. 06700