

Sección: Revisión de Temas

**Sistema renina angiotensina. Consideraciones fisiológicas y fisiopatológicas**

Juan Carlos Mora Payán, M.D.<sup>1</sup>, Mariela Pantoja, M.Sc.<sup>2</sup>,  
Juan Francisco Maya M.D., M.Sc.<sup>3</sup>

**RESUMEN**

El sistema renina angiotensina funciona como un regulador importante de la homeostasis cardiovascular. Cuando se descubrió se consideró como un sistema endocrino circulante. Hoy se sabe que muchos de sus constituyentes son sintetizados en varios tejidos, ejerciendo papeles tan diferentes en ellos, que se han clasificado en sistemas circulante y tisular. Los principales órganos en los cuales está localizado son: corazón, cerebro, riñón, vasos, suprarrenales, etc., donde sus funciones están establecidas. Sin embargo, no es tan claro el papel fisiológico del sistema en órganos asociados con la reproducción, a pesar de la localización de receptores para angiotensina II sobre ellos.

El sistema renina angiotensina (SRA) desempeña un papel primordial en el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular; de hecho, sus alteraciones, se ven en la patogénesis de múltiples desórdenes cardiovasculares donde la regulación de su actividad constituye un objetivo terapéutico.

A pesar de que los constituyentes del SRA y algunos de sus mecanismos reguladores se descubrieron desde hace casi 100 años<sup>1</sup>, un interés renovado acerca de las implicaciones fisiológicas, fisiopatológicas y farmacológicas del sistema, surgió durante la década de 1980, en parte gracias al descubrimiento y uso racional de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en las áreas de la farmacología clínica y experimental<sup>2,3</sup>. Se tiene pues ahora, un mayor conocimiento acerca de la fisiología del SRA y del papel de la angiotensina II en el desarrollo de algunas enfermedades cardiovasculares como la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca congestiva.

El objeto del presente artículo es revisar tales aspectos fisiológicos y fisiopatológicos, con el propósito de que el médico tenga conocimiento no sólo de los avances obtenidos hasta ahora en la materia, sino para que también se dé cuenta del eventual impacto que ciertos medicamentos antihipertensivos como los inhibidores de la ECA pueden tener en los sistemas corporales del paciente que los recibe.

**SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA CIRCULANTE**

El SRA se ha visto de manera tradicional como un sistema

1. Estudiante Magister en Farmacología, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
2. Profesora Asociada, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
3. Profesor Asistente, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

endocrino circulante donde la enzima renina, secretada por las células yuxtaglomerulares renales, convierten el angiotensinógeno, que a su vez en el hígado se sintetiza y se libera, en angiotensina I (ANG I). Este péptido, hemodinámicamente inactivo, se convierte a su paso por la circulación pulmonar, en angiotensina II (ANG II), gracias a la acción de una carboxipeptidasa ubicada en el endotelio vascular: la enzima convertidora de angiotensina (ECA). A su turno la ANG II induce un aumento de la presión arterial mediante efecto directo sobre la musculatura lisa vascular, y a través de la liberación de aldosterona por la zona glomerular de la glándula suprarrenal, con retención de sodio y agua y aumento del volumen sanguíneo<sup>4</sup> (Figura 1).

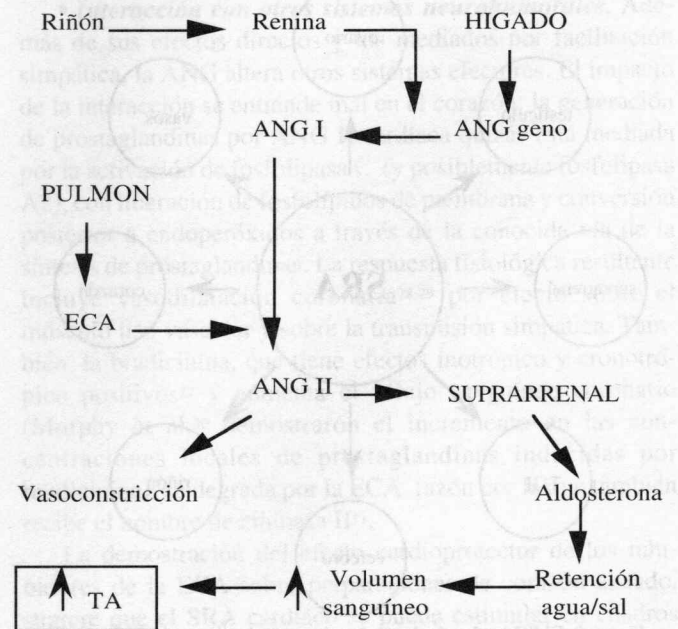


Figura 1. SRA circulante. Modificado de Nelson et al.<sup>4</sup>

La contribución del SRA circulante en la homeostasis cardiorrenal se ha documentado bien en estudios donde se utilizaron inhibidores inmunológicos y farmacológicos del sistema (anticuerpos antirenina, inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de ANG II), en los que bajo condiciones asociadas con altos niveles plasmáticos de renina como agotamiento de sodio, hipertensión renovascular clínica o experimental e insuficiencia cardíaca congestiva, el bloqueo del SRA circulante produce respuestas depresoras agudas, cuya magnitud se puede estimar gracias a la actividad preinhibitoria del sistema, que indica así relación causal<sup>5</sup>. De hecho, la administración a largo plazo de inhibidores del SRA ha probado ser eficaz en el control de la hipertensión arterial y en la mejoría del estado hemodinámico de la insuficiencia cardíaca<sup>6,7</sup>.

### SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA TISULAR

La ausencia de correlación entre la eficacia de los inhibidores de la ECA y la actividad de renina plasmática en algunos casos (p.e., el control adecuado de la hipertensión en pacientes con actividad normal de renina plasmática), sugiere un efecto farmacológico no mediado por el SRA circulante<sup>8</sup>. Además, las concentraciones venosas de ANG II son mucho mayores que las esperadas de acuerdo con los cálculos de la depuración que los tejidos periféricos hacen sobre el SRA circulante<sup>9</sup>.

Así, debido a hallazgos como los descritos, surge en 1987 un concepto<sup>5,10</sup> que desafía la creencia tradicional de que el SRA cumple sólo funciones endocrinas, y propone que existen SRA endógenos presentes en múltiples tejidos (Figura 2), que

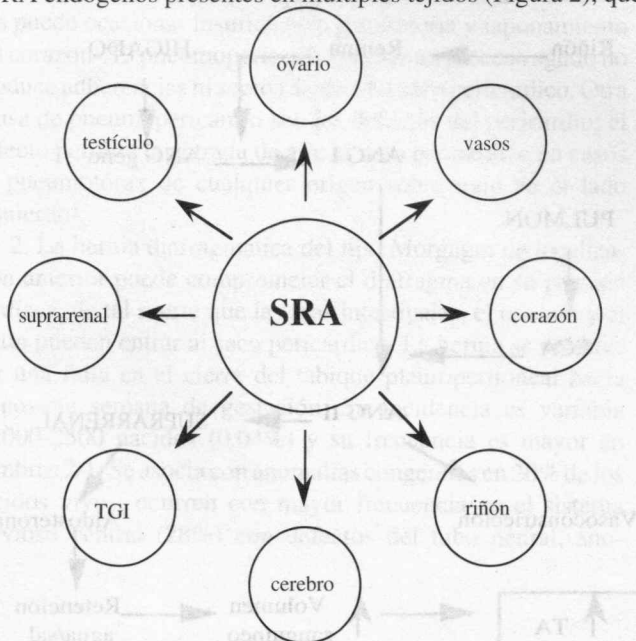


Figura 2. El SRA además de sus funciones endocrinas, ejerce funciones autocrinas y paracrinas en diversos tejidos.

ejercen influencias autocrinas y paracrinas (células y tejidos) sobre la función tisular local. Evidentemente, mediante técnicas bioquímicas y de localización inmunohistoquímica se ha podido comprobar la existencia de los componentes del sistema en tejidos asociados con la regulación de la homeostasis cardiovascular (p.e., corazón, riñón, cerebro, vasos sanguíneos, suprarrenales, etc.)<sup>5,11</sup>. Más aún, las técnicas de biología molecular han confirmado la expresión de los ARN mensajeros (ARNm) de renina y angiotensinógeno en algunos de estos tejidos<sup>12</sup>, lo que se convertiría en prueba irrefutable de la existencia de un SRA tisular.

A continuación se destacará el papel conocido de este complejo sistema en los distintos órganos mencionados.

### SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA CARDIACO

La presencia del ARNm de angiotensinógeno, renina y ECA se ha demostrado en ciertas estructuras cardíacas como miocitos ventriculares y endotelio coronario. En terminaciones noradrenérgicas se ha definido la existencia de receptores para ANG II. Estos elementos poseen mecanismos reguladores independientes del SRA circulante<sup>8,13</sup>. La expresión del gen de angiotensinógeno cardíaco se ha visto en aurículas y ventrículos de ratón y rata; los niveles de su ARNm se incrementan por la administración de glucocorticoides o la restricción de sodio dietético<sup>14,15</sup> y se disminuyen por la administración de inhibidores ECA. Sin embargo, la nefrectomía, fenómeno que induce supresión de tales expresiones en aorta, suprarrenales y pulmón, no produce cambios en los niveles de ARNm del angiotensinógeno cardíaco; esta prueba apoya la existencia de mecanismos reguladores específicos e independientes del SRA en el corazón.

Por otro lado, el incremento de estrés en la pared miocárdica, como ocurre en la hipertrofia cardíaca inducida por sobrecarga de presión, o en la hipertrofia aguda de las regiones miocárdicas no infartadas luego de un infarto agudo de miocardio, puede representar un «gatillo» para expresar el gen del angiotensinógeno, como se evidencia por el alza notoria de los niveles de su ARNm en estas entidades<sup>16</sup>.

La proteína renina y su ARNm se demostraron en miocitos ventriculares aislados; su actividad parece ser el factor limitante del sistema, que aumenta por el agotamiento de sodio o la exposición a ciertos fármacos como los  $\beta$ -agonistas e hidralazina<sup>14</sup>. Por otra parte, su actividad no se modifica por la nefrectomía<sup>9</sup>. Los estudios de Saito et al.<sup>17</sup> mediante autorradiografía, han permitido localizar la ECA en el endocardio y en la vasculatura coronaria. Su actividad se incrementa en la hipertrofia por sobrecarga de presión y en la insuficiencia cardíaca, al igual que en el ventrículo de rata mediante la administración de calcioantagonistas y diu-



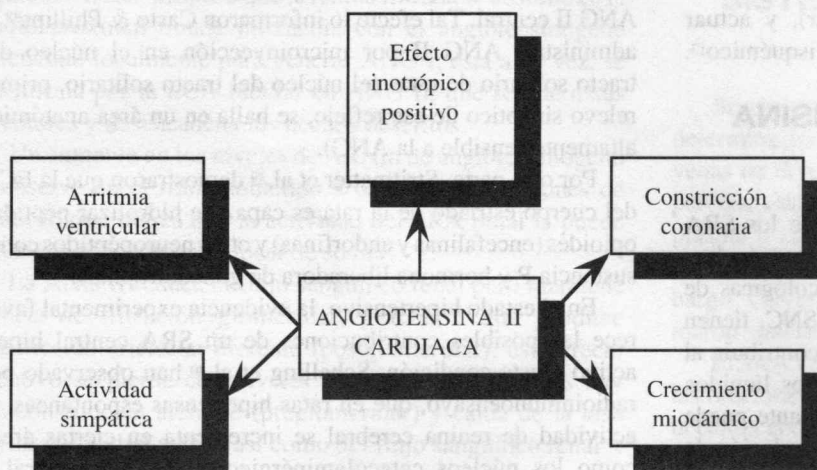


Figura 3. Funciones del SRA cardíaco<sup>13</sup>.

réticos<sup>13</sup>. Como es de esperar, esa actividad es abolida por los inhibidores de la ECA.

Además, Baker et al.<sup>18</sup>, han logrado identificar y caracterizar receptores para ANG II en el miocardio de conejos, y reunir así todos los componentes de un SRA tisular independiente en el corazón. De esta manera la ANG II activa receptores de afinidad alta y baja, unidos a la membrana celular, y por la vía del fosfatidilinositol a través de la activación de fosfolipasa C, modula la acción de una serie de proteinocinasas sensibles al calcio; gracias a este mecanismo, la ANG II puede regular directamente las concentraciones de calcio citosólico<sup>19,20</sup>.

Efectos de la ANG II cardíaca:

- **Efecto inotrópico positivo.** Los efectos inotrópicos y cronotrópicos de la ANG II sobre la célula miocárdica, están mediados exclusivamente por su efecto en la homeostasis del calcio y su conductancia transmembranal<sup>13</sup>, a través de la activación de los canales L de calcio<sup>21</sup>, la ANG II aumenta las corrientes del catión hacia el interior celular y magnifica la altura y la duración de la fase de meseta (fase 2) del potencial de acción cardíaco (Figura 3).

- **Facilitación simpática.** Este fenómeno ocurre gracias a que la ANG II induce síntesis y liberación presináptica de catecolaminas, disminuye su recaptación e incrementa la sensibilidad de los receptores adrenérgicos postsinápticos. Adicionalmente, a través de este mecanismo, la ANG II mediaría de manera indirecta el efecto inotrópico descrito<sup>22,23</sup>.

- **Efecto promotor de crecimiento.** La ANG II es factor de crecimiento y puede inducir hipertrofia ventricular<sup>8</sup>. En efecto, la ANG II penetra al núcleo del miocito cardíaco, donde estimula la producción de ADN, ARN y la síntesis de proteínas. Estos efectos también se han comprobado en modelos *in vitro*

de células de músculo liso vascular y en cultivos de fibroblastos. Los mecanismos parecen implicar la activación de la proteína c-fos, un protooncogen nuclear que cumple papel primordial en regular la proliferación celular y la síntesis de proteínas del miocito cardíaco<sup>24</sup>. Como en el efecto inotrópico, la hipertrofia se puede producir por acción directa de la ANG II o ser mediada por la facilitación simpática<sup>5,9</sup>.

- **Vasoconstricción coronaria.** EL incremento de la resistencia vascular coronaria, con descenso en el aporte de oxígeno y la generación de isquemia, se revirtieron mediante la administración de inhibidores de la ECA, en modelos caninos experimentales de isquemia miocárdica. Este fenómeno también puede ser consecuencia de la acción directa o de la facilitación simpática<sup>25</sup>.

- **Efecto arritmogénico.** En el corazón perfundido aislado y en presencia de cloruro de calcio, la infusión de ANG II induce series de extrasístoles<sup>8</sup>. Los mecanismos propuestos incluyen la disminución del flujo sanguíneo coronario mediado por ANG II, la elevación de la postcarga con alza en la demanda de oxígeno, y la facilitación simpática<sup>26</sup>. Adicionalmente, Moorman et al.<sup>27</sup> en estudios de miocitos de rata recién nacida, han visto que la administración extracelular de ANG II incrementa la frecuencia de apertura de los canales de sodio dependientes de voltaje, hecho notorio en la génesis del presente efecto.

- **Interacción con otros sistemas neurohumorales.** Además de sus efectos directos y los mediados por facilitación simpática, la ANG altera otros sistemas efectores. El impacto de la interacción se entiende mal en el corazón: la generación de prostaglandinas por ANG II cardíaca quizás está mediada por la activación de fosfolipasa C (y posiblemente fosfolipasa A2), con liberación de fosfolípidos de membrana y conversión posterior a endoperóxidos a través de la conocida vía de la síntesis de prostaglandinas. La respuesta fisiológica resultante incluye vasodilatación coronaria<sup>28,29</sup> por efecto sobre el músculo liso vascular y sobre la transmisión simpática. También, la bradicinina, que tiene efectos inotrópico y cronotrópico positivos<sup>22</sup> y aumenta el flujo sanguíneo coronario (Murphy et al.<sup>30</sup> demostraron el incremento en las concentraciones locales de prostaglandinas inducidas por bradicinina), se degrada por la ECA, razón por la que también recibe el nombre de cininasa II<sup>11</sup>.

La demostración del efecto cardioprotector de los inhibidores de la ECA sobre preparaciones de corazón aislado, sugiere que el SRA cardíaco se puede estimular en cuadros patológicos como la isquemia miocárdica y sus manifes-

taciones (p.e., infarto de miocardio, arritmias de reperfusión, miocardio aturcido y remodelación ventricular), y actuar como factor contribuyente significativo en el daño isquémico<sup>13</sup>.

## SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA CEREBRAL

La existencia del SRA cerebral como uno de los SRA tisulares está firmemente establecida. Como en el corazón, hay pruebas bioquímicas, neurofisiológicas y farmacológicas de que los elementos del SRA se sintetizan en el SNC, tienen mecanismos reguladores autónomos y pueden contribuir al control de la presión arterial y homeostasis de los líquidos corporales<sup>1,11,31</sup>. Adicionalmente la ANG II circulante puede ejercer algunas de sus acciones a través de la estimulación de sus receptores a nivel central, ubicados en ciertos centros accesibles desde la circulación, gracias a que en tales zonas, la fenestración del endotelio vascular es alta, y constituye en esos puntos una barrera hematoencefálica más permisiva al paso de varios compuestos<sup>32</sup>.

Mediante inmunohistoquímica se ha logrado demostrar la presencia de ANG II en diversas estructuras centrales como hipotálamo, sistema límbico, bulbo raquídeo (medulla oblongata) y médula espinal. Lind et al.<sup>33,34</sup> han logrado obtener gracias a esta técnica, altas densidades en las marcas de los núcleos hipotalámicos supraóptico y paraventricular, y del órgano subformical de rata, entre otros. Lo anterior, provee una importante correlación morfológica con las vías que funcionalmente se han definido para ANG II en el SNC, a la vez que ayuda a comprender algunas de sus interacciones con otros sistemas peptídicos hipotalámicos<sup>32</sup>.

## ACCIONES CENTRALES DE LA ANG II

El estímulo de los receptores centrales de ANG II produce respuestas endocrinas, cardiovasculares y de patrones de comportamiento bastante reproducibles. De ellas las más consistentes son el alza en la presión arterial, la actividad dipsógena y la liberación de vasopresina por la pituitaria<sup>31,35</sup>. Scholkens et al.<sup>36</sup> observaron que la administración intracerebroventricular de ANG II en monos rhesus, también indujo la liberación de oxitocina en la hipófisis posterior así como de ACTH, LH y prolactina de la hipófisis anterior.

La administración intracerebroventricular de ANG II en ratas conscientes a dosis que no alcanzan el umbral presor, inducen una natriuresis inmediata y sostenida, carácter que constituye la mayor diferencia cualitativa entre la ANG central y la circulante, pues esta última, causa retención renal de sodio<sup>32</sup> (otro efecto renal de la ANG II central es inhibir la liberación de renina en las células yuxtglomerulares)<sup>36,37</sup>. La desensibilización del reflejo barorreceptor es una de las

acciones comunes pero no consistentemente observadas de la ANG II central. Tal efecto lo informaron Casto & Phillips<sup>38</sup> al administrar ANG II por microinyección en el núcleo del tracto solitario de ratas (el núcleo del tracto solitario, primer relevo sináptico de ese reflejo, se halla en un área anatómica altamente sensible a la ANG).

Por otra parte, Stritmatter et al.<sup>39</sup> demostraron que la ECA del cuerpo estriado de la rata es capaz de hidrolizar péptidos opioides (encefalinas y endorfinas) y otros neuropéptidos como sustancia P y hormona liberadora de gonadotropinas.

En el estado hipertensivo, la evidencia experimental favorece las posibles contribuciones de un SRA central hiperactivo a esta condición. Schelling et al.<sup>40</sup> han observado por radioinmunoensayo, que en ratas hipertensas espontáneas, la actividad de renina cerebral se incrementa en ciertas áreas como los núcleos catecolaminérgicos del tallo cerebral y neurohipófisis. Como posibles mecanismos de este hecho se pensó en:

- Aumento de la sensibilidad a ANG II, gracias a un aumento en el número de receptores<sup>41</sup>.
- Una posible disfunción de la actividad aminopeptidasa central, lo que llevaría a un retardo en la hidrólisis de ANG II<sup>32</sup>.

## SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA RENAL

Aunque el riñón es la fuente más notoria de renina circulante, también es sitio atractivo para la localización de un SRA tisular donde la ANG II actúa como hormona vascular renal. Lo mismo que en otros órganos, los componentes del SRA se identificaron en corteza y médula renales: se ha demostrado la presencia de renina en arteriolas aferentes, eferentes e interlobulares mediante antisuero antirrenina<sup>31</sup>, aunque su ARNm se expresa sobre todo en las células yuxtglomerulares. Por su parte el ARNm del angiotensinógeno, lo hace en la práctica en el túbulo proximal<sup>11</sup>. En este sitio se ha descubierto inmunoreactividad a la renina pero no a su ARNm. Hollenberg & Williams<sup>42</sup> encontraron inmunoreactividad a la ECA en los túbulos proximales y aunque la cantidad de enzima es menor que en el pulmón, su actividad se localiza fundamentalmente en el aparato yuxtglomerular.

El SRA renal puede alterar el flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular y la reabsorción de sodio<sup>43</sup>, y desempeña un papel importante en su transporte tubular, pues la ANG II es un potente estimulador de la reabsorción en el túbulo proximal. Además activa el intercambio sodio-hidrogeniones con la consecuente acidificación de la orina en este sitio. Liu & Cogan<sup>44</sup> han visto que la modulación de ANG II por saralasin, en el túbulo contorneado proximal de la rata, afecta más de 60% de la excreción protónica en ese



segmento. Dzau<sup>5</sup> propuso que la renina filtrada se absorbe en el túbulo proximal donde interactúa con el angiotensinógeno sintetizado localmente para generar ANG I; ésta a su vez, se transforma por la ECA tubular en ANG II, que se une a sus receptores y desencadena los hechos descritos.

Un aumento en los niveles de ARNm de angiotensinógeno se observó en el riñón sometido a bajas concentraciones de sodio, lo que indica que la actividad del SRA renal la puede regular la concentración local de sodio<sup>5</sup>.

La ANG II reduce el flujo sanguíneo renal pero mantiene la tasa de filtración glomerular, gracias a que produce constricción arteriolar eferente (postglomerular); este efecto selectivo se pierde con niveles altos de ANG II, pues hay vasoconstricción aferente (preglomerular) y caída de la tasa de filtración glomerular, así como del flujo sanguíneo renal<sup>11</sup>. Adicionalmente, las células mesangiales glomerulares contienen receptores para ANG II que, una vez activados, desencadenan contracción glomerular, disminuyen su superficie capilar y baja de la filtración<sup>45</sup>. El SRA desempeña un papel importante en la autorregulación de estos parámetros fisiológicos cuando ocurre un descenso sustancial de la presión de perfusión renal (p.e., estenosis severa bilateral de las arterias renales o insuficiencia cardíaca congestiva)<sup>46,47</sup>.

En estos casos, el SRA tisular se activa para mantener la presión efectiva de filtración y la tasa de filtración glomerular. Simultáneamente, se incrementa la síntesis de prostaglandinas<sup>43,48</sup>, que inducen vasodilatación arteriolar aferente con las respectivas alzas en la presión hidrostática capilar glomerular y en la fracción de filtración.

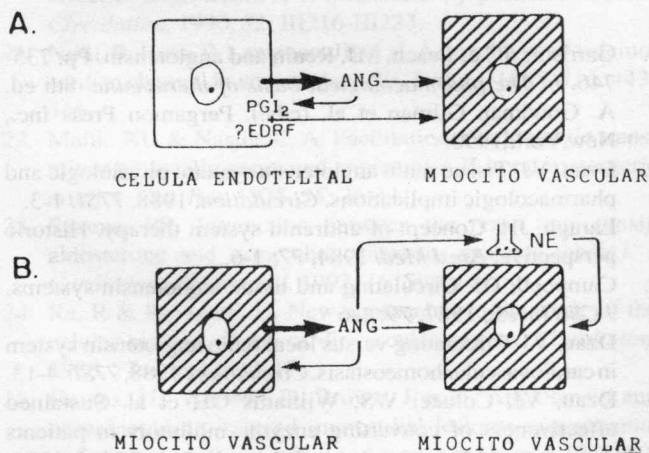


Figura 4. Mecanismos de acción postulados para el SRA vascular. A. La célula endotelial libera angiotensina II (ANG), estimula la secreción auto-crina de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) y factor relajante derivado del endotelio (FRDE), y modula así, el estado contráctil del miocito vascular. B. El miocito vascular libera ANG, e induce contracciones autocrina y paracrina; esta última mediada a través de la activación de receptores AII en las células vecinas y de facilitación simpática<sup>5</sup>.

## SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA VASCULAR

Se sugiere la existencia de un SRA vascular con base en la determinación de sus componentes en las paredes de arterias y venas de diverso calibre. La ANG se puede encontrar en las paredes vasculares debido a síntesis local, captación desde el plasma o ambos<sup>22</sup>. Una cantidad apreciable de renina en las paredes vasculares parece ser captada del plasma<sup>5</sup>; sin embargo, Oliver & Sciacca<sup>49</sup> con experimentos en ratas, informaron síntesis local de angiotensinógeno por renina vascular.

El SRA vascular puede desempeñar un papel importante en las funciones autocrinas y paracrinas del miocito vascular y de la célula endotelial, regular así el tono vascular y por ende, la presión arterial (Figura 4).

La ANG II derivada de la célula muscular lisa puede inducir vasoconstricción al activar sus propios receptores, o los de las células musculares adyacentes (efecto autocrino); esta ANG local también puede elevar la liberación de norepinefrina de las terminales nerviosas noradrenérgicas ubicadas en el vaso sanguíneo<sup>22</sup>. A su vez, Nakamaru et al.<sup>50</sup> han mostrado que el estímulo de  $\beta$ -adrenoceptores en los vasos mesentéricos de la rata, induce liberación de ANG II vascular. Por otra parte, la ANG II endotelial puede también ejercer una influencia paracrina contráctil sobre el músculo liso vascular; sin embargo este SRA también estimula la síntesis y liberación de prostaciclina y del factor relajante derivado del endotelio, que inducen relajación del músculo liso vascular y vasodilatación<sup>11</sup>. El efecto neto (contracción o relajación) depende de las contribuciones relativas de cada uno de estos mecanismos; prueba de ello son las respuestas vasculares heterogéneas de los distintos lechos tisulares ante la inhibición de la ECA<sup>51</sup>.

La hipertrofia vascular generada en distintos modelos experimentales de hipertensión se atribuye a la obra de la ANG II sobre el miocito vascular; aunque los mecanismos no son claros, parecen comprometer la modulación de expresiones de factores de crecimiento autocrinos y de protooncogenes<sup>52</sup>. El nivel de supresión de la actividad del SRA vascular inducida por inhibidores de la ECA, presenta una excelente correlación con el grado de descenso esperado de la presión arterial. Debido a estas y otras razones, se deduce la actividad del SRA vascular en la patogénesis de la hipertensión<sup>31</sup>.

## SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ADRENAL

La presencia de ARNm del angiotensinógeno y de inmunorreactividad a la renina se evidenció en la corteza suprarrenal<sup>51</sup>. La renina suprarrenal persiste luego de binefrectomía y se regula independientemente de la renina plasmática o renal. La función de este SRA tisular puede ser

la de regular la biosíntesis de aldosterona, porque:

- En las ratas intactas, la tasa de secreción de aldosterona se correlaciona estrechamente con la actividad de renina suprarrenal y

- En células aisladas de corteza suprarrenal, la secreción basal de aldosterona se puede inhibir por la saralasin, un antagonista de ANG<sup>53</sup>.

En ratas hipertensas espontáneas, el incremento observado en los niveles de renina suprarrenal, pone en consideración la contribución del SRA suprarrenal en la patogénesis de la hipertensión.

## SISTEMAS RENINA ANGIOTENSINA EN OTROS TEJIDOS

El SRA se ha descrito en muchos otros tejidos como glándula submaxilar, útero, placenta, testículo y ovario. Todos poseen receptores para ANG II y presentan respuestas mediadas por ella. Cabe resaltar que las implicaciones fisiológicas del SRA tisular en el aparato reproductor, son poco conocidas.

## SISTEMAS TISULARES VERSUS CIRCULANTE

Dzau<sup>5</sup> Propuso una hipótesis acerca de las contribuciones relativas de estos SRA a la homeostasis cardiovascular. En ella postuló que el control tónico de la resistencia vascular y la función tisular local son regulados por los SRA tisulares, cuyas influencias auto y paracrinan contribuyen en realidad muy poco a los niveles plasmáticos del SRA circulante. Además, la función primaria de este último sería la de proveer homeostasis cardiorrenal a corto plazo, como lo evidencia el

**Cuadro 1**  
**Sistemas Renina Angiotensina Tisulares y sus Posibles Funciones<sup>2,5</sup>.**

Organo	Funciones documentadas y putativas
Riñón	Reabsorción Na, hemodinámica glomerular
Vaso sanguíneo	Tono vascular, hipertrofia vascular
Corazón	Contractilidad, hipertrofia y metabolismo cardíaco
Cerebro	Control TA, sed, liberación hormonal y de catecolaminas
Suprarrenal	Síntesis y secreción de aldosterona
Gónadas	¿Ovulación? ¿Síntesis de hormonas sexuales?
Utero	Flujo uteroplacentario, contractilidad
Placenta	Síntesis hormonal placentaria
Intestino	Absorción de iones y agua

hecho que en la fase descompensada de la insuficiencia cardíaca, la actividad plasmática del SRA retorna a la normalidad cuando se alcanza la homeostasis (en esta fase «no renino-dependiente» de la enfermedad, el soporte circulatorio agudo brindado por el SRA circulante ya no es necesario, gracias a que el tono vascular y la función cardíaca son preservados por el SRA tisular).

A pesar de que la investigación experimental no ha permitido delinear hasta el momento con precisión todas las funciones del SRA, es evidente la multiplicidad de funciones (Cuadro 1) que posee y que hasta hace pocos años eran insospechadas; por tanto, el avance significativo logrado en este punto durante los últimos años permite comprender mejor los mecanismos y efectos de fármacos que intervienen sobre este sistema.

## SUMMARY

The renin angiotensin system functions as an important regulator of cardiovascular homeostasis. When recently discovered, was considered as a circulating endocrine system. Nowadays it's known that many of their constituents are synthesized at several tissues, exerting so different roles on them, that has been classified in circulating and tisular systems. The main organs on which it is localized are: heart, brain, kidney, blood vessels, adrenals, etc., where its functions are fairly established. However, the physiologic role of the system at the organs associated with reproduction is not so clear, in spite of the ANG II receptor localization on them.

## REFERENCIAS

1. Garrison, JC & Peach, MJ. Renin and angiotensin. Pp. 735-746. In *The pharmacological basis of therapeutic*. 8th ed. A. Goodman Gilman et al. (eds.), Pergamon Press Inc., New York, 1990.
2. Dzau, VJ. Tissue renin angiotensin system: physiologic and pharmacologic implications. *Circulation*, 1988, 77SI: 1-3.
3. Laragh, JH. Concept of antirenin system therapy. Historic perspective. *Am J Med*, 1984, 77: 1-6.
4. Campbell, DJ. Circulating and tissue angiotensin systems. *J Clin Invest*, 1987, 79: 1-6
5. Dzau, VJ. Circulating versus local renin angiotensin system in cardiovascular homeostasis. *Circulation*, 1988, 77SI: 4-13.
6. Dzau, VJ, Colucci WS, Williams GH et al. Sustained effectiveness of converting enzyme inhibitors in patients with severe congestive heart failure. *N Eng J Med*, 1980, 302: 1373-1379.
7. Haber, E. The role of renin in normal and pathological cardiovascular homeostasis. *Circulation*, 1976, 54: 849-861.
8. Lindpaintner, K, Jin, M, Wilhelm, MJ et al. Intracardiac generation of angiotensin and its physiologic role. *Circulation*, 1988, 77SI: 18-23.



9. Grinstead, WC & Young, JB: The myocardial renin angiotensin system: existence, importance and clinical implications. *Am Heart J*, 1992, 123: 1039-1045.
10. Nelson, EB, Pool, JL & Taylor, AA. Pharmacology of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Med*, 1986, 81: 13-19.
11. Dzau, VJ & Pratt, RE. Renin angiotensin system. Pp. 1817-1849. *In The heart and cardiovascular system*. 2nd. ed. Fozzard, HA et al., Raven Press Ltd. New York, 1992.
12. Dzau, VJ, Ellison, KE, Brody, T et al. A comparative study of the distributions of renin and angiotensin messenger ribonucleic acids in rat and mouse tissues. *Endocrinology*, 1987, 120: 2334-2338.
13. Lindpaintner, K & Ganten, D. The cardiac renin angiotensin system. An appraisal of present experimental and clinical evidence. *Circ Res*, 1991, 68: 905-921.
14. Dzau, VJ. Cardiac renin angiotensin system: molecular and functional aspects. *Am J Med*, 1988, 84: 22-27.
15. Lindpaintner, K, Jin M, Niedermeyer, N et al. Cardiac angiotensinogen and its local activation in the isolated perfused beating heart. *Circ Res*, 1990, 67: 564-571.
16. Drexler, H, Lindpaintner, K, Lu, W et al. Transient increase in the expression of cardiac angiotensinogen in a rat model of myocardial infarction and failure. *Circulation*, 1989, 80: II-450-II-456.
17. Saito, K, Gutkind, JS & Saavedra, JM. Angiotensin II binding sites in the conduction system of rat hearts. *Am J Physiol*, 1987, 253: H1618-H1622.
18. Baker, KM, Campanille, CP, Trachte, G et al. Identification and characterization of the rabbit angiotensin II myocardial receptor. *Circ Res*, 1984, 54: 286-293.
19. Douglas, JG. Angiotensin receptor subtypes of the kidney cortex. *Am J Physiol*, 1987, 253: F1-F7.
20. Unabe, Y, Kent, RL & Mann, DL. The positive inotropic effect of angiotensin II is modulated by protein kinase C. *Circulation*, 1990, 82: III216-III223.
21. Niliu, B, Hess, P, Lansman, JB et al. A novel type of calcium cardiac channel in ventricular cells. *Nature*, 1985, 316: 443-446.
22. Malik, KU & Nasjiletti, A. Facilitation of adrenergic transmitter by locally generated angiotensin II in rat mesenteric arteries. *Circ Res*, 1975, 38: 26-34.
23. Saxena, PR. Interaction between the renin angiotensin aldosterone and sympathetic nervous systems (abstr.). *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992, 16 (Suppl 6): 80.
24. Re, R & Rovigatti, U. New approaches to the study of the cellular biology of the cardiovascular system. *Circulation*, 1988, 77 (suppl I): 14-17.
25. Gavras, H, Kremer, D, Brown, J et al. Angiotensin and norepinephrine induced myocardial lesions: experimental and clinical studies in rabbit and man. *Am Heart J*, 1975, 89: 321-327.
26. DeGraeff, PA, DeLangen, CD, van Gilst, WH et al. Protective effects of captopril against ischemia, reperfusion induced arrhythmias in vitro and in vivo. *Am J Med*, 1988, 84 (suppl 3A): 67-74.
27. Moorman, JR, Kirsch, GE & Lacerda, AE. Angiotensin II modulates cardiac sodium channels in neonatal rat. *Circ Res*, 1988, 65: 1804-1812.
28. Bergman, G, Atkinson, L, Richardson, PJ et al. Prostacyclin: hemodynamic and metabolic effects in patients with coronary artery disease. *Lancet*, 1981, 1: 569-572.
29. Friedman, PL, Brugada, P, Kuck, KH et al. Coronary vasoconstrictor effect of indomethacin in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med*, 1981, 305: 1171-1175.
30. Murthy, VS, Waldron, TL & Goldberg ME. The mechanism of bradikinin potentiation after inhibition of angiotensin converting enzyme by SQ14,225 in conscious rabbits. *Circ Res*, 1978, 43 (suppl I): 40-45.
31. Reams, GP. Angiotensin converting enzyme in renal and cerebral tissue and implications for successful blood pressure management. *Am J Cardiol*, 1992, 69: 59C-64C.
32. Unger, T, Badoer, E, Ganten, D et al. Brain angiotensin: pathways and pharmacology. *Circulation*, 1988, 77 (suppl I): 40-54.
33. Lind, RW, Swanson, LW & Ganten D. Angiotensin II immunoreactivity in the neural afferents and efferents of the subfornical organ of the rat. *Brain Res*, 1984, 321: 209-215.
34. Lind, RW, Swanson, LW, Bruhn, TO et al. The distribution of angiotensin II immunoreactive cells and fibers in the paraventriculo-hypophysial system of the rat. *Brain Res*, 1985, 338: 81-89.
35. Fitzsimmons, JT. Angiotensin stimulation of the central nervous system. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 1980, 87: 117-167.
36. Scholkens, BA, Jung, W, Rascher, W et al. Intracerebroventricular angiotensin increases arterial blood pressure in rhesus monkeys by stimulation of pituitary hormones and the sympathetic nervous system. *Experientia*, 1982, 38: 469-473.
37. Malayan, SA, Keil, LC, Ramsay, DJ et al. Mechanism of suppression of plasma renin activity by centrally administered angiotensin II. *Endocrinology*, 1979, 104: 672-675.
38. Casto, R & Phillips, I. Angiotensin attenuates baroreflexes at nucleus tractus solitarius of rats. *Am J Physiol*, 1986, 250: R193-R198.
39. Strittmatter, SM, Thiele, EA, Kapiloff, MS et al. A rat brain isozyme of angiotensin converting enzyme. *J Biol Chem*, 1985, 260: 9825-9828.
40. Schelling, P, Meyer, D, Loos, HE et al. A micromethod for the measurement of renin in brain nuclei: its application on spontaneously hypertensive rats. *Neuropharmacology*, 1982, 21: 455-463.
41. Raizada, MK, Muther, TF & Summmer, C. Increased angiotensin II receptors in neuronal cultures from hypertensive rat brain. *Am J Physiol*, 1984, 247: C364-C372.
42. Hollenberg, NK & Williams, GH. Angiotensin and the renal circulation in hypertension. *Circulation*, 1988, 77S: I-59-I-63.
43. MacGregor, GA. Blood pressure, angiotensin converting enzyme inhibitors, and the kidney (abstr.). *Am J Med*, 1992, 92S: 20.
44. Liu, FY & Cogan, MG. Angiotensin II: a potent regulator of acidification in the rat early proximal convoluted tubule. *J Clin Invest*, 1987, 80: 272.
45. Caldicott, WJH, Taub, K, Margulies, S et al. Angiotensin

receptors in glomeruli differ from those in renal arterioles. *Kidney Int*, 1981,19: 687-693.

46. Curtis, JJ, Luke, RJ, Welch, JD et al. Inhibition of angiotensin converting enzyme in renal transplant recipients with hypertension. *N Eng J Med*, 1983, 308: 377-381.

47. Hricik, DE, Browning, RI, Kopelman, RI et al. Captopril induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal artery stenosis or renal artery stenosis in the solitary kidney. *N Eng J Med*, 1983, 308: 373-376.

48. Packer, M. Interaction of prostaglandins and angiotensin II in the modulation of renal function in congestive heart failure. *Circulation*, 1988, 77S: I-64-I-73.

49. Oliver, JA & Sciacca, RR. Local generation of angiotensin II as a mechanism of regulation of peripheral vascular tone in the rat. *J Clin Invest*, 1984, 74: 1247-1251.

50. Nakamaru, N, Jackson, EK & Inagami, T. Beta-adrenoreceptor mediated release of angiotensin II from mesenteric arteries. *Am J Physiol*, 1986, 250: H144-H148.

51. Melby, JC. Angiotensin converting enzyme in the cardiovascular and adrenal tissues and implications for successful blood pressure management. *Am J Cardiol*, 1992, 69: 2C-7C.

52. Naftilan, AJ, Pratt, RE & Dzau, VJ. Induction of PDGF A-chain and E-myc gene expressions by angiotensin II in cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*, 1989, 83: 1419-1423.

53. Williams, GH, McDonnell, LM, Raux, MC et al. Evidence for different angiotensin II receptors in rat adrenal glomerulosa and rabbit vascular smooth muscle cells. *Circ Res*, 1974, 34: 383-392.

**Libro "1989. Educación Continua en Salud. Temas Escogidos" Tomo 1**

- Semiología dermatológica
- Trauma múltiple: manejo inicial
- Cefalea
- Trauma múltiple
- Técnicas de sutura y manejo de heridas I.  
Trauma de tejidos blandos
- Regulación de la fertilidad. Nuevos conceptos
- Tratamiento del infarto agudo del miocardio
- Uso de betalactámicos en pediatría
- Infección respiratoria recurrente
- Enfoque terapéutico del niño con neumonía aguda
- Técnicas de sutura y manejo de heridas II.  
Trauma de heridas de cara
- La artrosis vista por un paciente médico

Señores

**CORPORACION EDITORA MEDICA DEL VALLE/COLOMBIA MEDICA**

Escuela de Salud Pública, Facultad de Salud, oficina 314, Universidad del Valle, San Fernando  
Cali, Colombia

Les incluyo el valor de \$3,000.00 para cubrir el costo del libro "1989. Educación Continua en Salud. Temas Escogidos". Tomo 1.

Nombre: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_ Ciudad: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

**Para mayor seguridad envíe el valor del libro por correo recomendado.  
No se cobra comisión bancaria sobre cheques de otras plazas.**