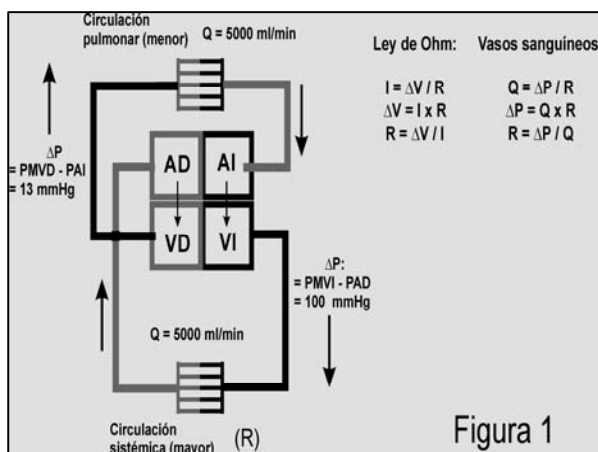


BASES FISIOLÓGICAS: Regulación de la presión arterial

Prof.Dr. Gustavo Rinaldi
Prof. Dr. Fernando de la Serna

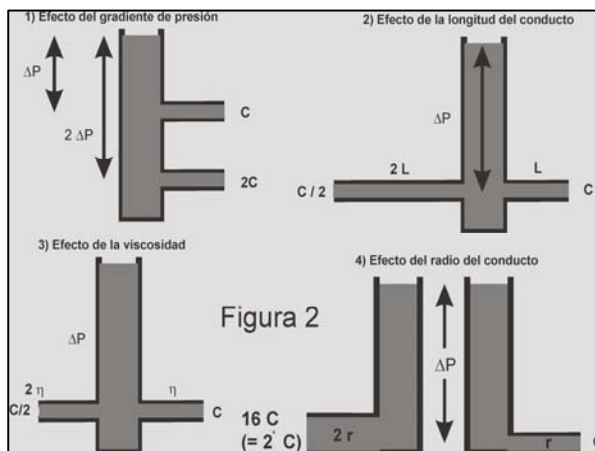
INTRODUCCIÓN

Tres variables se interrelacionan para lograr la regulación de la presión arterial (PA): el gradiente de presión (ΔP), el caudal o flujo de sangre (Q) y la resistencia periférica (R). Usando como analogía a la Ley de Ohm de los circuitos eléctricos, que establece que la corriente (I) es igual a la diferencia de voltaje (ΔV), dividida por la resistencia (R), o sea $I = \Delta V / R$, se toma la relación hidrodinámica equivalente donde Caudal o Flujo (Q) es igual a gradiente de presión (ΔP) dividido por la resistencia (R), o sea $Q = \Delta P / R$ (Fig. 1). El gradiente de presión o presión de perfusión en un órgano es la presión arterial menos la presión venosa mientras que en un vaso individual es la diferencia entre dos puntos particulares del mismo. La resistencia al flujo en un vaso sanguíneo



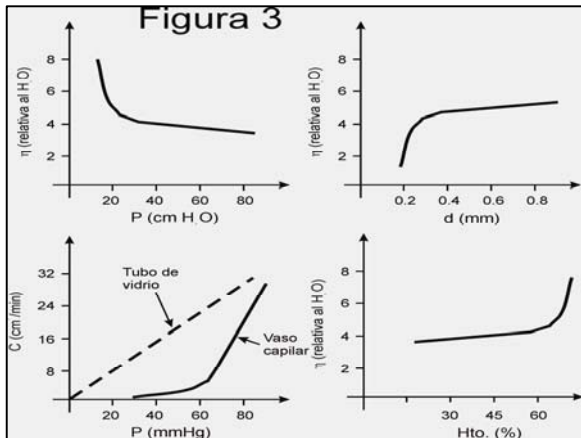
está determinada por tres factores (Fig. 2):

a) el largo del vaso (L); b) el radio de la luz del vaso elevado a la cuarta potencia (r^4) y c) la viscosidad de la sangre (η); de tal forma que $R = \eta \cdot L / r^4$. De ellos el radio es el más importante, teniendo en cuenta que se considera su dimensión pero elevada a la cuarta potencia; así una disminución del radio a la mitad de su valor original implica un aumento de dieciséis veces de la resistencia. Un vaso sanguíneo con el doble de longitud pero idéntico radio tendrá el doble de resistencia. La viscosidad (η) puede variar significativamente cuando existan cambios en el hematocrito: si el hematocrito normal del 40% es llevado al 60%, el valor de la viscosidad llegará a más o menos el doble; también la disminución de la velocidad del flujo provoca aumento de la viscosidad en varias veces (Fig. 3). Es decir que Q es directamente proporcional al



gradiente de presión multiplicado por el radio del vaso elevado a la cuarta potencia, e inversamente proporcional al largo del vaso y a la viscosidad.

Uniendo las ecuaciones acerca de flujo y resistencia se llega a la siguiente: $Q = \frac{\Delta P \cdot r^4}{\eta \cdot L \cdot 8}$, que constituye la Ley de Poiseuille, descrita en el año 1846, por el fisiólogo francés Jean Louis



Marie Poiseuille que vivió entre 1797 y 1869 (Fig. 4). (π y 8 forman una constante de integración). Esta ecuación es válida para tubos rígidos, con contenido de líquidos Newtonianos (viscosidad constante y flujo laminar) - condición que no se cumple en el organismo - pero también es útil estudiando flujo y vasos sanguíneos si se asumen como constantes al flujo laminar, la longitud del vaso y la viscosidad de la sangre; de esta forma el

radio viene a representar el factor primordial: si en un vaso con un radio de valor 1,0 este es llevado a su mitad o sea 0,5, el flujo descenderá dieciséis veces, o sea alcanzará sólo a ~ el 6% del valor original (Fig. 2). Debe tenerse en cuenta que la ecuación sólo es aplicable para un vaso



Figura 4

aislado: la resistencia de un vaso aislado en un contexto de gran cantidad de vasos coexistiendo en el mismo órgano constituye sólo una pequeña fracción de la resistencia al flujo existente en el todo. Más simplemente, usando las siglas, puede decirse que $Q = P/R$, $R = P/Q$ y $P = Q \cdot R$. Concretamente la PA depende directamente de las variables flujo y resistencia. En el organismo existen diversos sistemas que intervienen en la regulación del volumen circulante y por ende del flujo. Suponiendo un volumen circulante constante, las variaciones de

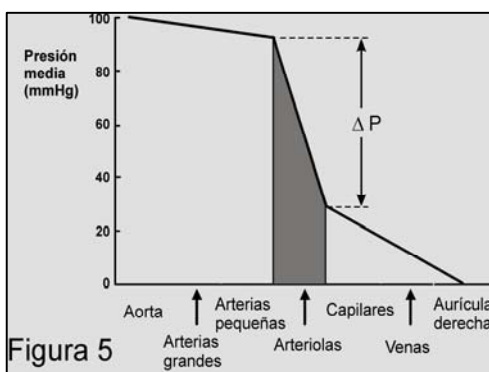


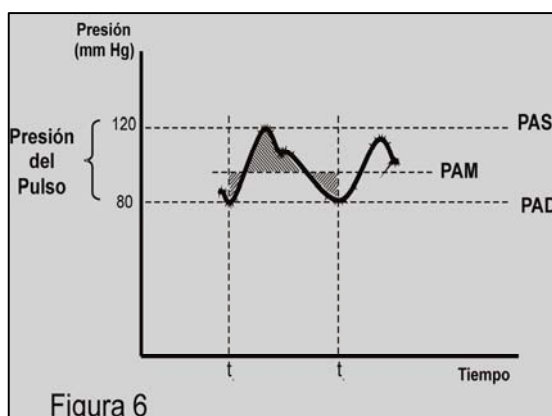
Figura 5

PA estarán vinculadas a cambios de la resistencia. En el sistema circulatorio son las arteriolas las encargadas de mantener el tono vascular y son las que participan determinando la resistencia vascular periférica (RVP) (Fig. 5). Son muy pocas las oportunidades en las cuales la PA aumenta por incremento del volumen; habitualmente el ascenso tensional se debe a aumento de la resistencia. De allí que en las consideraciones fisiopatológicas acerca de la regulación de la PA es

excluyente de otros factores el comportamiento de la RVP y de cómo ésta es influenciada por factores nerviosos y humorales. La contracción periódica de los ventrículos produce una presión que, del lado arterial, oscila entre un valor máximo (sistólico) y mínimo (diastólico), siendo la diferencia entre ambos valores la presión del pulso (PP) o diferencial (Fig. 6). Los gradientes de

presión se infieren por medio de un valor estable representativo, denominado presión arterial media (PAm), que en el adulto normal es ~ 95 mms de Hg. No debe considerarse a la PAm como el promedio entre presión arterial sistólica y presión arterial diastólica; es la integración de la onda pulsátil de la PA y representa la interacción de VM medio y la RVP en el ciclo cardiaco. Clínicamente se la estima como la presión diastólica más un tercio de la PP, aunque en altas frecuencias cardiacas se aproxima más al promedio aritmético de las presiones sistólica y diastólica. La presión arterial media (PAm) está determinada por el volumen minuto cardiaco (VM), la RVP y la presión venosa central (PVC), o sea $PAm = (VM \cdot RVP) + PVC$. Esas variables están sujetas a cambios constantes y se influyen recíprocamente: por ejemplo el aumento de RVP por vasoconstricción arteriolar producirá, al aumentar la poscarga ventricular, disminución de la contractilidad (disminuye el acortamiento) y por ende del VM y concomitantemente aumento de la PAm. Es que la PAm se relaciona estrechamente con la RVP. La RVP está regulada por el tono muscular de las arteriolas. Es necesario recordar que cuando en un mismo vaso aparecen estrecheces sucesivas se generaran sendas resistencias, resultando la resistencia total de ese vaso la suma total de ellas. Pero la resistencia total de una red de vasos ubicados en forma paralela es menor que la resistencia de aquel vaso que aisladamente presente la menor resistencia. Si la red consta de muchas arterias, al cambiar la resistencia de un número reducido de las mismas no se observarán modificaciones mayores de la resistencia total. También hay que saber que cambios en la resistencia de grandes arterias tienen pocos efectos sobre la resistencia total mientras que esta es importantemente afectada por cambios en la resistencia arteriolar (Fig. 5). La RVP se incrementa cuando hay vasoconstricción generalizada, mientras que disminuye cuando se produce vasodilatación; o sea que la RVP se vincula primariamente a cambios en el diámetro de la luz vascular, aunque cambios en la viscosidad sanguínea pueden a su vez alterar la resistencia. La RVP normal es 900 a 1400 dinas.seg.cm⁻⁵.

Hay que tener en cuenta además que los vasos sanguíneos están tapizados interiormente por

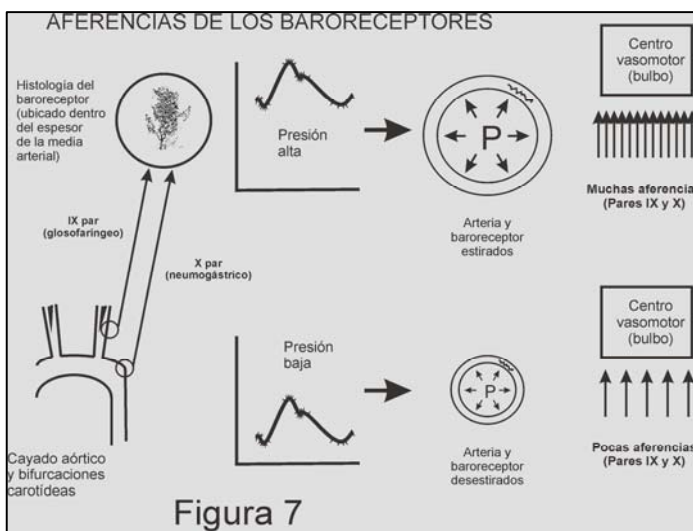


endotelio, el cual como se verá más adelante es productor de metabolitos vasodilatadores y vasoconstrictores. Muchos de ellos son liberados como consecuencia del "shear-stress" producido en la célula endotelial por el aumento de flujo sanguíneo. De esta forma, por ejemplo, un aumento del caudal Q en un territorio vascular podría llevar a la liberación de óxido nítrico, el cual por su efecto vasodilatador llevaría a un valor de resistencia R que sería inferior al calculado matemáticamente a partir de la relación $R = P/Q$ que vimos antes¹.

REGULACIÓN DEL TONO VASCULAR

El tono muscular arteriolar es regulado en el corto plazo por mecanismos extrínsecos e intrínsecos: Son extrínsecos: 1) la regulación nerviosa (simpática, parasimpática); 2) la humoral; y 3) la hormonal; Son intrínsecos factores autocrinos, paracrinos e intracrinos, tales como los derivados del endotelio y del metabolismo celular; entre ellos debe también tenerse en cuenta a la autorregulación (“reflejo miogénico”). En la regulación a largo plazo se produce regulación neurohumoral, además del tono vascular del volumen sanguíneo y de factores renales, participando en ese momento activamente el Sistema Renina Angiotensina (SRA).

1) Regulación extrínseca nerviosa.

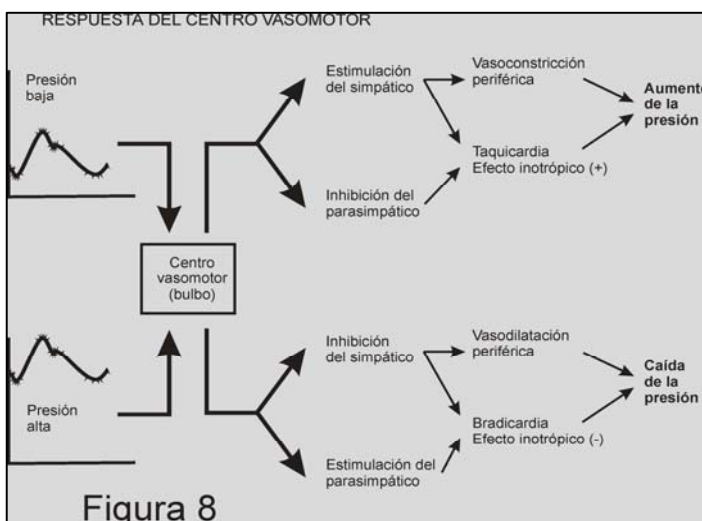


En la regulación nerviosa interviene el control autonómico, en el que participa esencialmente el Sistema Nervioso Simpático (SNS), los barorreceptores (BRs) arteriales y sus reflejos, el centro vasomotor de la base cerebral, y otros núcleos y áreas cerebrales.

Sistema Nervioso Simpático.

Barorreceptores (BRs).

Ante un aumento agudo de la presión arterial (PA) se distienden los Barorreceptores arteriales (BRs) aórtico y carotídeo, ubicados en el arco aórtico y en el seno carotídeo, también llamados BRs aortocarotídeos “de presión alta”, que envían las señales sensadas al Sistema Nervioso Central (SNC) por vía del nervio aórtico combinado con el neumogástrico el grupo celular del arco aórtico y por medio del nervio glosofaríngeo (nervio de Hering) el seno carotídeo. Estas señales o reflejos inhiben - en el



centro vasomotor del bulbo raquídeo - al SNS, luego de hacer sinápsis con el núcleo del tracto solitario (NTS). Al mismo tiempo ² aumenta el tono parasimpático. Se logra así - ante un

incremento inopinado de la PA - disminuir la frecuencia cardiaca, la contractilidad y el VM, así como la RVP (Fig. 7). Ambos BRs son óptimamente eficaces en un rango de presiones que va de los 60 a los 180 mmHg, pero si se los mide por separado los carotídeos son más sensibles, es decir que empiezan a descargar a presiones más bajas, y para cada presión por encima de ese umbral descargan más que los aórticos. A medida que un BR es estirado en forma creciente va aumentando el número de impulsos o potenciales de acción que viajan por el nervio correspondiente hacia el centro vasomotor, ocurriendo lo opuesto ocurre si la presión baja: el descenso de PA puede llegar a un valor por debajo del cual no hay más descargas (umbral del BR). Por ejemplo, cuando se pasa rápidamente de la posición de reposo a la de pie, hay una caída súbita del VM y de la PA, por lo cual ante la menor distensión el BR cesa en su accionar inhibitorio del SNS y el centro vasomotor responde con descarga simpática (Fig. 8), produciendo vasoconstricción, taquicardia y aumento del inotropismo, aparte de efectos renales y sobre el SRA. Juntamente con los BRs arteriales hay un sensado del volumen circulante por medio de ramas del neumogástrico que inervan las aurículas y ventrículos cardiacos y que son los BRs cardiopulmonares o "de baja presión". Estos receptores responden a alteraciones del volumen de llenado cardiaco, y cuando son estimulados por un aumento responden por medio de fibras aferentes al cerebro para inhibir el SNS y disminuir la secreción de renina, descendiendo de tal forma la RVP y evitando el aumento de PA². El aumento de retorno venoso puede provocar en ciertas circunstancias aumento de la frecuencia cardiaca por medio de activación medular de actividad eferente simpática al nódulo sinusal, constituyendo un reflejo, llamado de Bainbridge³, de poca frecuente observación². Otros BRs cardiopulmonares estimulados por aumento del volumen sanguíneo provocan disminución de la liberación de la hormona antidiurética⁴. Hay además fibras vagales aferentes amielínicas en aurículas y ventrículos que van a receptores activados en su frecuencia de descarga por aumento de presiones auriculares y ventriculares. Se comportan en forma similar a la de los BRs arteriales, pero tiene la particularidad que de acuerdo a las circunstancias pueden reforzar u oponerse a la actividad de los BRs. En el caso de hipertensión arterial (HTA) crónica los BRs presentan el fenómeno de reajuste o reubicación, por el cual su umbral de activación se torna más alto que lo normal, aunque todavía son capaces de responder a los ascensos agudos, pero sin llevar las cifras de PA a lo normal. El SNS nunca está completamente inhibido, aún cuando la PA sea alta⁴. Las anomalías de los BRs no llevan directamente a HTA pero incrementan la labilidad de la PA y aceleran el daño de órganos blanco.

Quimiorreceptores (QRs): Son grupos celulares que sensan hipoxia, hipercapnia y estrés oxidativo. Están ubicados en los senos carotídeos y en sectores adyacentes de la aorta (QRs periféricos) y en el bulbo raquídeo, y son sensores de pO₂, pCO₂ y de concentración de H⁺, siendo su función la de regular la actividad respiratoria para mantener dentro de límites normales a esas

variables³. Los QRs periféricos se ubican en los cuerpos carotídeos de las arterias carótidas externas. En respuesta a una disminución del pO_2 el cuerpo carotídeo libera ATP para activar fibras aferentes del nervio del seno carotídeo que llevan la información a los centros respiratorios reguladores cerebrales. Cuando hay un aumento de pCO_2 las estructuras quimiosensibles de la superficie ventral del bulbo raquídeo liberan ATP, el que va a actuar localmente en esa zona⁴. Aunque de menor importancia que los BRs en la regulación de la PA, pueden participar en ella activamente en casos de hipoxia marcada⁵.

Osmorreceptores (ORs): Otros sensores intervinientes en la regulación de la PA son los ORs: el aumento de la osmolaridad plasmática estimula la actividad del SNS, y puede producir incremento sostenido de la PA a través de estimular receptores cerebrales. Se supone que los ORs se ubican en el núcleo paraventricular hipotalámico de la *lamina terminalis* del cerebro anterior. Estos receptores podrían tener su papel en la HTA sensible a la sal^{6,7}.

Localizaciones cerebrales: En el cerebro son muy numerosas las regiones y núcleos cerebrales que participan en la regulación de la actividad simpática. En primer lugar debe citarse al NTS, que recibe la información de los cambios de PA sensados por BRs, QRs, ORs y otros mecanismos, y la integra; recibe además la que le viene del tronco cerebral y del cerebro anterior. Las proyecciones del NTS modifican las actividades preganglionares simpática y parasimpática y regulan la liberación de arginina vasopresina (aVP) hipotalámica⁵; la aVP actuando sobre el área postrema inhibe la actividad del SNS y aumenta la sensibilidad de los BRs. Por lo contrario la Angiotensina local en ese área (probablemente Ang III) disminuye la sensibilidad de los BRs y aumenta la actividad del SNS. También es importante conocer que las neuronas motoras que manejan la actividad nerviosa simpática periférica provienen del núcleo ventrolateral rostral (NVLR) del bulbo raquídeo, a veces llamado *centro de control vasomotor*⁸. Cuando se estimulan las entradas a esa zona se aumenta la actividad del SNS y se produce vasoconstricción y aumento de la PA⁵. Esa zona es la responsable de la vasoconstricción, inotropismo positivo y liberación de noradrenalina (N-A) que regulan el estado basal de la PA. El aumento de descarga de esa zona origina HTA. El hipotálamo integra y diferencia las señales de entrada ambientales y de comportamiento – tales como “pelear o huir” – que a su vez modifican las señales emitidas por el NVLR⁸.

Otros centros cerebrales: Además de las mencionadas, hay núcleos y zonas cerebrales que participan en la regulación de la PA, cuya descripción detallada está más allá de los alcances propuestos para éste capítulo, pero cabe mencionar al área postrema, núcleo preóptico, núcleo paraventricular, zona anterior del tercer ventrículo, amígdala cerebelosa, e hipocampo. Con

seguridad investigaciones futuras develarán importantes funciones regulatorias de esas regiones.

Neurotransmisores: La Noradrenalina (N-A) es el transmisor del SNS formado en la terminación sináptica de los nervios simpáticos y allí liberado. El parasimpático tiene como transmisor a la acetilcolina. Estos neurotransmisores actúan sobre receptores adrenérgicos (la N-A) y colinérgicos (la acetilcolina). También son neurotransmisores la dopamina y la serotonina. Ante un estímulo se libera N-A, la que se liga al receptor ubicado en la membrana celular, produciendo AMPc luego de algunos pasos previos, quien activa a la Proteín-Kinasa A, que fosforila a canales de Ca^{++} de la membrana celular (promueve la entrada de este ión en la célula). Por su parte la actividad vagal muscarínica inhibe o atenúa el efecto adrenérgico. En el parasimpático el neurotransmisor que actúa sobre los receptores muscarínicos es la acetilcolina. El simpático y el parasimpático modulan las funciones lusitrópicas, inotrópicas y cronotrópicas del corazón y el tono vascular. El SNS también participa en el remodelado ventricular y en la hipertrofia ventricular. La activación del SNS genera vasoconstricción, aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad miocárdica y estimulación renal. Las concentraciones plasmáticas de N-A están también influenciadas por cambios neuronales en su liberación y recaptación y alteraciones en su depuración metabólica⁹.

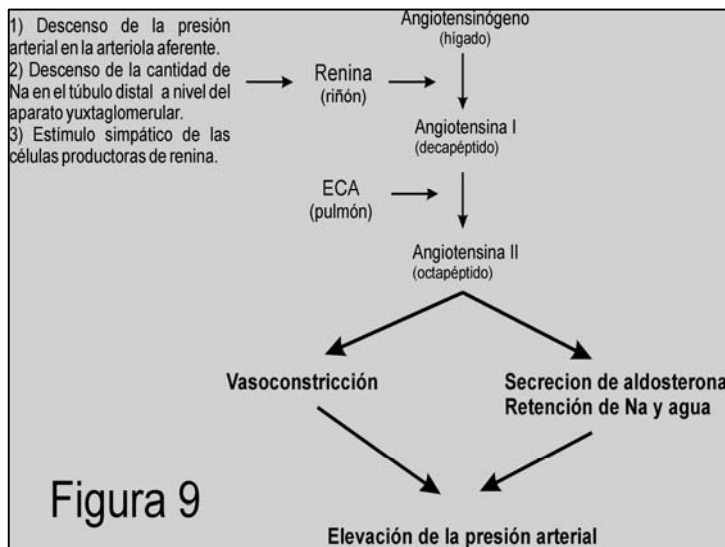
Sistema Nervioso central (SNC) y SNS: Los mecanismos dependientes del SNC que intervienen en la actividad del SNS son^{10, 11}: 1) El SNS muscular, que ejerce una acción simpaticoexcitatoria en el SNC (la Ang II impide la inhibición del SNS muscular). 2) Los aumentos de insulina plasmática que aumentan la actividad simpática, residiendo esta acción en el SNC. 3) La presencia de opioides endógenos que inhiben los barorreflejos. 4) el óxido nítrico (NO) que actúa en el SNC inhibiendo la actividad del SNS. Los neurotransmisores se ligan a receptores ubicados en las membranas celulares.

Receptores: Son moléculas o complejos moleculares capaces de reconocer y actuar selectivamente con el agente agonista, y después de ligarse a él, generar ciertas señales que inician la cadena de eventos que llevan a la respuesta biológica (Khan CR, citado por²). Los receptores específicos α -adrenérgicos, β -adrenérgicos, y muscarínicos colinérgicos constituyen el primer escalón del señalamiento celular. Estos a su vez se conectan con proteínas de la membrana celular y con vías intracelulares que modifican, integran y transducen las señales del exterior. De esta forma las señales autonómicas son reguladas por medio de los abundantes receptores de la superficie celular y moduladas en múltiples puntos de las vías efectoras. El neurotransmisor se liga por unión directa a la proteína del receptor, cumpliendo el primer paso de lo que se denomina "transducción de señal" o sea transmisión de la información hacia el interior de la célula por un "segundo mensajero" siendo el 1er. mensajero el neurotransmisor. Es probable que

la afinidad de los receptores por sus sistemas efectores se regule por cambios de conformación estructural del receptor inducidos por la exposición a ligandos¹². Hay dos familias de receptores: 1) la familia de los β -AR con sus tres subtipos β_1 , β_2 y el β_3 (este último con intervenciones y acciones poco conocidas); 2) la familia de los α -AR (con sus tipos α_1 y α_2). Los receptores que intervienen en la contractilidad y la frecuencia cardíacas son los β -adrenérgicos, mientras que los relacionados con el tono vascular son los α -adrenérgicos. Receptores colinérgicos o muscarínicos reciben a la acetilcolina e intervienen en señales opuestas a la de la estimulación adrenérgica. La estimulación β aumenta la frecuencia cardíaca mientras que la colinérgica la disminuye. Los β_1 tienen efectos estimulantes cardíacos mientras que los β_2 intervienen en la vasodilatación y broncodilatación. La estimulación α_1 genera vasoconstricción.

2) Regulación extrínseca humoral .

Sistema Renina Angiotensina (SRA): Es regulador de la PA en el mediano y largo plazo. Ejerce un rol central en la fisiopatología de la HTA y de la insuficiencia cardíaca (IC). Sus acciones



principales incluyen la de regular la PA, el tono vascular, y la volemia, y facilitar la transmisión simpática. La hormona final del SRA es la Angiotensina II. Se forma luego de una cadena de eventos, iniciada por la síntesis de preprorenina, que luego se convierte en prorenina, que es almacenada en gránulos de las células yuxtglomerulares del riñón, ubicadas en la arteriola aferente terminal (Fig. 9).

Las vías involucradas en la secreción de renina incluyen a los BRs renales, a la mácula densa, y a nervios renales¹³, y a factores humorales. En estos últimos el estimulante primario - segundo mensajero - de liberación de renina es el AMPc. Otros factores humorales incluyen a la misma Angiotensina, endotelina (ET-1), y los Péptidos Natriuréticos.

El BR renal, considerado el más importante regulador de la liberación de renina, está ubicado en la arteriola glomerular aferente y estimula la formación de renina cuando sensa disminución de la presión de perfusión, atenuando la producción cuando la presión aumenta. Cuando hay alta presión de perfusión se suprime la generación de renina a través de la producción de adenosina, de sintasa endotelial de óxido nítrico, de producción de AMPc y de autorregulación (reflejo

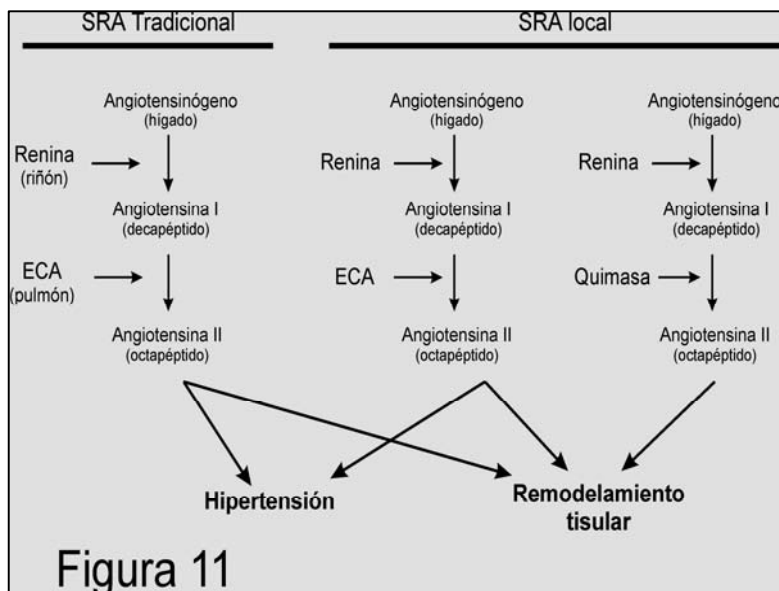
Crackower y col²⁰ han demostrado que tiene efectos directos sobre la función cardiaca. La ECA-2 (también llamada ECA-H) no hidroliza a la bradiquinina²¹ (Fig. 10).

La Ang 1-7 no es dipsogénica ni secretagoga de aldosterona, pero si libera vasopresina, prostaglandinas y NO. También inhibe el crecimiento del músculo liso vascular. Es un vasodilatador en muchos lechos vasculares, incluyendo el coronario de perros y cerdos, la aorta de la rata y las arterias mesentéricas felinas. La endopeptidasa neutra (NEP) y la ECA-2 llevan a la formación de la Ang 1-7. Bloquea la vasoconstricción inducida por Ang II en arterias humanas²². El Mas es el

receptor de la Ang 1-7²³. La inactivación de NEP causa caída de la PA. Los niveles de Ang 1-7 aumentan casi 25 veces después de la inhibición de ECA o del receptor AT₁. Los efectos de la Ang 1-7 son principalmente vasodilatadores y antitroficis: inhibe síntesis proteica; amplifica el efecto vasodilatador de la bradiquinina; y probablemente reduce la liberación de N-A a través de un mecanismo mediado por la bradiquinina y el NO que estimula el señalamiento GMPc/proteinkinasa G. Está presente en el tejido cerebral participando en la regulación de la PA: en el NTS provoca bradicardia y respuesta depresora y aumenta el control barorreflejo de la frecuencia cardiaca, efectos que están incrementados en animales hipertensos. En el NVLR del bulbo raquídeo la Ang 1-7 produce respuestas presoras, mientras que en la zona caudal de ese núcleo desciende la PA al inhibir la acción presora de la zona rostral. La Ang 1-7 estimula la producción de NO (vía Akt) y de bradiquinina (BK). La Angiotensina A (Ang A) es un péptido derivado de la Ang II

probablemente generado por transformación enzimática por medio de una aspartato-decarboxilasa derivada de los leucocitos²⁴. Es vasoconstrictor potente y está aumentado en la insuficiencia renal terminal. Tiene un fuerte agonismo con el receptor AT₂, por lo cual puede modular los efectos dañosos de la Ang II.

Aparte de la formación por ECA o por caminos



alternativos de la Ang II a nivel renal, debe tenerse en cuenta la existencia de Sistemas Renina-Angiotensina (SRA) locales, tisulares²⁵⁻³² (Fig. 11). Aún no está claro si la actividad tipo renina tisular resulta de la presencia local de renina o de la presencia de enzimas proteolíticas como catepsinas, o si la renina presente en ciertos tejidos proviene del plasma sin ser resultado de

síntesis local³². En condiciones fisiológicas la renina tisular proviene de la circulación²⁷, siendo captada por un proceso activo a nivel local³³. En el tejido cardíaco se ha encontrado expresión de genes de todos los componentes del SRA, incluyendo el RNA mensajero (mRNA) del gen de la ECA²⁹. En el cerebro y el ovario habría seguridad de la síntesis local^{34,35}, observándose producción autónoma en el cerebro y de prorenina en el ovario. La Ang II juega un importante papel en la regulación de las funciones renales, vasculares y cardíacas. Sus funciones principales se vinculan a modulación (favorecedora) de la transmisión sináptica, estimulación de secreción de la arginina-vasopresina (AVP) u Hormona Antidiurética Hipotálamo-hipofisaria, estimulación de la sed, vasoconstricción, estimulación de la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal, y acción mitogénica. Modula la excreción renal de Na⁺, y la contracción y relajación miocárdica y el tono vascular¹⁷. Participa en la regulación del tono vasomotor, del crecimiento celular y de apoptosis, jugando así un muy importante papel en la fisiopatología de la HTA y de la insuficiencia cardíaca. Dentro de los efectos vasculares de la Ang II están las trombosis³¹: el endotelio produce t-PA (Tisular Plasminogen Activator), de acción crucial en la fibrinólisis endógena y la Ang II inhibe la fibrinólisis al aumentar la expresión de PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1). Además la Ang II aumenta la producción endotelial de ET-1, poderoso vasoconstrictor. La Ang II estimula la síntesis de colágeno y el crecimiento de las células musculares lisas vasculares (CMLV) en cultivo y promueve la proliferación de células simil-fibroblastos mientras que la Prostaglandina E₂ inhibe la proliferación de fibroblastos en medios pulmonares³⁶.

Receptores de Ang II. Los principales son los AT₁ y AT₂, ambos miembros de la familia de receptores acoplados a proteínas G con 7 dominios transmembrana. La mayoría de los efectos hemodinámicos de la Ang II se explican por su unión al receptor AT₁, mientras que al AT₂ se lo vincula con los efectos sobre la proliferación tisular. Uno de los primeros efectos de la activación del receptor AT₁ es la activación de la fosfolipasa C- α vía la proteína G_q, generando inositol trifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG). El IP₃ se une a receptores intracelulares liberando Ca²⁺, y además hay una entrada adicional por canales voltaje-operados, todo lo cual lleva al aumento del Ca²⁺ intracelular libre y a su unión a calmodulina. Esto activa luego a kinasas específicas que producen el efecto final. Adicionalmente a lo anterior, la activación del receptor AT₁ estimula a la fosfolipasa D, la cual degrada a la fosfatidilcolina generando ácido fosfatídico y luego DAG. Este, unido al incremento del Ca²⁺ citosólico activan a la proteína kinasa C, desencadenando la estimulación de una amplia red de señales, como por ejemplo: 1) tirosina-kinasas no unidas a receptores, 2) proteína-kinasas activadas por mitógenos, 3) activación de fosfolipasa A2 y liberación de ácido araquidónico y compuestos derivados del mismo, 4) activación de kinasas de la

familia Janus y activadores de la transcripción, que llevan a su vez a cambios en la expresión de genes que regulan el crecimiento celular y la síntesis de matriz extracelular, 5) estimulación de la NADH/NADPH oxidasa unida a la membrana, que tiene un rol primordial en la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), tales como anión superóxido, peróxido de hidrógeno, hidroxilo, peroxinitrito, etc.- con la eventual activación de vías relacionadas a las MAPK (Mitogen Activated Protein Kinases). La importancia relativa de cada sistema de transducción por supuesto varía según el tipo de tejido y la respuesta en estudio.

Aldosterona: Como ha sido dicho la Ang II promueve la liberación de aldosterona por las suprarrenales. La corteza suprarrenal produce hormonas mineralo-corticoideas y glucocorticoideas. De las primeras la principal es la aldosterona, que actúa principalmente en el epitelio de los riñones, glándulas salivales y colon. Tiene receptores de gran afinidad que se encuentran en el hígado, cerebro, hipófisis y monocitos³⁷. Su característica acción hormonal es de producir retención de sodio y excreción de potasio. Se han descrito efectos “no genómicos” de la aldosterona en células epiteliales, CMLV, células musculares esqueléticas y colónicas renales^{38,39}, así denominados por su velocidad, su independencia de la síntesis proteica, y por no ser inhibidos por la espironolactona. Se producirían a través de cambios en distintos tejidos del pH intracelular, del Ca^{++} intracelular y del Na^+ intracelular. Así se ha visto que la aldosterona tiene efectos rápidos en el intercambio Na^+/H^+ . No está aclarado aún el mecanismo del efecto rápido inotrópico de la aldosterona. La espironolactona también produce efectos inotrópicos positivos, que además son aditivos a los de la aldosterona. Los mayores reguladores de la secreción de aldosterona son la Ang II, el ión K^+ , y el ACTH³⁹. El ACTH, cuando estimula en forma continua, tal como puede ocurrir en el estrés crónico, produce disminución de la secreción de aldosterona. Ejercen una acción estimulante menor la Ang III, la ET-1, vasopresina y serotonina, siendo inhibidores la somatostatina, el ANP, la endorfina β , dopamina, y la digoxina. La hormona regula el transporte de Na^+ en las células cardíacas⁴¹. Directamente estimula la síntesis del mRNA de la Na^+, K^+ -ATPasa y la acumulación de proteínas en las células cardíacas⁴². También activa al cotransportador $Na^+-K^+-2Cl^-$ para aumentar la entrada de Na^+ y estimular la bomba Na^+-K^+ ^{42,43}. Otra acción es la de regular la entrada de Ca^{++} en los miocitos^{44,45}. En anillos vasculares con conservación de endotelio, la aldosterona atenúa rápidamente la vasoconstricción inducida por fenilefrina. El efecto de la aldosterona es potente, altamente específico y depende de la eNOs (Oxido Nítrico sintasa endotelial). La activación de la eNOs mediada por la aldosterona es dependiente de la fosfatidil-3-inositol kinasa. La presencia de aldosterona provoca activación de la ERK y p70 S6 kinasa de las CE y de las CMLV, que también dependen de la fosfatidil-3-inositol kinasa. O sea que la aldosterona modula la reactividad vascular.

Péptidos Natriuréticos: Los Péptidos Natriuréticos (PN) tienen importante participación en la regulación de funciones renales, humorales y cardiovasculares⁴⁶⁻⁵⁰. El Péptido Natriurético Atrial (ANP=siglas inglesas) fue descrito por De Bold⁴⁶, en 1981. Es secretado como prohormona que luego da lugar al pro-ANP terminal amino (t-N) y al ANP activo. Posee propiedades natriuréticas, vasodilatadoras, inhibitoras de la renina, y supresoras del crecimiento.

Tipos de PN: Los PN son de tres tipos: 1) El tipo A es el ANP (A-type Natriuretic Peptide o Atrial Natriuretic Peptide), que es un polipéptido de 28 aminoácidos formando un anillo de 17 aminoácidos unidos por una ligadura disulfídica entre dos residuos de cisteína, con una extensión terminal carboxilo que le confiere la actividad biológica. 2) El tipo B es el BNP (B-type Natriuretic Peptide o Brain Natriuretic Peptide), que se origina en el miocardio, y es un polipéptido de 32 aminoácidos, formando un anillo similar al del ANP de 17 aminoácidos. 3) El tipo C es el CNP (C-type o C- Natriuretic Peptide); es producido por el endotelio, y presenta dos sub-tipos: c-53 y C-22 (de acuerdo al número de aminoácidos de cada uno), formando como en el caso de los anteriores un anillo de 17 aminoácidos, pero carece de la terminal carboxilo; los subtipos de CNP también están presentes en el corazón, pero en cantidades muy bajas. Un cuarto PN es la **urodilatina**, proANP formado en el riñón por los aminoácidos 95-126, que consta de 32 aminoácidos que forman el mismo anillo de los tipos anteriores y presenta una terminal carboxilo; circula en escasos niveles en el plasma (9-12 pg/ml). En el año 1999 se descubrió la presencia de un quinto miembro, denominado Dendroaspis Natriuretic Peptide (DNP), de 38 aminoácidos, originalmente aislado del veneno de la serpiente Mamba verde (*Dendroaspis angusticeps*), que se encuentra en el plasma y en las aurículas humanas, con efectos natriuréticos y vasodilatadores (en arterias coronarias)⁵⁰. Tomados conjuntamente el ANP, el BNP (BNP), y el proANP t-a, constituyen menos del 5% de los péptidos circulantes. El pro-ANP 1-30 o péptido natriurético de larga acción, el dilatador vascular y el kaliurético constituyen el 95% de los péptidos natriuréticos atriales circulantes conocidos⁴⁸.

Aspectos bioquímicos de los PNs: Los PN provienen de prohormonas. La prohormona del ANP consta de 126 aminoácidos y contiene diversos péptidos, numerados por sus secuencias de aminoácidos⁵¹: proANP con los aminoácidos 1-30 que es el *péptido natriurético de larga acción*; proANP con los aminoácidos 31-67 que es el *dilatador vascular*; proANP con los aminoácidos 79-98 que es el *péptido kaliurético* y el ANP con los aminoácidos 99-126. El dilatador vascular y el natriurético de larga acción circulan en proporciones 24 veces mayores que el ANP en normales; el kaliurético en proporciones 3 veces mayores que el ANP. El proANP 1-30 y el 31-67 aumentan la síntesis de prostaglandina E₂, y por ella inhiben la Na⁺ K⁺ ATPasa renal. Los efectos diuréticos y

natriuréticos son mediados por el GMPc. Además del corazón otros órganos contienen ANP, tales como el cerebro, el lóbulo anterior de la hipófisis, el pulmón y el riñón. El proANP terminal-amino (proANP t-a) es depurado en el riñón siendo su vida media considerablemente mas larga que el ANP. Es inactivo, pero su dosaje da una adecuada noción de los niveles activos de los PN. El gen de ANP forma primero una prohormona en el corazón y en el riñón. En la prohormona de 126 aminoácidos hay cuatro hormonas cuyas principales funciones biológicas son la regulación de la PA y el mantenimiento del volumen plasmático: 1) El LANP (Long Acting Natriuretic Peptide = Péptido Natriurético de larga acción), que consiste en los primeros 30 aminoácidos (aa) de la prohormona; 2) El Dilatador Vascular (Vessel Dilator) con los aa 31-67; 3) péptido kaliurético (Kaliuretic Peptide) con los aa 79-98 y 4) y el ANP que tiene los aa 99 a 126. Las hormonas peptídicas natriuréticas son sintetizadas por tres genes diferentes y almacenadas como tres distintas prohormonas; los genes BNP y CNP sintetizan cada uno solamente una hormona con sus respectivas prohormonas (p.ej. BNP y CNP) que se opone a las cuatro hormonas sintetizadas por el gen de la prohormona ANP que circulan con concentraciones plasmáticas distintas: la del Dilatador Vascular y LANP 17 a 22 veces mayor que ANP, 33 a 48 veces mayor que BNP, y 170 a 177 veces mayor que urodilatina, la cual en principio se pensó que no estaba en la circulación. La urodilatina consiste en el 0,3% de la concentración de los PNs circulantes. ANP es el 2% y el BNP el 1% de las concentraciones circulantes de PNs. Las otras tres hormonas cardiacas (Dilatador vascular, LANP y Péptido kaliurético) constituyen el 95% de los PNs circulantes ⁴⁷ .

Producción de los PNs: ANP y BNP son sintetizados principalmente en la aurícula y en los ventrículos y participan en el control de la P.A. y el equilibrio hidroelectrolítico, protegiendo al sistema cardiovascular de la sobrecarga de volumen. El CNP se expresa en el cerebro pero es producido fundamentalmente por las células endoteliales (CE) y otros tejidos, y tiene escasa acción natriurética, pero si vasodilatadora e inhibidora del crecimiento de las células musculares lisas (CML).

Aspectos fisiológicos de los Receptores de los PNs : Los PNs estimulan la acumulación de GMPc, y por la acción favorecedora de éste sobre el NO, pueden intervenir regulando el remodelado vascular ⁵² . Intervienen, juntamente con el NO y el GMPc, inhibiendo los efectos promotores del crecimiento de la noradrenalina (N-A) ⁵³ sobre cardiomiocitos y fibroblastos. Los PNs ejercen su acción a través del incremento intracelular del GMPc, siendo una de las dos principales vías de generación del mismo a partir del GTP . Actúan a través de las guanilatociclasas de membrana (GC-A y GC-B). La 2da. vía para la síntesis del GMPc implica activación de la óxido nítrico sintetasa (NOs), siendo el NO activador de las guanilato ciclasas solubles ⁵⁴ . Son vasodilatadores e inhiben el crecimiento de las células vasculares. El ANP y el BNP liberados por el corazón ante el

estiramiento miocárdico y el CNP, liberado por el endotelio, causan vasodilatación por relajación del músculo liso. La acción diurética de los PNs se debe a acciones hemodinámicas renales y también directas tubulares⁵⁵. Dentro de las primeras la más importante es aumentar la filtración glomerular como resultado de vasodilatación de la arteria aferente y vasoconstricción de la arteria eferente. También provoca acumulación de GMPc en las células mesangiales causando relajación de las mismas y aumentando la superficie de filtración. Como acción directa tubular pueden inducir la producción de urodilatina, o responder a PNs de la circulación general. La natriuresis responde a diversos mecanismos: 1) aumento de Na^+ al túbulo colector de la médula interna a través de una disminución de la hipertonidad medular interna que reduce el flujo líquido hacia el asa de Henle; 2) efecto inhibitorio de la captación de Na^+ al inhibir canales de sodio sensibles a la amilorida; y 3) estimulación de la secreción sensible a la furosemida de Na^+ y Cl en el túbulo colector de la médula interna. Además el ANP inhibe la inducción por Ang II del transporte de sodio y agua en el túbulo proximal, el transporte tubular de agua por antagonismo de vasopresina en el túbulo colector, y las acciones tubulares distales de aldosterona. También provoca aumento del aporte de Na^+ a la mácula densa inhibiendo así la secreción de renina y producción de Ang II. A diferencia de los otros PNs, el CNP tiene escasa o nula acción diurética⁵⁶. Los PN logran sus efectos biológicos a través del GMPc luego de activar 2 receptores (NPR) biológicamente activos, del tipo guanilato ciclasa (unido a la membrana) denominados GC-A y GC-B o NPR-A (o NPR-1) y NPR-B (o NPR-2)⁴⁷. Un tercer receptor es el NPR-3, que se desempeña como un receptor de "clearance" (depuración), por lo que es denominado NPR-c. El GMPc es sintetizado a partir del GTP por las guaniliclasas (GC), enzimas de las cuales se conocen hasta el presente desde la A hasta la G (GC-A hasta GC-G). La guanilato ciclasa soluble es parcialmente homóloga a esas enzimas, y es el receptor del NO. Estas enzimas funcionarían como receptores para ligandos específicos. La primera de las GC que fue aislada presenta receptores para la familia de los PNs: GC-A para el ANP y el BNP y GC-B para el CNP⁵⁷. El ANP y el BNP tienen alta afinidad por el GC-A, mientras que el CNP se liga selectivamente al GC-B⁵⁸. El BNP parece no tener un receptor específico, y usa el GC-A (NPR-A) para sus acciones y al NPR-c para su depuración. Además de sus acciones diuréticas y vasodilatadoras el ANP modula el SNS sensibilizando las terminaciones nerviosas de los eferentes de los barorreceptores arteriales y cardíacos, inhibiendo la transmisión simpática ganglionar y por acción sobre el SNC⁵⁹. Hay un relativo efecto inhibitorio en el tráfico simpático a los músculos esqueléticos (pantorrillas). También ejerce efectos inhibitorios indirectos sobre el SNS al disminuir la activación de los BR cardiopulmonares mediante el descenso de las presiones de llenado ventricular^{60, 61}. El ANP, el BNP y el CNP aumentan la respuesta bradicardizante a la activación de los receptores cardiopulmonares⁶². Es muy importante

la intervención de los PNs en el mantenimiento de la estabilidad circulatoria, actuando como factores antihipertensivos y reductores del volumen líquido. Los PNs provocan disminución del retorno venoso, y de allí disminución del VM. Inhiben la acción vasoconstrictora del SRA, del SNS y de la ET.1 y en el SNC modulan el tono vasomotor, la sed y la liberación de vasopresina. Experimentalmente la supresión del ANP o de su receptor GC-A lleva a HTA crónica severa, mientras que la expresión en exceso de uno o ambos de los dos produce una caída de presión arterial. La principal acción hipotensora del ANP incluye la vasodilatación; aumento de permeabilidad vascular; inhibición del SRA por acciones directas sobre las células yuxtglomerulares; inhibición del tono simpático y estimulación de la función renal. El CNP actúa como regulador del tono vascular y del crecimiento del músculo liso. Su secreción a nivel endotelial es estimulada por citoquinas tales como el TGF-beta y el TNF-alfa (Stingo AJ).

Vasopresina: La *arginina vasopresina* (AVP) es un nonapéptido de peso molecular 1.099 sintetizado en el hipotálamo, En años anteriores se tuvo en cuenta su potente efecto vasoconstrictor, pero luego se vió que también aumentaba la permeabilidad al agua en los tubos colectores del riñón, incrementando la reabsorción de la misma, razón por la cual también se la conoce como Hormona Antidiurética. Cuando en el nonapéptido se sustituye la isoleucina ubicada en posición 3 por fenilalanina se constituye la oxitocina (Ox), que tiene acción constrictora uterina potente ^{55,63}.

La secreción de vasopresina se produce en respuesta a la hiperosmolaridad o a la acción estimulante de la Ang II, que actúan en conglomerados celulares del hipotálamo, tales como el *órgano subfornical* y células del *órgano vascular de la lámina terminalis* o del *núcleo mediano preóptico*, que producen la hormona que luego almacenan en el lóbulo posterior de la hipófisis (constituido por los axones de las células magnocelulares y parvocelulares ubicadas en los núcleos mencionados). Los estímulos para la secreción de AVP aumentan el mRNA (mensajero del Acido Ribonucleico) y su transcripción en las neuronas magnocelulares. En ratas la deshidratación acelera la transcripción y aumenta los niveles de los mRNA de AVP y de Ox, mientras que la hipoosmolaridad produce una disminución de esos mensajeros. La cantidad de AVP almacenada en la hipófisis posterior es aproximadamente equivalente a la cantidad de hormona suficiente como para mantener una liberación - en condiciones basales - durante 30 a 60 días o en la caso de necesidad de liberación máxima, durante 5 a 10 días. La deshidratación o la sobrecarga de sal estimulan la liberación de AVP, y si el estímulo es prolongado e intenso puede llevar al agotamiento del almacenamiento. Experimentalmente se observa retorno al estado fisiológico basal en 7 a 14 días, cuando se permite al animal ingerir la cantidad normal de agua. Cuando existe una hipovolemia lo suficientemente intensa como para causar un descenso de la presión arterial se produce un abrupto y exponencial aumento en sangre del nivel de AVP.

La AVP participa entonces principalmente en el sistema de regulación de la osmolaridad pero

también el en sistema de regulación de la presión y del volumen, aunque en este último es francamente predominante la acción del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona.

La estimulación de la liberación de AVP se produce por disminución súbita del estiramiento cardíaco por caída del volumen de carga ventricular – sentido por el mecanoreceptor ventricular – y por el cese de la acción inhibitoria simpática de los BRs carotídeo y aórtico y directamente por activación de receptores hipotalámicos que sensan cambios ósmóticos menores del 1%. El estímulo de la hipovolemia puede sobrepasar al efecto de la disminución osmótica en forma tal que se puede estimular la liberación de AVP pese a la existencia de hiponatremia significativa(Larsen). También son importantes estimulantes de la secreción de AVP la N-A y la Ang II La concentración plasmática normal de AVP es de 3 pgm/ml. Un leve aumento de esa cantidad a 9 pgm/ml reduce el flujo medular renal y ejerce potente efecto antidiurético al aumentar la permeabilidad al agua del tubo colector. O sea que la AVP es la determinante mayor de la tasa de excreción renal de agua. Cuando hay depleción de volumen e hipotensión arterial pueden observarse altos niveles plasmáticos de AVP (20-400 pgm/ml). La AVP tiene 3 receptores: V1a, V1b (también llamado receptor V3) y V2 . El gen del receptor V1a – mediador de vasoconstricción e hipertrofia miocárdica - se expresa en los vasos sanguíneos de una amplia variedad de órganos y tejidos (células musculares lisas vasculares, plaquetas, linfocitos y monocitos, corteza suprarrenal y miocardio). Los receptores V2 se encuentran principalmente en las células de los tubos colectores renales, donde estimulan a la acuaporina-2 (proteína de los canales de agua celulares, que aumenta la permeabilidad de la membrana celular al agua). El receptor V1b (o V3) modula la liberación de ACTH y de β -endorfina. Cabe señalar que la ACTH estimula la liberación de aldosterona (que puede provocar retención de sodio y reabsorción de agua).

En normales la estimulación de V1a no provoca HTA, porque hay simultánea estimulación de V2 , que tiende a bajar la frecuencia cardíaca y el volumen minuto. Niveles que superan los límites fisiológicos reducen la contractilidad y el flujo coronario por mediación de V1a, mientras que en niveles fisiológicos tienen efectos opuestos provocando ligero aumento de la contractilidad.

Bibliografía

- 1) Levy MN, Pappano AJ: Cardiovascular Physiology, 9th. Ed., 2007, pp. 110-117.
- 2) Opie LH, Paterson DJ. Blood pressure and peripheral circulation. In Heart Physiology, From Cell to Circulation. Ed. By Lionel H. Opie. Lippincott Williams & Wilkins, 4th Edition, 2004
- 3) Klabunde RE. Cardiovascular Physiology Concepts. Lippincott Williams & Wilkins, 2005, PA, USA
- 4) Gourine AV.: On the peripheral and central chemoreception and control of breathing: an emerging role of ATP. J Physiol 2005;568:715-724
- 5) Wyss JM. Central Nervous System in arterial pressure regulation. In Hypertension Primer. The essentials of high blood pressure : Basic science, Population science and clinical management. 4th Edition, 2008. Ed. by Izzo JL, Sica DA, Black HR. AHA Learning Library
- 6) Stocker SD, Osborn, JL, Carmichael SP.: Forebrain osmotic regulation of the sympathetic nervous system. Clin Exp Pharmacol Physiol 2008;35:695-700
- 7) Brooks VL, Haywood JR, Johnson AK.: Translation of salt retention to central activation of the sympathetic nervous system in hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol 2008;32:426-32
- 8) Izzo JL: El sistema nervioso simpático en la elevación de la presión sanguínea aguda y crónica. En Hipertensión. El Riñon de Brenner y Rector. McGraw-Hill Interamericana, 2002, México
- 9) Lamba S, Abraham WT.: Alterations in adrenergic receptor signaling in heart failure. Heart Failure Rev 2000;5:7-16

- 10) Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmsen L.: Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation with mortality. *Circulation* 1990;82:1730-36
- 11) Zucker IH. Novel mechanisms of sympathetic regulation in chronic heart failure. *Hypertension* 2006;48:1005-11
- 12) Karliner JS. In *Cardiology*, edited by W Parmley and K Chatterjee. Lipincott-Raven, 1997. Vol 3, Chapter 2
- 13) Beierwaites WB. Prorenin and Renin. In *Hypertension Primer. The essentials of high blood pressure : Basic science, Population science and clinical management.* 4th Edition, 2008. Ed. by Izzo JL, Sica DA, Black HR. AHA Learning Library
- 14) de la Riva I. Control de la presión arterial. En *Fisiología Humana*, Edit. por Horacio E. Cingolani y Alberto B. Houssay. 7ma Edición. Editorial El Ateneo, Buenos Aires, 2000
- 15) De Mello WC, Danser AHJ : Angiotensin II and the heart. On the intracrine renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000;35:1183-88
- 16) Ferrario CM, Brosnihan KB, Diz DI, Jaiswal N, Khosla MC, Milsted A, Tallan EA : Angiotensin-(1-7): a new hormone of the angiotensin system. *Hypertension* 1991;18(suppl III):III126-133
- 17) Touyz RM, Schiffrin EL : Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Pharmacol Rev* 2000;52:639-72
- 18) Reaux-Le Goazigo A, Iturriz X, Fassot C, Claperon C, Roques BP, Llorens-Cortés C. : Role of angiotensin III in hypertension. *Curr Hypert Reports* 2005;7:128-34
- 19) Boehm M, Nabel EG : Angiotensin-converting enzyme 2 – A new cardiac regulator. *New Engl J Med* 2002;347:1795-97
- 20) Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga SE, et al: Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002;417(6891):822-8
- 21) Vickers C, Hales P, Kaushik V, Dick L, Gavin J, Tang J, Godbout K, Parsons T, Baronas E, Hsieh F, Acton S, Patane M, Nichols A, Tummino P. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2002;277:14838-43
- 22) Roks AJ, van Geel PP, Pinto YM, Buikema H, Henning RH, de Zeeuw D; van Gilst WH: Angiotensin-(1-7) is a modulator of the human renin-angiotensin system. *Hypertension* 1999;34:296-301
- 23) Kostenis E, Milligan G, Christopoulos A, et al: G-Protein coupled receptor Mas is a physiological antagonist of the angiotensin II type 1 receptor. *Circulation* 2005;111:1806-13
- 24) Jankowski V, Vanholder R, van der Giet M, et al.: Mass-spectrometric identification of a novel angiotensin peptide in human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:297-302
- 25) Dzau VJ : Molecular and physiological aspects of tissue renin-angiotensin system: emphasis on cardiovascular control. *J Hypertens Suppl* 1988;6:S7-12
- 26) Hirsch AT; Pinto YM; Schunkert H; Dzau VJ: Potential role of the tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990;66:22D-30D;
- 27) Ruzicka M, Leenen FHH.: Update on local cardiac renin-angiotensin system. *Curr Opin Cardiol* 1997;12:347-53
- 28) Kurabayashi M, Yazaki Y.: Downregulation of angiotensin II receptor type 1 in heart failure. *Circulation* 1995;95:1104-07
- 29) Luchner A, Stevens TL, Borgeson DD, Redfield MM, Bailey JE, Sandberg SM, Heublein DM, Burnett JC.: Angiotensin II in the evolution of experimental heart failure. *Hypertension* 1996;28:472-77
- 30) Urata H; Nishimura H; Ganten D : Chymase-dependent angiotensin II forming systems in humans. *Am J Hypertens* 1996;9:277-84
- 31) Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, Cohen J, Dahlof B, Deanfield J, Diez J, Drexler H, Ferrari R, van Gilst W, Hansson L, Hornig B, Husain A, Johnston C, Lazar H, Lonn E, Luscher T, Mancini J, Mimran A, Pepine C, Rabelink T, Remme W, Ruilope L, Ruzicka M, Schunkert H, Swedberg K, Unger T, Vaughan D, Weber M: The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001;88(Suppl 1):1-20
- 32) Re RN : The clinical implication of tissue renin-angiotensin systems. *Curr Opin Cardiol* 2001;16:317-27
- 33) Danser AHJ, Batenbrug WW, van Esch JHM.: Prorenin and the (pro)renin receptor – an update. *Nephrol Dial Transplant* 2007. NDT Advance Access 01/27,2007
- 34) Bunneman B, Fuxe K, Ganten D : The brain renin-angiotensin system: localization and general significance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19(suppl 6):51-62
- 35) Li C, Ansari R, Yu Z, et al: Definitive molecular evidence of renin-angiotensin system in human uterine decidual cells. *Hypertension* 2000;36:159-64
- 36) Brilla CG, Zhou G, Rupp H, Maisch B, Weber KT.: Role of angiotensin II and prostaglandin E₂ in regulating cardiac fibroblast collagen turnover. *Am J Cardiol* 1995;76:D8-13
- 37) Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. *Adrenal Cortex.* In *Williams Textbook of Endocrinology.* 9th Edition. WB Saunders Co., Philadelphia, USA, 1998
- 38) Barbato JC, Rashid S, Mulrow PJ, Shapiro JI, Franco-Saenz R. Mechanisms for aldosterone and spironolactone-induced positive inotropic actions in the rat heart. *Hypertension.* 2004;44:751-7.
- 39) Oberleithner H, Ludwig T, Riethmüller C, Hillebrand U, Altermann L, Schafer C, Shahin V ; Human endothelium, target for aldosterone. *Hypertension* 2004;43:952-56
- 40) Williams GH : Aldosterone biosynthesis, regulation, and classical mechanism of action. *Heart Fail Rev* 2005;10:7-13
- 41) Mihailidou AS, Buhagiar KA, Rasmussen HH. Na⁺ influx and Na⁺-K⁺ pump activation during short-term exposure of cardiac myocytes to aldosterone. *Am J Physiol.* 1998;274:C175-C181.
- 42) Korichneva I, Puceat M, Millanvoye-Van Brussel E, Geraud G, Vassort G. Aldosterone modulates both the Na⁺/H⁺ antiporter and Cl⁻/HCO₃⁻ exchanger in cultured neonatal rat cardiac cells. *J Mol Cell Cardiol.* 1995;27:2521-2528.
- 43) Wehling M, Neylon CB, Fullerton M, Bobik A, Funder JW. Nongenomic effects of aldosterone on intracellular Ca²⁺ in vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 1995;76:973-997
- 44) Bénitah J-P, Vassort G : Aldosterone upregulates Ca²⁺ current in adult rat cardiomyocytes. *Circ Res* 1999;85:1139-45
- 45) Mulrow PJ, Franco-Saenz R : The adrenal renin-angiotensin system: a local hormonal regulator of aldosterone

- production. *J Hipertensión* 1996;14:173-76
- 46) De Bold AJ, Borestein HB, Veress AT, Sonnenberg H : A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981;28:89-9
 - 47) Kone BC : Molecular biology of natriuretic peptides and nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res* 2001;51:429-41
 - 48) Vesely DL.: Urodilatin: a better natriuretic peptide? *Curr Heart Fail Rep* 2007;4:147-52
 - 49) Lisy O; Burnett JC Jr : Potential future therapies: natriuretic peptides. *Coron Artery Dis* 1999;10:389-94
 - 50) Schirger JA, Heublein DM, Chen HH, et al: Presence of Dendroaspis natriuretic peptide-like immunoreactivity in human plasma and its increase during human heart failure. *Mayo Clin Proc* 1999;74:126-30
 - 51) Vesely DL, Blankenship M, Douglas MA et al. : Atrial natriuretic peptide increases adrenomedullin in the circulation of healthy humans. *Life Sci* 1996;59:243-54
 - 52) Marumo T, Nakaki T, Hishikawa K, Hirahashi J, Suzuki H, Kato R, Saruta T.: Natriuretic peptide-augmented induction of nitric oxide synthase through cyclic guanosin 3',5'-monophosphate elevation in vascular smooth muscle cells. *Endocrinology* 1995;136:2135-42
 - 53) Calderone A, Thaik C, Takahashi N, Chang DLF, Colucci WS : Nitric oxide, atrial peptide, and cyclic GMP inhibit the growth-promoting effects of norepinephrine in cardiac myocytes and fibroblasts. *J Clin Invest* 1998;101:812-18
 - 54) Münxel T, Fiel R, Mülsch A, Lohmann SM, Hofmann F, Walter U.: Physiology and pathophysiology of vascular signaling controlled by cyclic guanosine 3',5'-cyclic monophosphate-dependent protein kinase. *Circulation* 2003;108:2172
 - 55) Brenner BM, Rector P. *Nephrology*. 7th Edition. In *MdConsult*, 2004
 - 56) Stingo AJ, Clavell AL, Aarhus LL, et al: Cardiovascular and renal actions of C-type natriuretic peptide. *Am J Physiol* 262:H308-H312, 1992
 - 57) Kuhn N.: Structure, Regulation, and Function of Mammalian Membrane Guanylyl Cyclase Receptors, With a Focus on Guanylyl Cyclase-A. *Circ Res*. 2003;93:700-09
 - 58) Doi K, Ikeda T, Itoh H, Ueyama K, Hosoda K, Ogawa Y, Yamashita J, Chun TH, Inoue M, Masatsugu K, Sawada N, Fukunaga Y, Saito T, Sone M, Yamahara K, Kook H, Komeda M, Ueda M, Nakao K. C-type natriuretic peptide induces redifferentiation of vascular smooth muscle cells with accelerated reendothelization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:930-6
 - 59) Hoitwick R, Gotthardt M, Skryabin B, Steinmetz M, Potthast R, Zetsche B, Hammer RE, Herz J, Kuhn M: Smooth muscle-selective deletion of guanylyl cyclase-A prevents the acute but not chronic effects of ANP on blood pressure. *Proc Natl Acad Sc* 2002;99:7142-47
 - 60) Abramson BL, Ando S-i, Notarius CF, Rongen GA, Floras JS : Effect of atrial natriuretic peptide on muscle sympathetic activity and its (reflex control in human heart failure. *Circulation* 1999;99:1810-15
 - 61) Azevedo ER, Newton GE, Parker AB, Floras JS, Parker JD : Sympathetic responses to atrial natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35:129-35
 - 62) Thomas CJ, May CN, Sharma AD, Woods RL. ANP, BNP, and CNP enhance bradycardic responses to cardiopulmonary chemoreceptor activation in conscious sheep. *Am J Physiol*. 2001; 280: R282-R288
 - 63) Larsen: *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed., Copyright © 2003 Saunders. In *MDconsult*. <http://www.mdconsult.com>