

Inhibición del Sistema Renina Angiotensina:

– mucho más que descenso de la presión arterial –

(2ª parte)

Dr. Ernesto Miguel YLARRI



Docente Adscripto,
1º Cátedra de Farmacología,
Facultad de Medicina, U.B.A., Argentina

- El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) fue descubierto hace más de 100 años pero se ha avanzado muchísimo en las últimas décadas en su conocimiento y fundamentalmente en la comprensión de su importancia en la fisiopatología de diversas entidades. También se han identificado nuevos componentes y funciones como la angiotensina,¹⁻⁷ diversos oncogenes, la angiotensina IV, nuevos receptores y el rol de la aldosterona.
- En un número anterior de Tendencias (Mayo 2007), he analizado el papel del SRAA y las consecuencias de su bloqueo en la diabetes, en nefroprotección, aterosclerosis, trombosis y arritmias.¹ Completamos hoy el mismo análisis en hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca.

Hipertrofia ventricular izquierda

La hipertrofia ventricular izquierda está asociada a varias enfermedades cardiovasculares como la estenosis aórtica, la hipertensión arterial o el infarto de miocardio (en territorios alejados), y es considerada como una adaptación a una situación de sobrecarga ventricular. Sin embargo, al menos en la hipertensión arterial, está asociada a mayor frecuencia de complicaciones, como stroke, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o arritmias. En estos casos hay alteraciones de la homeostasis del calcio, alteraciones de corrientes iónicas, y a un nivel tisular, aumento de la apoptosis, fibrosis y finalmente dilatación miocárdica. Esto ha llevado a poner en duda en algunos casos el rol “adaptativo” (“fisiológico”) con el fin aparente de normalizar el stress parietal y mantener el volumen minuto.

Es interesante el reconocimiento de los mediadores intracelulares que provocan hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI) patológica, porque muchos de ellos pueden ser modulados farmacológicamente.² Estímulos neurohumorales son importantes en el desencadenamiento de estos mecanismos. Sin embargo, muchos de estos mediadores finales pueden ser inducidos por los distintos tipos de sobrecarga, de presión y de volumen,

induciendo diferentes tipos de hipertrofia, concéntrica y excéntrica, en cierta forma independiente de los estímulos neurohumorales. La forma como estos estímulos mecánicos se traducen hacia un fenotipo de hipertrofia es poco conocida, aunque parece depender de la respuesta celular al estiramiento, donde se involucran la matriz ex-

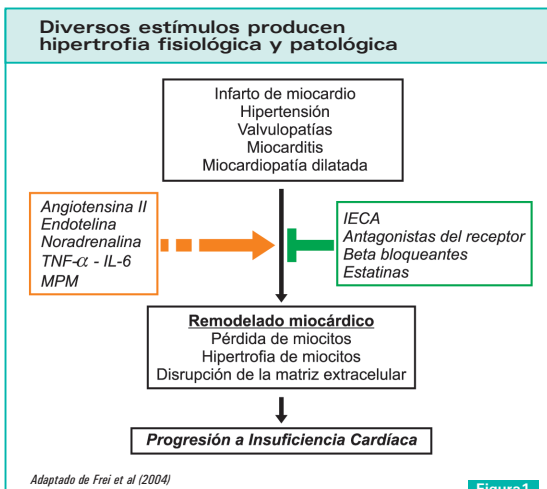


Figura 1

tracelular, canales iónicos, factores de crecimiento e integrinas.³

De esta manera puede interpretarse a los estímulos que producen hipertrofia como un conjunto que induce y modula una multitud de señales, que son diferentes en la hipertrofia fisiológica (adaptativa, como la del ejercicio) de la patológica (mal-adaptativa, como la de las sobrecargas) (Figura 1). Se desconoce si los factores que influyen en uno u otro tipo de hipertrofia son diferentes o son los mismos con una diferencia de "grado". Es importante en el enfoque del tratamiento, reducir la hipertrofia patológica, sin alterar los mecanismos homeostáticos responsables de la hipertrofia fisiológica, que pueden, por ejemplo, aumentar la organización de sarcómeros o prevenir atrofia de miocitos.

La angiotensina II parece tener un rol importante en el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, o lo que es más importante, la inhibición del SRAA reduce la hipertrofia del ventrículo izquierdo, independientemente de los mecanismos que la provocan^{4,5}, aunque algunos estudios experimentales no lo confirman. Pero es difícil en los ensayos clínicos, separar cuanta regresión de hipertrofia depende de los descensos de la presión arterial y cuánta de la inhibición de aquellos sistemas. Sería muy im-

portante, al comparar los resultados en el tratamiento con dos fármacos, que la presión arterial desciende en forma similar en ambos grupos, lo que no es fácil de lograr.

En algunos estudios como el LIFE⁶ o el HOPE⁷ se logra regresión de la hipertrofia (y lo que es más importante mejor pronóstico) cuando se compara el efecto de losartán con atenolol, con descensos semejantes en la presión arterial, y cuando se administra un IECA, ramipril, respectivamente. No obstante, en el último ensayo clínico, la caída de la presión arterial no puede descartarse como responsable en parte de la disminución del riesgo cardiovascular.

Estudios importantes como el ALLHAT⁸ recomiendan el uso de diuréticos como terapéutica inicial de la hipertensión arterial, al no encontrar diferencias entre cuatro fármacos antihipertensivos respecto al pronóstico. Si bien los diuréticos lograron mejorar el punto final secundario de enfermedad cardiovascular combinada, lo hicieron por mayor reducción de la presión arterial en el estudio. La mayor incidencia de diabetes en el seguimiento con los diuréticos ha llevado controversia a las conclusiones del estudio.

En resumen evidencias experimentales y clínicas parecen demostrar el hecho de un efecto de estos fármacos sobre la hipertrofia ventricular izquierda independiente del descenso de la presión arterial, aunque persisten algunos interrogantes.

Insuficiencia cardíaca

El remodelado ventricular izquierdo juega un papel importante en el desarrollo de insuficiencia cardíaca tanto luego del infarto de miocardio como en otras entidades. Muchas de las intervenciones que mejoran el pronóstico en la insuficiencia cardíaca actúan evitando o regresando el remodelado, que es estructural y funcional. (Figura 2)

Se ha estudiado estos procesos en modelos animales, demostrándose que en ratones con infarto de miocardio, se produce al principio dilatación ventricular y adelgazamiento de todas las paredes,

infartadas o no. En etapas intermedias ocurre hipertrofia miocítica de las zonas no infartadas, con mayor depósito de colágeno, sin cambios en la masa ventricular y con pérdida de las propiedades elásticas, lo que se traduce en disfunción diastólica, y al final se produce dilatación ventricular izquierda debido al incremento del estrés parietal, desviación a la derecha de la curva presión volumen e insuficiencia cardíaca.

Se han descrito varios mediadores de esta respuesta de remodelación, algunos de los cuales son capaces de ser modificados farmacológicamente: factor de necrosis tumoral (TNF), metaloproteasas de matriz (MMP), factores de crecimiento relacionados a la insulina (IGF-1), péptido natriurético auricular (ANP), receptores beta ligados a proteína Gq y aniones superóxido. Un papel importante parece tener el óxido nítrico (ON), pues se ha visto que los nitratos pueden prevenir la hipertrofia y que el ON puede prevenir la hipertrofia miocítica y fibrosis inducida por angiotensina.⁹

Sin embargo la mayor evidencia en reducción de remodelación proviene de la modulación de los estímulos neurohumorales¹⁰ como angiotensina, receptores beta adrenérgicos, aldosterona o endotelina,¹¹ e incluso de citoquinas^{12,13} y endopeptidasas.¹⁴ La angiotensina, que en fase aguda puede mantener el volumen minuto, crónicamente produce dilatación y disfunción ventricular por aumento del estrés parietal, aumento del consumo de oxígeno y disminución del umbral para arritmias potencialmente malignas. Por su parte la inhibición del SRAA, disminuye la producción de aniones superóxido y citoquinas, incrementa los niveles de óxido nítrico, disminuye la pre y postcarga, aumenta la angiogénesis, regresa la hipertrofia y fibrosis ventricular izquierda, disminuye la apoptosis y finalmente previene la dilatación y disfunción ventricular izquierda.

Ya no hay dudas del valor de la inhibición del SRAA en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca al disminuir en forma significativa la mortalidad total y las internaciones en pacientes con disfunción sistólica e insuficiencia cardíaca.^{15,16} Además en los pacientes con disfunción sistólica asintomática prolongan el tiempo de aparición de insuficiencia cardíaca.¹⁷ Se considera a los IECA como fármacos de primera elección, aunque los ARA han demostrado ser equivalentes a los mismos. En este sentido se consideran indicados ante intolerancia a aquellos.¹⁸ La tos y otros efectos colaterales que pueden verse hasta en el 30% de los pacientes, contrastan con la gran tolerabilidad de los ARA.

Sin embargo algunos interrogantes surgen de la inhibición del SRAA en la insuficiencia cardíaca:

- 1) Los **IECA** no inhiben las vías alternativas tisulares como las quimasas. Por lo tanto la inhibición del sistema es parcial. La inhibición del SRAA tisular es de trascendental importancia tanto en el tratamiento de

la hipertensión arterial como de la insuficiencia cardíaca.

- 2) La **inhibición del SRAA** con IECA disminuye claramente el remodelado y el desarrollo de disfunción ventricular izquierda pero no produce regresión de la misma. Esto explicaría los efectos inmediatos en la mortalidad pero en el largo plazo, el paralelo de las curvas de sobrevida implica que estos fármacos retrasan el remodelado pero no bloquean el proceso.
- 3) **Aspectos farmacocinéticos** deberían ser tenidos en cuenta. Es probable que fármacos con mayor vida media y lipofiliencia puedan actuar más eficazmente sobre los sistemas tisulares y con menores efectos colaterales.¹⁹
- 4) La **angiotensina** permanece elevada en tratamientos crónicos con IECA, lo que explicaría las diferencias entre los resultados de estudios a corto plazo y con puntos finales funcionales respecto de los de largo plazo. Las dosis mayores de IECA parecen mejores para el control de algunos efectos hemodinámicos²⁰ pero no mejoran claramente la mortalidad.^{21,22}
- 5) Los **antagonistas del receptor de angiotensina** parecerían tener ventajas al reducir hipertrofia, fibrosis, liberación de aldosterona y producir vasodilatación al bloquear los receptores tipo I de angiotensina, dejando indemnes los efectos sobre los receptores tipo 2. Sin embargo los estudios comparando

Mecanismos de remodelado y papel de los fármacos que pueden bloquearlos.

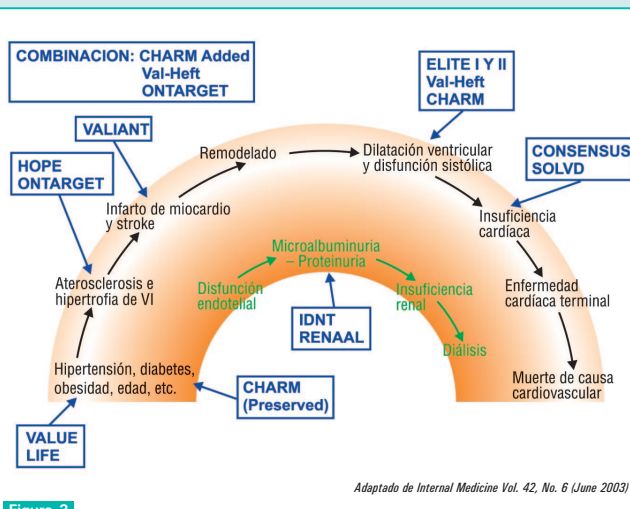


Figura 2

La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud



- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales

Secciones

- Puestas al día
- Opinión de experto
- Estudios clínicos
- Encares terapéuticos
- Actualizaciones diagnósticas
- Actualidad terapéutica

Contáctenos: www.farmanuario.com
tendencias@farmanuario.com

IECA con ARA II no demuestran en forma absoluta superioridad de los últimos.^{18, 23, 24} Recientemente el estudio ONTARGET,²⁵ del que se hace una excelente descripción en este número, demuestra en forma indudable la equiparación de los efectos de un IECA (ramipril) y de un ARA (telmisartán).

- 6) La utilización de **inhibidores de la renina** como el aliskiren, solos o en combinación abre un capítulo nuevo en la inhibición del SRAA en esta entidad.²⁶

Disfunción diastólica

La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo es una causa de insuficiencia cardíaca indistinguible de la provocada por la disfunción sistólica. La demostración ecocardiográfica de parámetros de relajación lenta y aumento de la presión de fin de diástole con una fracción de eyección normal son los elementos más importantes para el diagnóstico. Las causas de la disfunción diastólica son varias y heterogéneas: hipertensión arterial, estenosis aórtica, isquemia miocárdica, miocardiopatía infiltrativa, quimioterapia oncológica y la misma edad avanzada.

Estudios experimentales²⁷ demuestran que en la insuficiencia cardíaca diastólica existe incremento de la fibrosis e hipertrofia ventricular izquierda, causantes de la rigidez parietal y de las anomalías de la relajación (efectos lusiotrópicos). Estos cambios morfológicos se han atribuido de un incremento de los depósitos de colágeno tipos I y III, de las metaloproteasas de matriz tipo I (MPM), incremento de algunos mediadores inflamatorios como la Interleukina-1² (IL-1²), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), y de proteínas quimiotácticas de monocitos (MCP) y del estrés oxidativo. Estos cambios se traducen en la disminución de la fosforilación del fosfolamban, sin reducción de los niveles del mismo ni del SERCA, proteínas fundamentales en el proceso de relajación miocárdica. La administración de un IECA mejora algunos de éstos parámetros, pero lo que es interesante, un mayor grado de bloqueo del SRAA por la asociación con un antagonista del receptor de angiotensina, produce cambios más importantes, especialmente en los niveles de colágeno, TNF- α y MPM. También es importante el hecho de que la asociación ha logrado disminuir los niveles de fibrosis e hipertrofia, y la reversión de las alteraciones de relajación.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca diastólica permanece empírico en gran medida. Incluye medidas que reducen la frecuencia cardíaca como

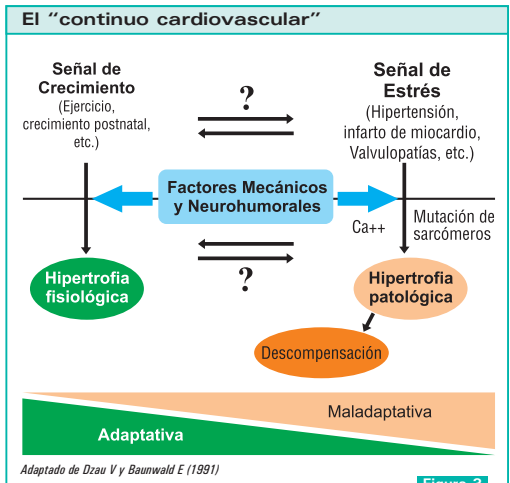


Figura 3

beta bloqueantes y bloqueantes de los canales de calcio, y reducen la congestión pulmonar, pero no hay estudios prospectivos aleatorios randomizados que claramente demuestren beneficios en el pronóstico con estas intervenciones.

Dos ensayos cénicos controlados analizan el papel de la inhibición del SRAA en el tratamiento del fallo diastólico: el estudio CHARM Preserved y el PEP-CHF. El primero²⁸ demuestra una fuerte tendencia a la mejoría, aunque sin alcanzar la significación estadística en la mortalidad cardiovascular y en las internaciones por insuficiencia cardíaca. Por su parte el PEP-CHT²⁹ también demostró que el perindopril tiene una gran tendencia a reducir los puntos finales duros analizados, aunque sin llegar a los límites de la significación. Problemas metodológicos han sido propuestos en ambos estudios para explicar porqué esas reducciones de la mortalidad no fueron significativas. En el caso del

Se han descrito en estos dos artículos de Tendencias los efectos de la inhibición del SRAA con IECA y ARA sobre cada uno de los componentes del mismo. Se mencionan en el gráfico los Ensayos Clínicos más importantes que actúan sobre los distintos componentes de este "continuo".

- VALUE: Lancet 2004; 363:2022–2031.
- VALIANT: N Engl J Med 2003; 349: 1893-1906.
- Val-Heft: N Engl J Med 2001; 345: 1667-1675.
- IDNT: N Engl J Med 2001;345:851-60
- RENAAL: N Engl J Med 2001;345:861-9
- ELITE I: Lancet 1997; 349:747–752.
- ELITE II: Lancet 2000; 355:1582–1587.
- CONSENSUS: N Engl J Med 1987;316:1429-35
- SOLVD: N Engl J Med 1991;325:293-302

CHARM la baja mortalidad del grupo placebo pone en duda la aplicación de los resultados a poblaciones de mayor riesgo, donde se justifica probablemente su utilización.

Conclusiones

El SRAA es responsable de múltiples efectos en la fisiología y fisiopatología cardiovascular. Su bloqueo con los IECA y los ARA, como hemos reseñado en este artículo y en el previo mencionado, ha producido enormes beneficios en muchas entidades clínicas, desde la hipertensión arterial, disfunción endotelial, aterosclerosis, infarto de miocardio, en el remodelado ventricular y la insuficiencia cardíaca y en la prevención de la nefropatía diabética. Todas estas entidades consti-

tuyen un espectro, desde los factores de riesgo hasta la muerte cardiovascular, que ha sido denominado por Braunwald y col, el "continuo cardiovascular"³⁰ (Figura 3).

La utilización de IECA o ARA en el momento adecuado, tanto en etapas precoces como en estadios avanzados de estas patologías, con las dosis más convenientes, con el fármaco adecuado según su perfil de tolerabilidad y eventualmente con una combinación permitirá reducir el riesgo de enfermedad y muerte cardiovascular.

El mejor conocimiento de la fisiología de este sistema, el desarrollo de nuevos targets como la inhibición de la renina, el reconocimiento de nuevas indicaciones, y el desarrollo de fármacos con mejor tolerabilidad y perfil farmacocinético permitirá en el futuro mayores beneficios.

Bibliografía

- Ylarrri EM. Inhibición del Sistema Renina-Angiotensina, mucho más que descenso de la presión arterial. *Tendencias en Medicina* 2007; 15: 25-40
- Frey N, Katus HA, Olson EN and Hill JA. Hypertrophy of the Heart: A New Therapeutic Target? *Circulation* 2004;109:1580-1589
- Intengan HD and Schiffrin E. Structure and Mechanical Properties of Resistance Arteries in Hypertension Role of Adhesion Molecules and Extracellular Matrix Determinants *Hypertension* 2000;36:312-318
- Reudelhuber TL, Bernstein KE y Delafontaine P. Is Angiotensin II a Direct Mediator of Left Ventricular Hypertrophy? Time for Another Look. *Hypertension* 2007;49:1196-1201.
- Schmieder RE. Mechanisms for the Clinical Benefits of Angiotensin II Receptor Blockers. *Am J Hypertens* 2005; 18:720-730
- Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, et al, for the LIFE Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy. *JAMA* 2002;288:1491-1498.
- Mathew J, Sleight P, Lonn E, et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 2001;104:1615-1621.
- Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-2997.
- Gaballa MA, Goldman S Ventricular Remodeling in Heart Failure *Journal of Cardiac Failure* Vol. 8 No. 6 Suppl. 2002
- Gheorghide M, De Luca L and Bonow RO Neurohormonal Inhibition in Heart Failure: Insights from Recent Clinical Trials *Am J Cardiol* 2005;96[suppl]:3L-9L
- Rich S. Endothelin receptor blockers in cardiovascular disease. *Circulation* 2003;108:2184-2190.
- Mann DL, McMurray JJV, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594-1602.
- Chung ES, Packer M, Hung Lo K, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATACCH) trial. *Circulation* 2003;107:3133-3140.
- Rademaker MT, Charles CJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, Kosoglou T. Combined neutral endo-peptidase and angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure: role of natriuretic peptides and angiotensin II. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31:116-125.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1987; 316:1429-35.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327:685-91.
- Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al: CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362:772-776.
- Sackner-Bernstein JD and Hart D Neurohormonal Antagonism in Heart Failure: What Is the Optimal Strategy? *The Mount Sinai Journal of Medicine* 2004;71:115-126.
- Seneviratne B, Moore GA, West PD. Effect of captopril on functional mitral regurgitation in dilated heart failure: a randomized double blind placebo controlled trial. *Br Heart J* 1994;72:63-68.
- Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF, for the ATLAS Study Group. Comparative effects of low-doses and high-doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor lisinopril on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:2312-2318.
- Nanas JG, Alexopoulos G, Anastasiou-Nana MI, Karidis K, Tirolopos A, Zobolos S, Pirgakis V, Anthonopoulos L, Sideris D, Stamatelopoulos SF, Mouloupos SD, for the High Enalapril Dose Study Group Outcome of Patients With Congestive Heart Failure Treated With Standard Versus High Doses of Enalapril: A Multicenter Study *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2090-5
- Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Carrm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klingler GH, Neaton J, Sharma D, Thyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-1587.
- Wong M, Staszewski L, Latini R, Barlera S, Volpi A, Chiang YT, Benza RL, Gottlieb SO, Kielemann DT, Rosconi F, Vandervoort PM, Cohn JN, for the Val-HeFT Heart Failure Trial Investigators. Vaslartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:970-975.
- The ONTARGET Investigators Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008;356:1547-59.
- Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006; 346:1449-56.
- Yoshida J, Yamamoto K, Mano T, et al AT1 Receptor Blocker Added to ACE Inhibitor Provides Benefits at Advanced Stage of Hypertensive Diastolic Heart Failure. *Hypertension* 2004;43:686-691
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet*. 2003;362:777-781.
- Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, et al: PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338-2345.
- Dzau V, Braunwald E Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement *Am Heart J* 1991; 121: 1244-63