

El sistema renina-angiotensina: ¿hasta dónde se expande?, ¿es posible bloquearlo?

J. Nieto¹, N.R. Robles², A. Liébana³

¹ Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular. Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario. Ciudad Real

² Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital Infanta Cristina. Badajoz

³ Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario de Jaén

Nefrología Sup Ext 2011;2(5):48-56

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jul.11073

RESUMEN

El sistema renina-angiotensina pivota sobre acciones reguladoras que contribuyen al mantenimiento de la homeostasis. Lejos queda la simplista visión que asociaba, exclusivamente, a este sistema con las modificaciones en el tono vascular. También resulta evidente, en la actualidad, que no uno sino varios sistemas independientes se encargan de modular complejas y variadísimas acciones, en los que la angiotensina II es el péptido biológicamente más activo. Se encuentran en la práctica totalidad de los tejidos, modulando distintos procesos en tres niveles diferentes: uno endocrino con acciones a distancia y mediadores vehiculados por la sangre; otro paracrino o tisular, mucho más cercano, que actúa por contigüidad, y finalmente un sistema intracrino o celular aún poco conocido. La puesta en marcha de estos sistemas genera fenómenos que promueven daño orgánico, pero también mecanismos contra-reguladores con efectos opuestos. De qué brazo del sistema sea el preponderante dependerán acciones lesivas o protectoras sobre los órganos diana, modificando así el riesgo de padecer enfermedad nefrocardiovascular. Existe consenso para bloquear estos sistemas, en los pacientes de riesgo, debido a que, impidiendo la actuación de la angiotensina II, conseguimos modificar el curso de la enfermedad vascular e incluso prevenirla. Tenemos diferentes posibilidades de bloqueo a varios niveles, pero no hay que olvidar que todos los sistemas bloqueados tienden a fenómenos de escape o que sus acciones deletéreas pueden ser no dependientes de renina. Por estos motivos, recientemente están apareciendo investigaciones basadas en estimular la parte no presora del sistema y así, modificar estrategias terapéuticas en un futuro próximo.

Palabras clave: Sistema renina-angiotensina. Angiotensina II. Angiotensina 1-7. Sistema endocrino. Sistema paracrino. Sistema intracrino.

Correspondencia: Javier Nieto

Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular.
Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario.
Avda. Obispo Rafael Torija, s/n. 13005 Ciudad Real.
ljnietoi@gmail.com

The renin-angiotensin system: Where will it expand to? Can it be blocked?

ABSTRACT

The renin-angiotensin system (RAS) leads regulatory actions which contribute to maintain the internal homeostatic environment. Not that long ago, RAS was considered an endocrine system involved in vascular tone generating the single bioactive peptide angiotensin II (Ang II). Now, not only one but several RAS contain multiple angiotensin peptides with different and complex pathways depending on the site of synthesis. Then RAS has been further categorized as circulating or endocrine, paracrine with tissue-specific functions and the not well known intracrine or intracellular. As result of RAS activity hypertension and organ damage is developed, but there are also counter-regulatory actions that opposite Ang II, of which of these effects are able to lead the fight will be the risk to have nephro-cardio-vascular disease. There is worldwide consensus to block the RAS in patients with increased vascular risk because without the effect of Ang II we will improve the vascular disease. We have several levels to block RAS, but it is important do not forget that there are escape pathways and their effects not always are depending on renin activity. Therefore new strategies are under research to optimize the actions of the depressor arm of the RAS and then offer therapies with better efficacy or fewer adverse effects, even without RAS blockade.

Keywords: Renin-angiotensin system. Angiotensin II. Angiotensin 1-7. Endocrinal system. Paracrine system. Intracrine system.

INTRODUCCIÓN

La investigación sobre las acciones reguladoras del sistema renina-angiotensina (SRA) continúa proporcionando una

gran cantidad información sobre cómo las células mantienen su medio interno, regulan los procesos metabólicos y se adaptan o contribuyen a la enfermedad. El SRA está compuesto por una serie de sustratos, enzimas, hormonas y receptores distribuidos por toda nuestra economía y que conforman diferentes cascadas de producción, a distintos niveles y con acciones heterogéneas. No hace mucho tiempo que el producto más activo del sistema, la angiotensina II (Ang II), era considerada la única hormona de un sistema endocrino vehiculado en el torrente circulatorio y cuyas acciones serían efectivas a distancia, regulando el volumen sanguíneo y el tono vascular. Este concepto fue revisado tras la demostración de que la renina y el angiotensinógeno (Angt) están presentes en los tejidos. Estos hallazgos sugerían que el SRA estaba compuesto por dos sistemas independientes con diferente regulación, uno sanguíneo y otro paracrino actuando en el medio cercano tisular. Más reciente aún es el descubrimiento de un SRA intracelular que permitiría regular procesos en la propia célula de manera intracrino. En la actualidad, el sistema se sigue expandiendo y es cada vez más complejo a la vista de los últimos avances genéticos y moleculares, además de los resultados de estudios clínicos que, mediante el empleo de fármacos selectivos sobre determinadas proteínas, contribuyen a generar diferentes péptidos de angiotensina (figura 1).

El reconocimiento de que el SRA está formado, básicamente, por una rama presora compuesta por la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), la Ang II y el receptor 1 de Ang II (AT1) y otra rama vasodilatadora con el ECA-2, la angiotensina 1-7 (Ang-[1-7]) y el receptor Mas, que ejerciendo funciones contrapuestas en la regulación del tono vascular y las vías de señalización celular, ofrece el terreno abonado para generar la hipótesis alternativa en la que un desequilibrio en sus funciones podría contribuir a la enfermedad nefrocardiovascular¹.

Revisaremos las últimas novedades de este sistema en indudable expansión desde los puntos de vista endocrino, paracrino e intracrino, valorando si con su manipulación es posible encontrar efectos beneficiosos sobre la enfermedad nefrocardiovascular.

EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA ENDOCRINO

El SRA circulante o endocrino regula la presión arterial, el balance hidroelectrolítico y modula los procesos inflamatorios y de crecimiento. La actividad del sistema está determinada por la renina que, predominantemente, es producida y

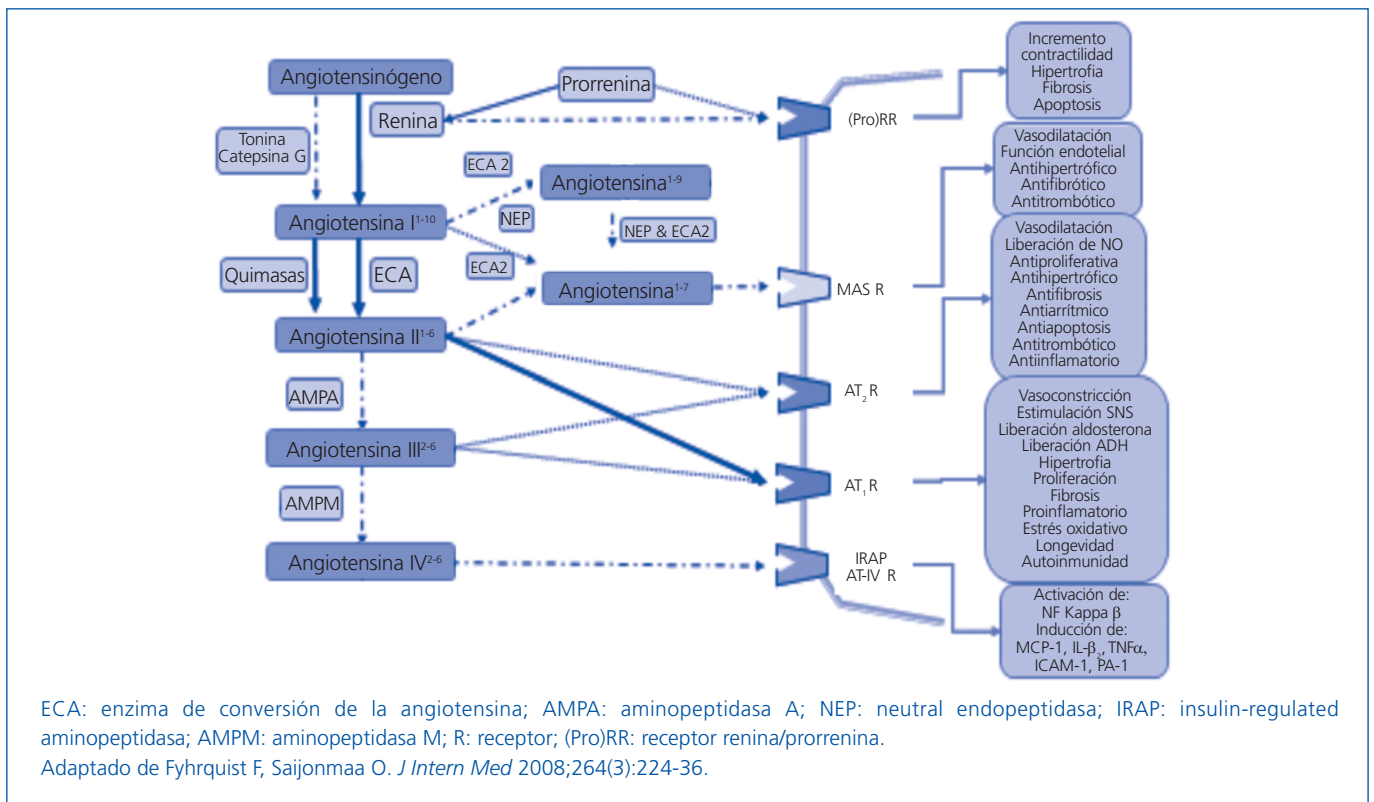


Figura 1. Representación esquemática de los componentes del sistema renina-angiotensina (SRA) y sus acciones.

secretada por el riñón; aquella escindiría el Angt como único sustrato conocido en angiotensina I (Ang I) y, posteriormente, mediante la ECA, se generará Ang II, el péptido efector del sistema. Para que la renina sea secretada tiene que ser glicosilada³ y esta exocitosis regulada precisa de un incremento del calcio libre intracitosólico que, a su vez, inhibe la liberación de renina en respuesta al aumento de presión arterial, de potasio o de Ang II³. Hay que tener en cuenta que el Angt es 5.000 veces más abundante en la circulación que la Ang I, y la conversión de Angt en Ang I, por parte de la renina, es, al menos, tres veces menos eficiente que la conversión de Ang I en Ang II, por parte de la ECA, por lo que la actividad de la renina plasmática (ARP) representa la tasa de conversión del Angt en Ang I y se correlaciona con los niveles de Ang II^{4,6}.

Una serie de estudios recientes han proporcionado nuevas evidencias dentro del amplio abanico de funciones del SRA, actuando a través de sus receptores de angiotensina 1 y 2 (AT1 y AT2). Estos estudios resaltan y enfatizan los diversos papeles del SRA en la fisiología y patogenia de la enfermedad y se pueden diferenciar según las distintas funciones de los receptores de angiotensina. El descubrimiento de una nueva vía de señalización, que asocia la activación de los receptores AT1 a la contracción de la fibra muscular lisa, abre nuevos objetivos para el tratamiento de la hipertensión arterial y la enfermedad vascular. Concretamente, la identificación de un factor de intercambio específico de guanina nucleótido (Arhgef1) que, mediante la activación de la vía de señalización de la Rho cinasa, inhibe la fosfatasa miosina de cadena ligera siendo capaz de producir vasoconstricción, de manera que la delección específica del Arhgef1 de la célula muscular lisa vascular atenúa la hipertensión dependiente de Ang II⁷.

Por otro lado, en modelos animales de enfermedad inflamatoria autoinmune, se ha evidenciado que acciones celulares directas de los receptores AT1 pueden tener una influencia decisiva en el curso de estas enfermedades. Por ejemplo, en el modelo murino de encefalitis autoinmune, componentes del SRA, incluyendo renina, ECA y receptores de AT1, están sobreexpresados en los linfocitos activados y el tejido inflamado, promoviendo la producción de citoquinas y la migración de macrófagos. Es más, el tratamiento con inhibidores del ECA (IECA) o antagonistas de los receptores AT1 de angiotensina (ARA) es capaz de retrasar la aparición o atenuar las manifestaciones de la enfermedad^{8,9} y todo sin modificaciones en la presión arterial. Sin embargo, en otra enfermedad autoinmune como es el lupus eritematoso sistémico, los receptores AT1 de los linfocitos no son los responsables de vías patogénicas, sino una población de estos receptores que, en los podocitos glomerulares del riñón, son capaces de estimular sustancias proinflamatorias e inducir una lesión estructural renal con expresión de proteinuria, también independiente de otras alteraciones hemodinámicas¹⁰.

En otros estudios se ha demostrado que la eliminación del receptor AT1 en ratones prolonga su vida un 28%, en comparación con los controles, acompañándose de una mejoría en su morfología cardiovascular, atenuación en la producción de especies reactivas de oxígeno, reducción en la pérdida mitocondrial e incremento de la expresión de genes de supervivencia¹¹. Todo esto sugiere que las acciones de los receptores AT1 contribuyen al proceso de envejecimiento y que tanto la producción de especies reactivas de oxígeno como el daño mitocondrial podrían ser inhibidos por los ARA, prolongando, así, la expectativa de vida.

En lo que respecta a los receptores AT2, se sabe que su distribución y densidad es menor que los AT1, expresándose en arterias coronarias, miocardiocitos y sistema arterial periférico. Factores metabólicos, hormonas y citoquinas aumentan su expresión, mientras que glucocorticoides y factores de crecimiento la atenúan. El daño tisular y el remodelado también sobreexpresan receptores de AT2; se han descrito en la lesión vascular, hipertensión, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal, isquemia cerebral, inflamación y diabetes. Existe consenso para determinar que su activación incrementa la liberación de óxido nítrico, inhiben el factor nuclear κ B (NF- κ B) y la vía de señalización de las quinasas de Janus y transductores de señal activadora de la transcripción (JAK/STAT), acciones que, potencialmente, podrían contrarrestar los efectos de los receptores AT1 y promover la protección nefrocardiovascular¹². Recientemente, se ha descubierto que una pequeña molécula agonista de AT2, denominada compuesto 21 (C21), es capaz de mejorar la función ventricular tras un infarto de miocardio, al disminuir el remodelado y reducir la respuesta antiinflamatoria, que también se hace evidente en fibroblastos, mediante la inhibición del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la producción de interleukina 6 (IL-6)¹³. De esta manera, la activación de los receptores AT2 mantendría el rendimiento de los miocardiocitos, lo que contribuiría a la cardioprotección.

La estimulación del receptor AT1 puede interferir con la expresión del receptor AT2, lo que sugiere la existencia de un complejo mecanismo de regulación cruzada entre ambos receptores. En humanos, el receptor AT2 se expresa en las arterias periféricas de pacientes hipertensos diabéticos sólo en presencia del bloqueo selectivo de los receptores AT1, lo que implica que estos mecanismos de entrecruzamiento de señales ocurren particularmente en pacientes con riesgo cardiovascular elevado. En estas circunstancias, el estímulo de los receptores AT2 puede reducir el tono vascular con efectos beneficiosos para el control de la presión arterial en la hipertensión, que incluso se mantienen tras la estimulación con Ang II después del bloqueo crónico de los receptores AT1. Esto subraya la contribución de los receptores AT2 no bloqueados en el efecto antihipertensivo de los ARA¹⁴.

Por lo que respecta al brazo que se opone a las acciones de Ang II y en relación con la hipertensión arterial, se ha demostrado que ratones sin actividad ECA2 (ECA2 *knock-out*) sólo incrementan de forma discreta la presión arterial sistólica, sin efecto sobre la presión nocturna; sin embargo, otras intervenciones dirigidas a incrementar la expresión o actividad del ECA2 sí han conseguido reducir significativamente la presión arterial, como ocurre en las ratas espontáneamente hipertensas¹⁵. También se ha utilizado un ECA2 recombinante humano (rhECA2) soluble, para prevenir el desarrollo de hipertensión que produce la infusión de Ang II. Efectivamente, el rhECA2, mediante un incremento de su actividad sistémica, degrada la Ang II, disminuye sus niveles circulantes plasmáticos y aumenta, en menor medida, la producción de Ang-(1-7). De esta manera, se está ofreciendo una prueba del potencial de una nueva estrategia terapéutica con diana en el ECA2, que podría ser muy útil en situaciones de hiperactividad de Ang II y que difiere de las tácticas actuales de tratamiento dirigidas al bloqueo de la producción o actuación de la propia Ang II¹⁶.

EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA PARACRINO

Este sistema también está compuesto por los mismos componentes pero, utilizando un símil deportivo, digamos que «juegan en casa» y no en la distancia del terreno contrario. En efecto, la cercanía ofrece otras posibilidades de actuación, predominantemente tisular, en la que el daño orgánico será el paradigma y, al mismo tiempo, explica el beneficio que su bloqueo tiene en las situaciones que de forma tradicional cursan con renina circulante baja. Quizás en este concepto debamos incluir las acciones tisulares de la Ang-(1-7) que parecen haberse demostrado mejor en vasos aislados o en condiciones en las que los niveles de Ang II están elevados, pudiéndose considerar una hormona paracrina cuando se produce en las proximidades de la fibra muscular lisa o que sus acciones dependan de una modificación en los mecanismos de señalización asociados con un incremento en la actividad de los receptores AT1. Estas acciones se oponen a las mediadas por la Ang II, mediante la hidrólisis de ésta y su unión al receptor Mas, confiriéndole los efectos vasodilatadores, antiproliferativos, antifibróticos y antitrombóticos característicos de la Ang-(1-7). Los mecanismos responsables de esta respuesta celular incluyen la inhibición de la ciclooxigenasa y de la actividad mitógena de la proteína quinasa (MAPK), la estimulación de fosfatasa celulares o la facilitación en la liberación de óxido nítrico¹⁷.

El ECA2 es una carboxipeptidasa que metaboliza la Ang II para producir Ang-(1-7) y mantener el equilibrio del SRA, y se ha sugerido que su transcripción génica está regulada negativamente por la Ang II, mientras que la Ang-(1-7) contrarrestaría este efecto, y pudiera ser que incluso resultara

ser más importante que el ECA en la regulación de los niveles de Ang II y Ang-(1-7). Por ejemplo, una deficiencia de ECA2 produce incrementos en los niveles circulantes y tisulares de Ang II, mientras que ratones ECA *knock-out* sólo reducen la Ang II circulante. La ECA2 se encuentra en la mayoría de los tejidos, con mayor expresión renal, endotelial y cardíaca. A diferencia del ECA, no es susceptible de ser inhibido por los IECA¹⁸.

La expresión de ECA2 parece estar disminuida en las placas de la arteriosclerosis establecida y en estados proarterioscleróticos como la diabetes. Además, en ratones genéticamente susceptibles a la apolipoproteína E, la deficiencia de ECA2 se asocia con aumento en la acumulación de placas de aterosclerosis. Esto posiblemente se relacione con el incremento en la respuesta proinflamatoria, como el reclutamiento de leucocitos y su adhesión a las lesiones arterioscleróticas iniciales, considerados como los primeros pasos hacia la formación de la placa¹⁹.

En el páncreas, se ha demostrado que diversos componentes del SRA intervienen en la homeostasis y función de las células beta, de forma que la hiperactividad del eje ECA/Ang II/AT1 provoca fibrosis de los islotes, estrés oxidativo e inhibición de la biosíntesis de proinsulina y de la primera fase de la secreción de insulina en respuesta a la glucosa, considerada una de las lesiones iniciales de la diabetes tipo 2, incluso antes del desarrollo de intolerancia a la glucosa. En el modelo de manipulación genética que incrementa la expresión de ECA2 en ratones diabéticos, se observa una mejoría en la tolerancia a la glucosa, un aumento en la función de los islotes, un incremento en la proliferación de las células beta, con disminución de su apoptosis y mayor contenido insulínico²⁰. Asimismo, el rhECA2 es capaz de, además de reducir la presión arterial, disminuir la expansión mesangial y el grosor de la membrana basal glomerular, en el modelo murino de nefropatía diabética, y suprime la actividad de la NADPH oxidasa que provoca los niveles elevados de glucosa y Ang II. Este efecto es independiente de la glucemia y, en parte, se ve favorecido por la reducción de las cifras de presión arterial, pero, sobre todo, se relaciona con la disminución de Ang II y con el aumento de Ang-(1-7) tisular, otro posible objetivo terapéutico que, mejorando la función y estructura renal, podría modificar la progresión de esta patología tan frecuente²¹.

EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA INTRACRINO

El término intracrino se refiere a péptidos o proteínas que actúan como una molécula de señalización extracelular, por ejemplo, una hormona o un factor de crecimiento, pero que también lo hacen en el espacio intracelular, ya sea de una célula diana o de las células donde fueron sintetizados. Este término, además, se aplica a las acciones intracelulares de otras

moléculas y si es la misma célula el sitio de producción y de acción de los factores reguladores se denomina regulación autocrina. En el corazón y en los vasos se hace más patente este tipo de relación en la que factores intracrinos como la Ang II participan en una gran variedad de procesos como hipertrofia ventricular izquierda, arritmias, fibrosis miocárdica, cardiopatía isquémica y, también, en el desarrollo cardíaco normal y la angiogénesis²².

En las células renales, la prorenina es transportada al retículo endoplásmico, allí es liberada del prefragmento y la renina es empaquetada dentro de vesículas, y es liberada de una forma constitutiva o pasando a formar parte de gránulos secretorios donde se escinde para producir renina activa. El almacenamiento de la prorenina en los gránulos secretorios requiere glicosilación y la renina activa se liberará de manera regulada. La Ang II, por la vía de la elevación de los niveles de calcio libre, inhibe la liberación de renina activada. En la célula de la glándula adrenal, la renina puede ser almacenada independientemente de su glicosilación y puede ser liberada, también, de una forma regulada; sin embargo, la elevación de los niveles intracelulares de calcio libre estimula esta liberación. Así, se proporciona la base de un sistema de amplificación para la Ang II. Asimismo, en otros tejidos extraadrenales se puede producir una prorenina truncada intracitosólica, derivada de una transcripción alternativa (exón[1A-9]renina ARNm). Esta proteína es trasladada a los ribosomas libres y puede ser atraída hacia las mitocondrias, pero no será secretada (figura 2). La mayoría de los tejidos expresan ambas reninas, pero el riñón exclusivamente expresa el exón(1-9)renina para renina secretada, mientras que el corazón expresa sólo el exón(1A-9)renina para renina intracitosólica, que se incrementa de forma importante tras el infarto de miocardio, lo que indica que puede desempeñar un papel en el proceso de reparación postisquémico²³. La Ang II generada intracelularmente contribuye a los niveles de Ang II extracelular para producir efectos autocrinos y paracrinos, además de los efectos intracrinos. En ciertas condiciones patológicas y tipos celulares, la vía intracrina puede ser el mecanismo dominante de los efectos de Ang II. Esto ocurre en la diabetes, que ha demostrado ser un potente estímulo para la producción de Ang II dependiente de quimasa y no de ECA. En la hiperglucemia existe un incremento en la oxidación de la glucosa a través del ciclo del ácido tricarboxílico en las mitocondrias, lo que hace que aumente la generación de especies reactivas de oxígeno. La excesiva producción de superóxido inhibe la actividad de la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, lo que da como resultado una acumulación de metabolitos de la vía glicolítica. La elevación de niveles de gliceraldehído-3-fosfato (GAD-3P) produce activación de las isoformas de proteína quinasa C (PKC) mediante la producción de diacilglicerol y síntesis de productos avanzados de la glicosilación (AGE). Asimismo, hay una conexión aumentada de glucosa mediante la vía de biosíntesis de hexosamina, lo

que da como resultado la modificación de la transcripción a través de la o-glicosilación. Todos estos productos derivados de la hiperglucemia (estrés oxidativo, AGE, PKC y la o-glicosilación de los factores de transcripción) activan la expresión de los componentes del SRA. Los cardiomiocitos sintetizan y retienen Ang II dentro de la célula con hiperglucemia, mientras que los fibroblastos cardíacos incrementan ambas Ang II, la extracelular y la intracelular. Esta última podría aumentar directamente el estrés oxidativo y la apoptosis mediante mecanismos aún no aclarados y, también podría aumentar la expresión del SRA por un mecanismo de retroalimentación positivo, que aumentaría los niveles de Ang II, particularmente por la vía de los fibroblastos cardíacos. La Ang II extracelular, a su vez, causa estrés oxidativo y apoptosis del cardiomiocito mediante el receptor AT1²⁴.

El descubrimiento de que la angiotensina 1-12 (Ang-[1-12]), un nuevo péptido de la cascada, de localización predominantemente cardíaca, cuyo proceso de conversión desde el Angt hasta llegar a la Ang I no depende de la vía de la renina, añade un nivel más en la complejidad de procesamiento enzimático, para la expresión de los péptidos biológicamente activos de este sistema. En los tejidos, en la formación de los productos activos del SRA, se podría considerar a la Ang-(1-12) como un nuevo sustrato que contribuye a la síntesis de Ang II y Ang-(1-7) según su disponibilidad, escindiendo el Angt intracelular. Los componentes enzimáticos responsables de esta cascada están por descubrir, pero parece claro que su escenario es endógeno dentro de la célula, se puede alterar en los modelos genéticos de hipertensión y produce péptidos de angiotensina de una forma no dependiente de renina. Sus efectos serán intracrinos y paracrinos mediados, posiblemente, por quimasa, debido a que su localización en los gránulos secretorios, endotelio vascular y células mesenquimales proporciona mecanismos para la formación intracelular de los péptidos de angiotensina. Debido a las ubicuas funciones tisulares del SRA y a su extensión fuera del sistema cardiovascular, a la detección de grandes cantidades de Ang-(1-12) en el intestino de la rata y a que la Ang II contribuye a la motilidad yeyunal y al transporte de fluidos, se podría poner en relación con la diarrea que, como efecto secundario, presentan las dosis elevadas del IDR aliskiren¹⁷.

¿ES POSIBLE BLOQUEAR EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA?

Los efectos protectores del bloqueo del SRA sobre el daño orgánico, utilizando objetivos intermedios como la presión arterial o la proteinuria, reflejan el papel de la activación del sistema en la enfermedad nefrocardiovascular. El bloqueo del SRA, en cualquier punto, provoca una elevación compensatoria de la liberación de renina, debido a que los niveles de Ang II descienden o sus efectos sobre los receptores

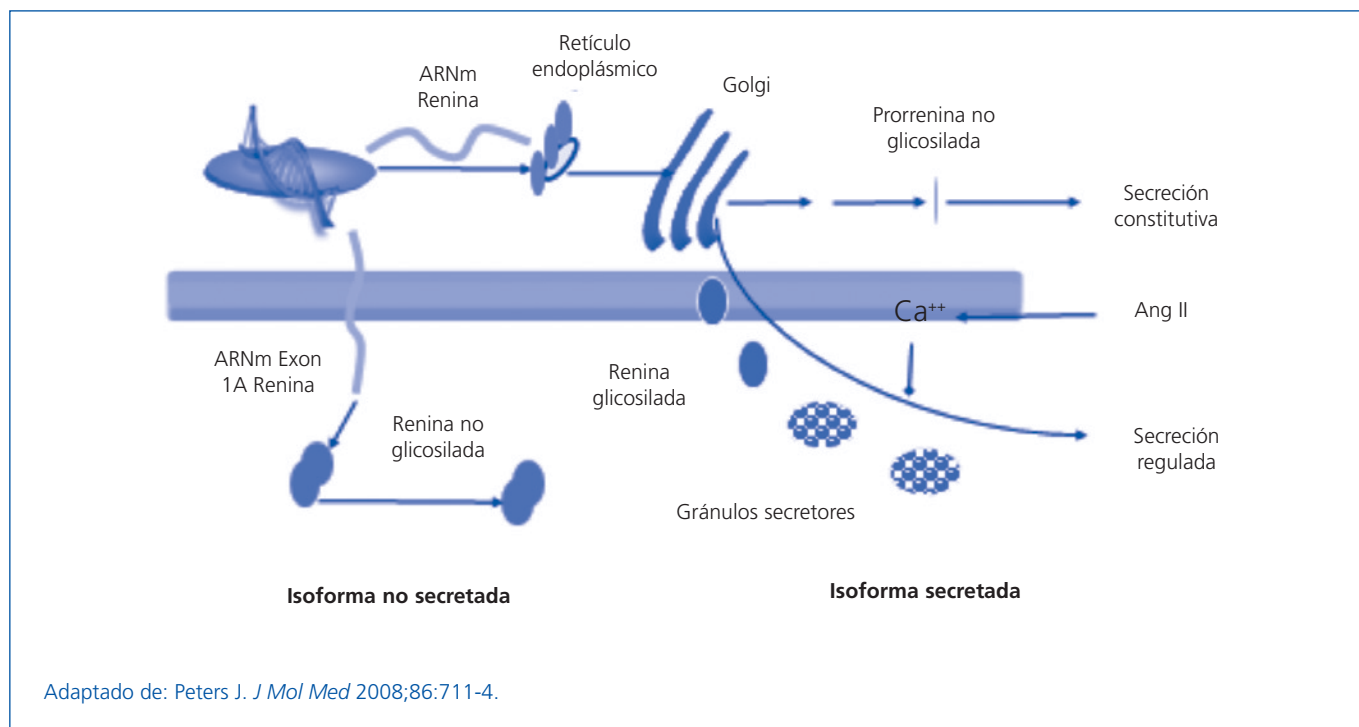


Figura 2. Sistema renina-angiotensina intracelular. Generación de renina intracelular.

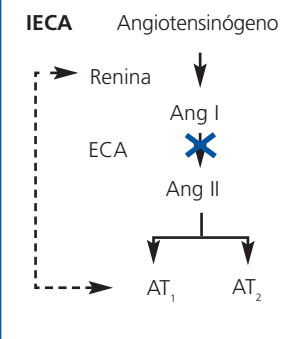
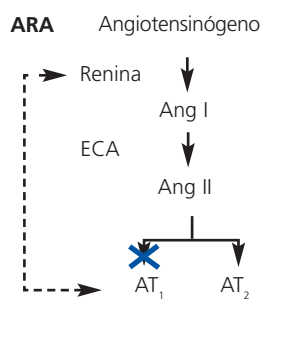
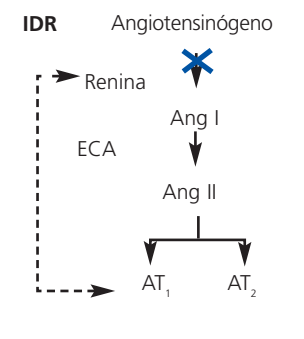
AT1 situados en la superficie de las células yuxtaglomerulares del riñón se ven bloqueados. Los inhibidores directos de renina (IDR), y aliskiren como único representante comercializado, son los que contrarrestan el aumento resultante de la concentración de renina en la circulación, a través de la inhibición de su función como enzima, es decir, la reducción de la ARP. Otros tipos de fármacos que ejercen sus efectos sobre el SRA, los IECA y los ARA, están asociados a la elevación de la ARP, al mismo tiempo que se aumenta la liberación de renina (tabla 1). Debido a que la ARP indica la capacidad de la renina circulante para descomponer el Angt y formar Ang I, los niveles de Ang I también aumentan, a causa de la presencia de estos fármacos. Los IECA reducen la conversión posterior de la Ang I en Ang II, lo que produce una reducción general de los niveles de Ang II, aunque la generación de Ang II continúa, en cierta medida, a través de vías no ECA, para las que aumenta el sustrato (Ang I). Con los ARA, los niveles elevados de Ang I provocan un incremento de la producción de Ang II. Por este motivo, el SRA se regula al alza, aunque los efectos vía el receptor AT1 de la molécula efectora Ang II se bloquean. Como aliskiren reduce la ARP, desciende la generación de Ang I y, así, desciende también la cantidad de sustrato para la conversión a Ang II, por medio de la ECA u otras enzimas, si bien, con el aumento de renina, se podría producir un escape de Ang I por las vías no dependientes de renina, lo que a su vez limitaría su efectividad²⁵.

Los antagonistas de aldosterona, como bloqueantes de los receptores mineralcorticoides en las regiones epiteliales, reducen de forma eficaz la reabsorción de agua y sodio, mientras que en las regiones no epiteliales impiden la progresión de la fibrosis nefrocardiovascular. El tratamiento con IECA o con ARA puede generar un escape de aldosterona (tras una caída inicial) hasta valores similares o incluso mayores a los obtenidos pretratamiento.

Lo cierto es que, en la actualidad, disponemos de un arsenal terapéutico encaminado al bloqueo del SRA que, incluso, es capaz de romper el círculo vicioso inducido por la diabetes, por definición, una de las situaciones que en mayor grado es capaz de activar el SRA. Efectivamente, bloqueando la síntesis de Ang II procuramos protección para los eventos nefrocardiovasculares que induce la hiperglucemia. Los IECA y los ARA sólo podrían contrarrestar la síntesis o las acciones extracelulares de la Ang II, mientras que los IDR bloquean la síntesis tanto extracelular como intracelular y, en este último, gracias a que la generación de Ang II es predominantemente dependiente de quimasa y no de ECA²⁶ (figura 3).

Hay que tener en cuenta que el efecto de un solo fármaco bloqueante del SRA verá incrementada su acción, dependiendo de la dosis utilizada y de si corregimos el exceso de volumen que, habitualmente, acompaña a estas situaciones. Esto significa que deberemos individualizar la titulación a la máxima

Tabla 1. Efecto del bloqueo del sistema renina-angiotensina (SRA) a distintos niveles

	 <p>IECA Angiotensinógeno</p>	 <p>ARA Angiotensinógeno</p>	 <p>IDR Angiotensinógeno</p>
Actividad de renina plasmática	↑	↑	↓
Concentración de renina plasmática	↑	↑	↑
Angiotensina I	↑	↑	↓
Angiotensina II	↓	↑	↓
Angiotensina I-7	↑	↑	↓
Bradikinina	↑	↔	↔
Receptor AT ₁	No estimulados	Bloqueados	No estimulados
Receptor AT ₂ -AT _n	No estimulados	Estimulados	No estimulados
Receptor (pro) renina	Estimulado	Estimulado	↓ Actividad catalítica ↓ Expresión gen
SRA intracelular	No inhibido (?)	No inhibido	Inhibido

Adaptado de: Verdecchia P, et al. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(5):971-8.

dosis posible, tanto de IECA como de ARA y, posiblemente en muchos casos, asociar un diurético al tratamiento. El doble bloqueo del SAR puede ser útil por su mayor efectividad, limitando, además, las posibles respuestas compensadoras de Ang, aldosterona o renina. Sin embargo, esta aproximación a maximizar el bloqueo puede inducir efectos adversos como hiperpotasemia, hipotensión sintomática o deterioro hemodinámico con afectación renal, por lo que será necesario individualizar los tratamientos con el fin de no incrementar el riesgo de eventos. En la enfermedad renal crónica, el bloqueo dual quedaría restringido a pacientes con proteinuria residual, tras monoterapia a dosis máximas, aunque el beneficio a largo plazo está aún por demostrar. La combinación de antialdosterónico con IECA o con ARA quedaría circunscrita a pacientes seleccionados con insuficiencia cardíaca, mientras que en la enfermedad cardiovascular prácticamente no hay lugar para la asociación de IECA/ARA, a la vista de los resultados de los últimos estudios. Quizás en el momento actual el bloqueo más completo, según sus mecanismos de acción, incluya un IDR acompañado de un ARA o un IECA y, si las circunstancias lo permiten y está indicado, por qué no añadir, además, un

antagonista de aldosterona a dosis bajas. Los resultados de los estudios en marcha, con estas asociaciones a base de IDR y objetivos cardiovasculares y renales, son esperados con gran interés, si bien el diseño de futuros ensayos deberá centrarse en la reducción máxima de la proteinuria, monitorizando los posibles efectos adversos, más que en la exclusiva valoración de la combinación de medicamentos²⁷.

Aun así, no debemos olvidar nuestras limitaciones a la hora de obtener un tratamiento eficaz que controle el SRA. Las vías de escape y los *bypass*, algo tan frecuente en este intrincado sistema, los posibles efectos de algunos componentes, que son independientes del propio sistema, la imposibilidad de bloqueos eficaces por ser dosis-dependientes con aparición de efectos secundarios, no son más que ejemplos claros de lo que se ha dado en llamar el riesgo residual y, al final, muestra la verdadera capacidad que tenemos para prevenir o modificar el curso de la enfermedad nefrocardiovascular. No cabe duda de que, en un futuro no lejano, podremos utilizar terapias dirigidas a fomentar las acciones del eje Ang-(1-7)/ECA2/receptor Mas que se opone a la Ang II, es posible que, incluso, sin necesidad de bloquearla.

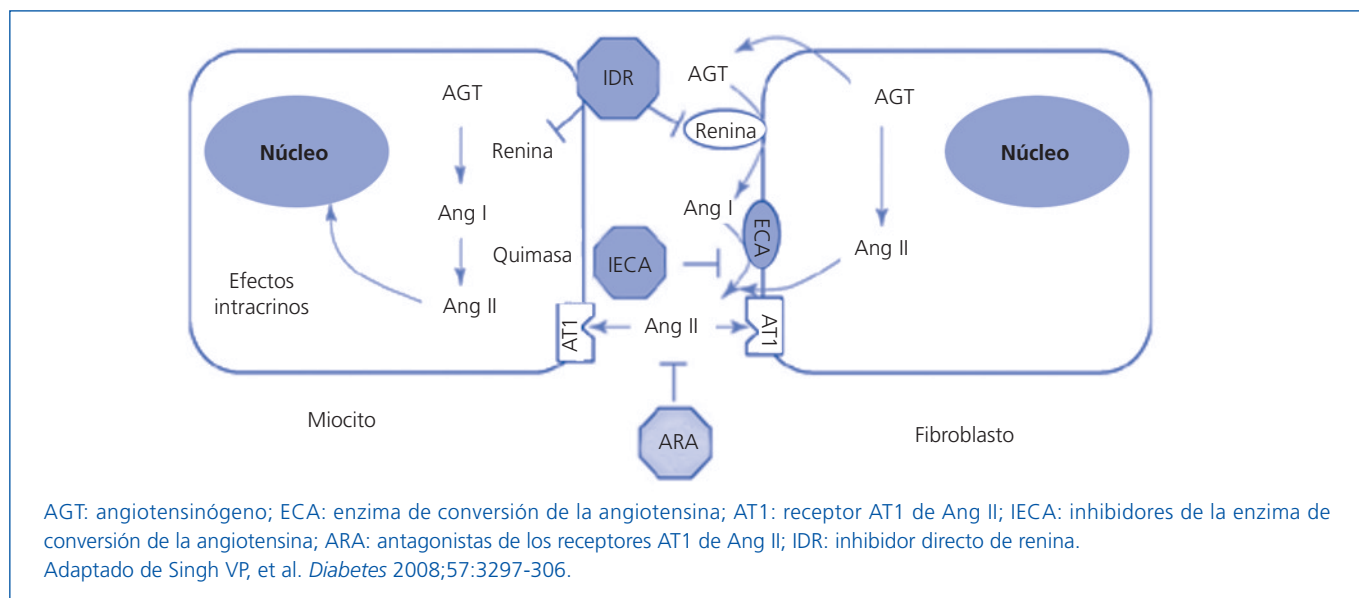


Figura 3. Bloqueo del sistema renina-angiotensina cardíaco.

CONCLUSIONES

Más de 100 años después de su descubrimiento, el SRA continúa expandiendo nuestras fronteras de conocimiento. El SRA actúa de forma endocrina, paracrina e intracrina con elementos comunes en los tres niveles, pero con acciones y resultados diferentes. Los efectos hemodinámicos en la activación del sistema dependen primordialmente del SRA endocrino o circulante, mientras que el daño orgánico parece correlacionarse mejor con su actividad tisular (paracrina) e intracelular (intracrina). En el momento actual, tenemos la posibilidad de bloquear el SRA a varios niveles, si bien el bloqueo nunca será completo y, posiblemente, éste no deberá ser el único objetivo terapéutico.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ferrario CM, Chappell MC, Tallant EA, Brosnihan KB, Diz DI. Counterregulatory actions of angiotensin-(1-7). *Hypertension* 1997;30:535-541.
- Clark AF, Sharp MG, Morley SD, Fleming S, Peters J, Mullins JJ. Renin-1 is essential for normal renal juxtaglomerular cell granulation and macula densa morphology. *J Biol Chem* 1997;272:18185-90.
- Ortiz-Capisano MC, Ortiz PA, Harding P, Garvin JL, Beierwaltes WH. Decreased intracellular calcium stimulates renin release via calcium-inhibitable adenylyl cyclase. *Hypertension* 2007;49:162-9.
- Hollenberg NK. The renin system: is direct renin inhibition different from Blockade at the AT1 receptor or the ACE step? *Rev Cardiovasc Med* 2007;8(Suppl 2):S7-S13.
- Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev* 2007;59:251-8.
- Rice GI, Thomas DA, Grant PJ, Turner AJ, Hooper NM. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J* 2004;383:45-51.
- Guilluy C, Bregeon J, Toumaniantz G. The Rho exchange factor Arhgef1 mediates the effects of angiotensin II on vascular tone and blood pressure. *Nat Med* 2010;16:183-90.
- Stegbauer J, Lee DH, Seubert S. Role of the renin-angiotensin system in autoimmune inflammation of the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:14942-7.
- Platten M, Youssef S, Hur EM, Ho PP, Han MH, Lanz TV, et al. Blocking angiotensin-converting enzyme induces potent regulatory T cells and modulates TH1- and TH17-mediated autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:14948-53.
- Crowley SD, Vasievich MP, Ruiz P. Glomerular type 1 angiotensin receptors augment kidney injury and inflammation in murine autoimmune nephritis. *J Clin Invest* 2009;119:943-53.
- Johannes S, Thomas MC. New insights into angiotensin receptor actions: from blood pressure to aging. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:84-8.
- Rompe F, Artuc M, Hallberg A. Direct angiotensin II type 2 receptor stimulation acts anti-inflammatory through epoxyeicosatrienoic acid

- and inhibition of nuclear factor kappa B. *Hypertension* 2010;55:924-31.
13. Bosnyak S, Welungoda IK, Hallberg A. Stimulation of angiotensin AT2 receptors by the nonpeptide agonist, Compound 21, evokes vasodepressor effects in conscious spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol* 2010;159:709-16.
 14. Savoia C, D'Agostino M, Lauri F. Angiotensin type 2 receptor in hypertensive cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:125-32.
 15. Tikellis C, Cooper ME, Bialkowski K, Johnston CI, Burns WC, Lew RA, et al. Developmental expression of ACE2 in the SHR kidney: a role in hypertension? *Kidney Int* 2006;70:34-41.
 16. Wysocki J, Ye M, Rodríguez E, González-Pacheco R. Targeting the degradation of angiotensin II with recombinant angiotensin-converting enzyme 2: prevention of angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertension* 2010;55:90-8.
 17. Ferrario C. New physiological concepts of the renin-angiotensin system from the investigation of precursors and products of angiotensin I metabolism. *Hypertension* 2010;55(part 2):445-52.
 18. Tikellis C, Bernardia S, Burns WC. Angiotensin-converting enzyme 2 is a key modulator of the renin-angiotensin system in cardiovascular and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;20:62-8.
 19. Thomas MC, Pickering RJ, Tzorotes D. Genetic ACE2 deficiency accentuates vascular inflammation and atherosclerosis in the ApoE knockout mouse. *Circ Res* 2010;6:332-41.
 20. Bindom SM, Hans CP, Xia H, Boulares AH, Lazartigues E. Angiotensin I-converting enzyme type 2 (ACE2) gene therapy improves glycemic control in diabetic mice. *Diabetes* 2010;59:2540-8.
 21. Oudit GY, Liu GC, Zhong JC, Basu R, Chow FL, Zhou J, et al. Human recombinant ACE2 reduces the progression of diabetic nephropathy. *Diabetes* 2010;59:529-38.
 22. Re RN, Cook JL. Mechanisms of disease: intracrine physiology in the cardiovascular system. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:549-57.
 23. Peters J. Secretory and cytosolic (pro)renin in kidney, heart, and adrenal gland. *J Mol Med* 2008;86:711-4.
 24. Singh VP, Le B, Khode R, Baker KM, Kumar R. Intracellular Angiotensin II production in diabetic rats is correlated with cardiomyocyte apoptosis, oxidative stress, and cardiac fibrosis. *Diabetes* 2008;57(12):3297-3306.
 25. Azizi M, Ménard J. Combined blockage of the renin-angiotensin system with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Circulation* 2004;109:2492-9.
 26. Kumar R, Boim MA. Diversity of pathways for intracellular angiotensin II synthesis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18:33-9.
 27. Slagman MCJ, Navis G, Laverman GD. Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiac and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:140-52.