

Palabras clave

Sistema renina-angiotensina, inhibición de renina, receptores de renina, actividad de renina plasmática, efecto antihipertensivo

Abreviaturas utilizadas

- SRAA:** sistema renina-angiotensina-aldosterona
- ARA II:** antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II
- ARP:** actividad de renina plasmática
- HTA:** hipertensión arterial
- IDR:** inhibidores directos de renina
- IECA:** inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II
- MAPK:** proteína-quinásas activadas por mitógenos

Síntesis Inicial

Los inhibidores directos de renina bloquean el sistema en su punto inicial. Son efectivas drogas antihipertensivas y poseen propiedades de protección vascular. Su empleo conjunto con otras drogas que bloqueen el sistema no está recomendado.

El SRAA ha sido estudiado durante los últimos 100 años, dada su importancia en la fisiopatología de la HTA así como por las posibilidades terapéuticas que ofrece su bloqueo. De hecho, hoy existen cinco clases de fármacos que inhiben el sistema a diferentes niveles: beta-bloqueantes, antagonistas de los receptores de aldosterona, IECA, ARA II y los nuevos IDR.¹

Los beta-bloqueantes reducen la secreción de renina suprimiendo la activación beta adrenérgica por lo cual reducen la ARP. Contrariamente los IECA incrementan la ARP por inhibir la conversión de la angiotensina I en angiotensina II, y los ARA II también la incrementan al antagonizar el efecto de la angiotensina II con su receptor AT 1.

Sin embargo el bloqueo del sistema logrado con estos fármacos sigue siendo relativamente limitado ya que hay generación local de angiotensina II en el corazón y riñones por medio de proteasas (quimasas) que pueden fácilmente explicar el efecto de escape de aldosterona observado en el 10 a 50 % de los pacientes bajo tratamiento crónico con IECA o ARA II. Este dato refuerza el concepto que el primer paso en la cascada enzimática del sistema (la renina) sigue siendo un objetivo médico de gran interés.

Los IDR actúan inhibiendo en forma directa la actividad catalítica de la renina y por ello la ARP decrece marcadamente,

aunque acompañada de un significativo aumento de la secreción de renina (tabla 116-1).

INHIBICIÓN DE LA RENINA

La renina, proteasa aspártica de la superfamilia que incluye a la pepsina, la catépsina D y la quimosina, es el primer

Tabla 116-1. El sistema renina-angiotensina y sus puntos de inhibición. Diferencias en el efecto de las diferentes tipos de drogas.

Tipo de fármaco	Ang 1	Ang 2	Conc. de renina	ARP
IECA	↑	↓	↑	↑
ARA II	↑	↑	↑	↑
IDR	↓	↓	↑	↓

Referencias: Ang, angiotensina; ARP, actividad de renina plasmática; IECA, Inhibidor de la enzima convertidora; ARA II, antagonistas de los receptores AT 1 de la angiotensina; IDR, inhibidor directo de la renina

y limitante paso de la cascada del SRAA y posee una muy alta especificidad por su sustrato, el angiotensinógeno. La separación del péptido terminal Leu¹⁰-Val¹¹ (del angiotensinógeno), permite la formación de la angiotensina I. El siguiente paso es su transformación en angiotensina II, por medio de la enzima convertidora que a diferencia de la renina es muy inespecífica, ya que interactúa con muchas otras sustancias incluyendo a la bradiquinina, causa de algunos efectos adversos indeseables, como la tos.

Puesto que la molécula de renina humana posee una estructura espacial que incluye un "bolsillo hidrofílico", el descubrimiento de compuestos con alta afinidad por el mismo, ha sido un paso significativo. La identificación del subsitio S3⁹ de la renina humana le da a estos compuestos una muy elevada especificidad, ya que su efecto es muy inferior en especies como el gato, ratón, cerdo y cobayo. Este hecho plantea un desafío ya que limita la posibilidad de estudios "in vivo" en animales de laboratorio. Recientemente, la generación de animales doblemente transgénicos para angiotensinógeno y renina humana ha permitido la realización de estudios de investigación básica.

La administración de aliskiren, remikiren o zankiren reduce en forma sostenida la presión arterial, sin cambios en la frecuencia cardíaca, en animales transgénicos, siendo el aliskiren el de mayor potencia y duración de acción.² En animales con HTA severa se prolonga la supervivencia, se reduce la proteinuria y la hipertrofia ventricular izquierda y se atenúa significativamente la infiltración de macrófagos en riñón y corazón. El efecto del aliskiren se observa tanto a nivel plasmático, como tisular o intracelular.

La administración de "kirenes" incrementa en forma dosis dependiente la concentración de renina plasmática, evidenciando la efectiva inhibición de la misma. Paralelamente, la ARP es intensamente suprimida por estos fármacos. Debe aclararse que el término "concentración de renina plasmática" se refiere a la cantidad de moléculas circulantes, en tanto que cuando se menciona "actividad de renina plasmática" estamos evaluando cuál es el efecto de la misma expresado por la generación de angiotensina I en presencia de angiotensinógeno.

En 1996 se describió la existencia de receptores de renina en células mesangiales en cultivo.³ La unión al receptor resulta en un incremento de 4 veces en la actividad catalítica de la renina y en la activación de MAPK no atribuibles a la generación de angiotensina II. Los receptores de renina no solo están presentes en el mesangio, sino también en el subendotelio de las arterias coronarias y renales. Una gran proporción de receptores también son activados por (pro) renina plasmática que es mucho más abundante que la renina plasmática, y en estas condiciones la activación del receptor produce igual efecto que si hubiera sido estimulado directamente por renina. Este sistema amplificador es potencialmente de gran importancia dada la abundancia de (pro) renina circulante.

El papel que pueden tener los receptores de (pro)renina en la fisiología humana es aún incierto, pero el tratamiento con aliskiren resulta en una disminución de la expresión de

receptores de (pro)renina en el glomérulo, túbulo renal y pequeños vasos de la cortical renal en el modelo de ratas doblemente transgénicas con nefropatía diabética,⁴ aunque en ratas no diabéticas el aliskiren incrementó la expresión del receptor en comparación con animales de control.

El punto de inhibición del SRAA tiene implicancias clínicas y diferencias bioquímicas. Por ejemplo los ARA II han sido diseñados para bloquear específicamente el receptor AT-1 de la angiotensina II, independientemente de su vía de formación. La inhibición directa de este receptor produce efectos antihipertensivos y antiproliferativos siendo este su principal mecanismo de acción, aunque la acumulación de bradiquininas, de angiotensina 1-7 y la estimulación de receptores AT-2, también puede ser responsable de parte de su efecto. La estimulación de estos últimos receptores induce la activación de una cascada vasodilatadora incluyendo la participación de bradiquinina, óxido nítrico y GMP cíclico que pueden interactuar con otros receptores de la angiotensina II de propiedades aún no claras.

Los IECA tienen también un claro beneficio clínico pese a que se ha demostrado la continua generación tisular de angiotensina II en riñón, corazón y vasos sanguíneos de animales tratados a pleno con estas drogas. Es controversial cuál es el papel que juega en la acción de los IECA la acumulación de sustancias vasodilatadoras y natriuréticas como las bradiquininas, la angiotensina 1-7 y el péptido AcSDKP. La acumulación de bradiquininas estimula los receptores beta 2 liberando óxido nítrico, prostaciclina y otros péptidos vasodilatadores que pueden influir en su efecto antihipertensivo.

Queda claro entonces que la inhibición, con distintos tipos de fármacos, del SRAA produce efectos diferentes y que los mecanismos de acción tienen imbricadas interconexiones.

ESTUDIOS CLÍNICOS CON INHIBIDORES DE RENINA EN HUMANOS

Dado que la mayor experiencia está realizada con aliskiren y que es la única molécula aprobada para uso humano, se tomará básicamente este fármaco como referente del grupo.

Se trata de un potente inhibidor competitivo de la renina, a la que se une con una alta especificidad. Esto compensa la baja biodisponibilidad de la droga, calculada en 2,5% para la dosis de 75 mg.

En humanos, ya sea en toma única o múltiple en un rango de dosis entre 40 y 1.800 mg, el pico de concentración se alcanza entre las 2 y 4 horas de la administración. En dosis mayores a 80 mg las concentraciones del fármaco en sangre aumentan en forma lineal. Considerando que la vida media es aproximadamente de 40 horas, la administración diaria del aliskiren se asocia a una acumulación de la droga con el uso crónico, más marcado con dosis altas, alcanzándose un nivel sanguíneo estable en una semana. La unión a proteínas plasmáticas es cercana al 50%, y su absorción disminuye significativamente si no se ingiere en ayunas.

In vitro, el aliskiren no tiene efecto significativo sobre la actividad del citocromo P450, lo que reduce la posibilidad

de potenciales interacciones con drogas metabolizadas por este sistema.

Comparación de efectos farmacodinámicos con los IECA y ARA II

En pacientes normotensos bajo dieta normosódica, el aliskiren aumenta la concentración e inhibe la ARP en forma dosis dependiente, y paralelamente disminuye la producción de angiotensina I, angiotensina II y aldosterona. El efecto de 160 mg de aliskiren equivale a los de 20 mg de enalapril, mostrando un efecto natriurético que desaparece luego del primer día, con igual tolerancia para ambas drogas.

Un estudio randomizado, multicéntrico, doble ciego en 226 pacientes con HTA leve a moderada, comparó la administración de losartan 100 mg con aliskiren en diferentes dosis (37,5, 75,150 y 300 mg una vez por día) durante 4 semanas. El descenso de la presión arterial sistólica en los pacientes tratados con aliskiren 75 a 300 mg fue dosis dependiente, y similar al grupo tratado con losartan. Mientras aliskiren reduce la ARP, el losartan la incrementó.

En otro estudio 150 mg de aliskiren resultó equivalente a 150 mg de irbesartan sin diferencias en el perfil de seguridad de ambas drogas.⁵

En un estudio multicéntrico, doble ciego a 8 semanas, con 2776 hipertensos estadio 1 ó 2, que fueron randomizados a placebo, aliskiren 75, 150 o 300 mg, hidroclorotiazida 6,25, 12,5 o 25 mg, o bien a 8 posibles combinaciones de ambas drogas en las dosis descriptas, se observó un sostenido efecto antihipertensivo tanto con el diurético como con el IDR, tanto en monoterapia como con su combinación, siendo el efecto mayor a mayores dosis. Aún cuando se realiza la sustracción del efecto placebo en esta población estudiada,

el efecto antihipertensivo del aliskiren fue similar al de la tiazida, y con una clara relación dosis-efecto. La tolerancia clínica fue buena, siendo los efectos colaterales mas frecuentes la cefalea y la congestión nasal, aunque sin diferencias estadísticamente significativas entre los 15 grupos.⁶ (fig. 116-1)

El estudio *AGELESS (Aliskiren for Geriatric Lowering of Systolic Hypertension)*, evaluó a pacientes hipertensos esenciales, adultos mayores de 65 años en un esquema secuencial. Luego de un período de lavado esta población fue randomizada a recibir aliskiren 150/300 mg o ramipril 5/10 mg en monoterapia durante 12 semanas, luego de las cuales se agregó hidroclorotiazida 12,5/25 mg en ambas ramas a los pacientes que no hubieran alcanzado el control de su presión arterial. Esta segunda etapa duró hasta la semana 22, luego de la cual a los sujetos que no se hubiera logrado el objetivo de presión arterial menor a 140/90 mmHg, se le adicionó amlodipina 5/10 mg en ambas ramas hasta el final del estudio en la semana 36. De esta manera se comparó ambas drogas en monoterapia, combinados con tiazidas y en triple asociación con un calcioantagonista como es la amlodipina. En todos los casos el descenso de la presión arterial sistólica y diastólica fue superior con aliskiren que con el ramipril, excepto para la presión arterial diastólica cuando el aliskiren y ramipril fueron asociados a hidroclorotiazida, en cuyo caso ambas combinaciones mostraron similar efecto.

El estudio *ACCELERATE (Aliskiren and the Calcium Channel Blocker Amlodipine Combination as an Initial Treatment Strategy for Hypertension)* evaluó en 1254 pacientes el efecto de la combinación fija de aliskiren y amlodipina en comparación con aliskiren o amlodipina como monoterapia, en un seguimiento a 24 semanas en la etapa inicial.⁷ En las primeras 16 semanas, se comparó entonces la combinación fija versus las 2 alternativas de monoterapia, posteriormente entre la semana 16 y 24 todos los pacientes recibieron alis-

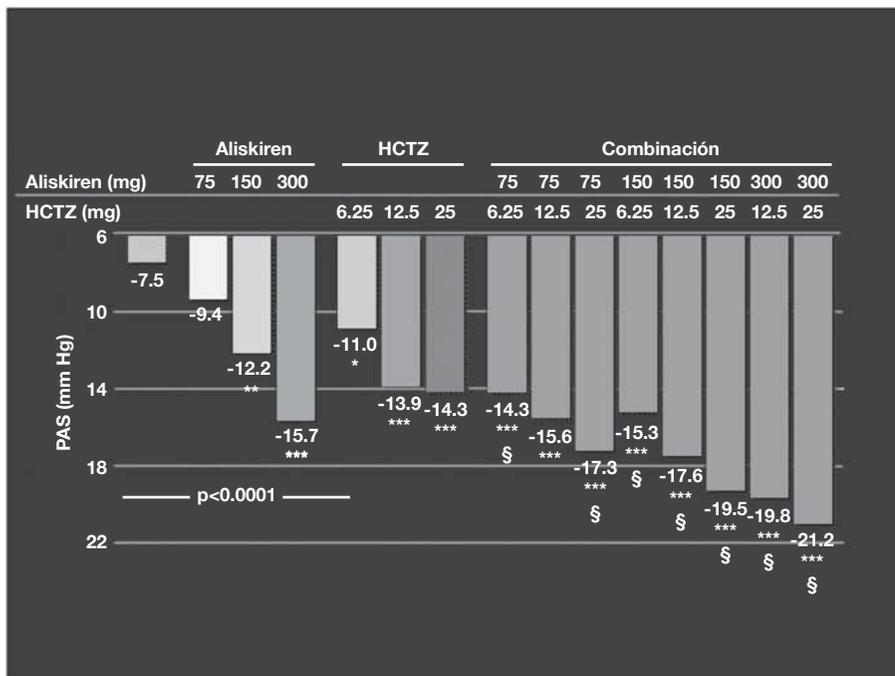


Figura 116-1. Cambio en la presión arterial sistólica luego de 8 semanas de tratamiento con 3 dosis distintas de aliskiren e hidroclorotiazida (HCTZ) en monoterapia y de 8 posibles combinaciones fijas de ambas drogas, en relación al placebo (Villamil A. J Hypertens 2007, 25:217-226).

kiren 300 mg y amlodipina 10 mg. Finalmente, entre la semana 24 y el fin del estudio en la semana 32 a la medicación previa se agregó hidroclorotiazida o placebo. El grupo que inicialmente recibió la combinación fija mostró una reducción mayor de 6,5 mmHg (95% IC 5,3 – 7,7) en la presión sistólica que los grupos tratados con monoterapia ($p < 0,001$), diferencia que desapareció luego de las 24 semanas cuando todos los pacientes recibieron la combinación fija y en la semana 32 cuando todos los pacientes recibieron la combinación fija con el agregado eventual de hidroclorotiazida.

Duración de acción

El aliskiren ha demostrado tener una clara relación dosis respuesta de la presión arterial por medio del monitoreo ambulatorio de la presión arterial, y además un efecto antihipertensivo muy prolongado en parte probablemente relacionado a su vida media de 30 a 40 hs. Se comparó el efecto antihipertensivo de aliskiren 300 mg, irbesartan 300 mg y ramipril 10 mg, por monitoreo ambulatorio de 24 hs luego de simular con placebo una dosis perdida. Los resultados mostraron que aliskiren e irbesartan fueron significativamente más efectivos que el ramipril en el día de pérdida simulada, y que además la reducción del efecto antihipertensivo durante el día sin medicación fue significativamente menor con aliskiren en relación al irbesartan.⁸

Resultados de estudios básicos y clínicos en protección de órganos blanco

Un gran interés se ha puesto en evaluar si los “kirenes” son tan solo una nueva familia de drogas antihipertensivas o si bien tienen la capacidad de producir una mayor protección de órganos blanco.

Estudios en animales demuestran que a nivel renal aliskiren (alta o baja dosis) y valsartan (alta dosis) son equivalentes en la reducción de la mortalidad, proteinuria y deposición de colágeno glomerular, aunque el aliskiren fue superior al valsartan en la prevención de hipertrofia ventricular y del daño de la función diastólica, efecto probablemente relacionado a una mayor reducción de la presión arterial lograda con aliskiren. En igual modelo animal el efecto protector renal del aliskiren se evidenció en diferentes niveles como función renal (niveles de creatinina C), función glomerular (albuminuria) y lesión tubular (expresión renal de lipocalina gelatinasa neutrófila asociada).

El estudio *AVOID* (*Aliskiren in the evaluation of proteinuria in diabetes*) comparó el efecto de aliskiren combinado con losartan en diabéticos tipo 2 con nefropatía. Incluyó 599 pacientes con proteinuria (relación albúmina/creatinina entre 300 y 3.500 mg/g), filtrado glomerular superior a 30 ml/min y kalemia menor a 5,1 mEq/l. Los pacientes recibieron el mejor tratamiento disponible según las recomendaciones internacionales, incluyendo a losartan 100 mg/día durante 12 semanas previas a la randomización al agregado de placebo o bien aliskiren 150 mg por 3 meses y luego 300

mg hasta completar 6 meses. Ajustado por presión arterial basal, el grupo activo con aliskiren produjo una reducción del 18% (95% intervalo de confianza, 7 a 28, $p < 0,002$) a las 24 semanas, en la media de la relación albúmina/creatinina, con una reducción de más del 50% de la proteinuria en el 24,7% de los pacientes con aliskiren en comparación del 12,5% de los tratados con placebo.⁹ Los efectos adversos fueron similares para ambos grupos. No hubo muertes en el grupo aliskiren y 2 en el grupo placebo. La reducción media del filtrado glomerular estimado durante las 24 semanas del estudio fue de 2,4 ml/min por 1,73 m² (IC95%, 1,1 a 3,7) en el grupo aliskiren y de 3,8 ml/min por 1,73 m² (IC95%, 2,5 a 5,1) en el grupo losartan. Hiperkalemia fue observada en el 5% de los pacientes en el grupo aliskiren y 5,7% en el grupo placebo, sin diferencia significativa.

En el campo de la insuficiencia cardíaca, el estudio *ALOFT* (*Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment*)¹⁰ demostró que en pacientes previamente tratados con toda la medicación recomendada incluyendo un IECA o ARA II, pero no ambos, el agregado de aliskiren 150 mg/día por sobre la medicación señalada, se asoció a una significativa reducción del 61% del N-terminal péptido natriurético atrial luego de 3 meses de tratamiento, versus una reducción con placebo del 12,2% ($p = 0,0160$), sugiriendo una mejor adaptación neurohumoral en estos pacientes. Sin embargo, el aliskiren no mejoró los síntomas o parámetros ecocardiográficos de función ventricular, tal vez por el relativamente corto tiempo de tratamiento. La aldosterona plasmática también se redujo significativamente ($p = 0,015$) en la rama de tratamiento activo.

El estudio *ALLAY* (*Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy*)¹¹ exploró la habilidad de aliskiren en la reducción de la hipertrofia ventricular izquierda en sujetos hipertensos con sobrepeso. Se comparó aliskiren 300 mg/día con losartan 100 mg/día y la combinación de ambos en la reducción de la masa ventricular mensurada por resonancia magnética nuclear. Las tres ramas de tratamiento redujeron la masa ventricular en igual magnitud.

EFFECTOS DEL BLOQUEO COMBINADO DEL SRAA EN 2 NIVELES DIFERENTES

Numerosos estudios clínicos y experimentales han sugerido que la combinación de los IECA y ARA II tendrían un efecto aditivo o sinérgico en la presión arterial y en la prevención de complicaciones renales y cardiovasculares, aunque el estudio *ONTARGET* (*The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) no pudo demostrar diferencias entre el tratamiento con ramipril y telmisartan, teniendo además la combinación de ambos fármacos un beneficio similar al observado con cualquiera de las dos drogas en monoterapia, pero asociado a mayor número de efectos colaterales cuando se usaba la combinación.¹²

En términos de seguridad, un riesgo potencial de combinar inhibidores del SRAA se relaciona con el bloqueo total del sistema, en situaciones en que la presión arterial y la

función renal son renina dependientes, como en ancianos o pacientes deplecionados de sal, o aquellos que reciben crónicamente inhibidores de la ciclooxigenasa, pacientes con estenosis de la arteria renal y pacientes bajo anestesia. Otro riesgo teórico se relaciona con la hiperkalemia y anemia, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

La seguridad y la eficacia de aliskiren, por encima del máximo tratamiento recomendado por las guías internacionales incluyendo un IECA o un ARA II para prevenir eventos cardiovasculares y renales, ha sido testada en pacientes con diabetes 2 y alto riesgo de eventos cardio-renales, en el estudio *ALTTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints)*,¹³ que incluyó 8600 pacientes randomizados a aliskiren 300 mg/día o placebo. Este estudio ha sido finalizado tempranamente dado que se detectó un exceso de muertes y complicaciones cardíacas en el grupo tratado con aliskiren en relación al placebo, lo cual no fue compensado por reducción de eventos renales.

Con los datos de los estudios *ONTARGET* y *ALTTITUDE*, las autoridades sanitarias han dado una fuerte recomendación para evitar el doble bloqueo del SRAA ya sea con IECA y ARA II o con IDR con un IECA o ARA II.

Otros estudios en marcha están evaluando el efecto del agregado de aliskiren o placebo, por encima del tratamiento máximo convencional en pacientes con insuficiencia cardíaca en agudo o bien crónica. Se esperan los resultados de estos estudios para el año 2014 en adelante.

Bibliografía sugerida

1. Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta analysis: angiotensin receptor blockers in chronic heart failure and high risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141:693-704.
2. Wood JM, Schnell CR, Cumin F, Menard J, Webb RL. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, lowers blood pressure in marmosets and spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2005; 23:417-426.
3. Nguyen G, Delarue F, Berrou J, Rondeau E, Sraer JD. Specific receptor binding of renin on human mesangial cells in culture increases plasminogen activator inhibitor-1 antigen. *Kidney Int* 1996; 50:1897-1903.
4. Feldman DL, Jin L, Xuan H y col. Effects of aliskiren on blood pressure, albuminuria, and (pro)renin receptor expression in diabetic TG(mRen-2) rats. *Hypertension* 2008; 52:130-136.
5. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel, orally-effective renin inhibitor, provides anti-hypertensive efficacy and placebo-like tolerability similar to an AT1-receptor blocker in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111:1012-1018.
6. Villamil A, Chrysant S, Calhoun D y col. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007; 25:217-226.
7. Brown M, McInnes G, Popst CC, Zhang J, MacDonald TM. Aliskiren and the calcium channel blocker amlodipine combination as an initial strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomized, parallel-group trial. *Lancet* 2011;377:312-320.
8. Palatini P, Jung W, Shlyakhto E, Botha J, Bush C, Keefe DL. Maintenance of blood-pressure-lowering effect following a missed dose of aliskiren, irbesartan or ramipril: results of a randomized, double-blind study. *J Hum Hypertens* 2010;24:93-103.
9. Parving HH, Persson F, Lewis JB y col. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358:2433-2446.
10. McMurray JJV, Pitt B, Latini R y col. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Failure* 2008; 1:17-24.
11. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ y col. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009; 119:530-537.
12. Sleight P, Redon J, Verdecchia P y col. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009; 27:1360-1369.
13. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ y col. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTTITUDE): rationale and study design. Description and proposed analyses for this forthcoming landmark study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:1663-1671.