

# Antagonistas del receptor mineralocorticoideo en la HTA

## ¿Qué evidencias justifican su uso?

### Alejandro Aiello

- Investigador Principal CONICET
- Profesor Adjunto de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas UNLP.
- Vicedirector del Centro de Investigaciones Cardiovasculares "Dr. Horacio E. Cingolani".
- Presidente de la sección Latinoamericana de la "International Society for Heart Research" (ISHR LAT).
- Protesorero de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial



La aldosterona es una hormona esteroidea que permea a través de la membrana plasmática y se une a su receptor específico, receptor de mineralocorticoides (MR), que se encuentra en el citosol o núcleo de la célula blanco. Esta unión promueve fundamentalmente la expresión de proteínas (transportadores, canales iónicos, enzimas, etc.) que, entre otras acciones, participan en la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado distal de la nefrona, evitando su pérdida en la orina. Como es bien conocido, el principal estímulo para la liberación de aldosterona por la corteza suprarrenal es el aumento plasmático de la concentración de angiotensina II (sistema renina-angiotensina-aldosterona; SRAA). La exacerbación de la actividad del SRAA es una de las causas de la etiopatogenia de la hipertensión arterial esencial (HTAE). Consistentemente, los antagonistas de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueantes del receptor AT1 de angiotensina II constituyen las drogas más utilizadas en el tratamiento de esta patología. ¿Cuál será entonces la utilidad de bloquear la señalización del otro efector del SRAA, es decir la aldosterona?

En los últimos años, la clínica médica se ha encargado de responder esta pregunta. Adicionalmente al aceptado tratamiento de la insuficiencia cardíaca y del aldosteronismo con antagonistas del receptor MR (MRA), la combinación de estos fármacos con otras drogas antihipertensivas ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de la HTAE, especialmente como cuarta droga en casos de HTAE resistente. Además, se reportaron resultados positivos cuando se administra como tercera o cuarta droga en casos de hipertensión con edema, obesidad, diabetes o apnea obstructiva del sueño, entre otras comorbilidades. Estos datos promisorios de la medicina asistencial nos llevan a la formulación de la segunda pregunta de este texto. ¿Cuáles son

las evidencias fisiopatológicas que justifican la aplicación de los MRA en estos casos clínicos?

La respuesta a esta pregunta es variada, multifactorial y no del todo clara. Desde un punto de vista reduccionista, podríamos intentar responderla haciendo un repaso de la acción de la activación del MR en los diferentes tipos celulares que tienen influencia en el control de la presión arterial. Entre otros tejidos podemos mencionar al renal, el tejido adiposo, el endotelio vascular, el músculo liso vascular y el miocardio. Describiremos a continuación algunas evidencias fisiopatológicas asociadas a estos tres últimos tejidos.

Si bien ha sido reportado que la activación fisiológica del MR en las células endoteliales (CE) estimula la formación de óxido nítrico (NO) favoreciendo la vasodilatación del músculo liso vascular subyacente, la activación directa del MR de las células musculares lisas de los vasos (CMLV) inducen la transcripción de los canales de calcio voltaje-operados del tipo L (ICaL) y la producción no-genómica de especies reactivas del oxígeno (ROS), contribuyendo con el incremento del calcio intracelular y la reducción de la biodisponibilidad del NO, respectivamente, conduciendo a un aumento del tono vascular. Ratones con delección del gen que expresa el MR en las CMLV presentan una disminución de la presión arterial en la edad adulta, en comparación con sus pares controles. Condiciones presentes en la HTAE como la hiperactividad del SRAA, alta concentración de aldosterona, alteraciones en el metabolismo de los glucocorticoides, estados inflamatorios crónicos, aumento del estrés oxidativo y/o procesos ateroscleróticos, llevan a la señalización disfuncional del MR. En las CE la sobreactivación del MR conduce al aumento de la expresión de moléculas de adhesión, quemoquinas y citoquinas

inflamatorias. En las CMLV, la hiperestimulación del MR aumenta en exceso en la transcripción de I $\text{Ca}$ <sub>L</sub>, conduciendo a una incrementada vasoconstricción. Estos efectos fueron revertidos exitosamente con la aplicación de MRA, como eplerenona y espironolactona.

En cuanto al corazón, los efectos inotrópicos y/o cronotrópicos producidos por la aldosterona son controversiales, probablemente asociados a las diferentes dosis ensayadas. Sin embargo, las consecuencias de la activación del MR sobre el aumento de fibrosis y el desarrollo de hipertrofia mal-adaptativa cardíaca son ampliamente aceptados, siendo entonces de potencial utilidad terapéutica la utilización de los MRA en la prevención y/o reversión del daño de órgano blanco inducido por la HTAE. Los efectos directos de aldosterona sobre los cardiomiocitos son diversos, entre los que se pueden destacar el aumento de la producción de ROS, la disfunción mitocondrial y el incremento del sodio intracelular. Nuestro laboratorio reportó que la señalización no-genómica del MR conduce a la activación de la NADPH oxidasa y al aumento del estrés oxidativo del miocito. También encontramos que la aldosterona es capaz de aumentar el sodio intracelular por la estimulación del intercambiador sodio/hidrógeno (NHE1). Estos efectos fueron prevenidos por el tratamiento con MRA. Recientemente, demostramos también que el bloqueo molecular selectivo del MR mediante la administración de un ARN de interferencia (silenciamiento por siRNA) previene y revierte la hipertrofia miocárdica causada por aldosterona en un modelo in vitro.

Como ya fue mencionado, adicionalmente al efecto genómico clásico de la señalización del MR, se ha descrito la existencia de efectos rápidos, no genómicos, tanto en riñón como en otros tejidos y órganos. Interessantemente, también se han encontrado efectos no-genómicos de aldosterona mediado por otro receptor, el receptor de estrógenos acoplado a proteína G (GPER). Este receptor se encuentra presente en varios tejidos, incluyendo al músculo liso vascular y al miocito cardíaco. Nuestro laboratorio fue el primero en demostrar efectos de aldosterona sobre el GPER cardíaco, siendo estos efectos cardioprotectores. Esto nos permite hipotetizar que el bloqueo del MR puede resultar doblemente beneficioso porque promovería la mayor unión de la aldosterona al

GPER, conduciendo a un efecto protector adicional. Lamentablemente nuestro laboratorio demostró que tanto espironolactona como eplerenona actúan como agonistas parciales del GPER, lo que lleva a un efecto disminuido de aldosterona sobre el GPER. Por lo tanto, el desarrollo de antagonistas específicos del MR es importante para el tratamiento futuro de la HTAE y su daño consecuente sobre los órganos blanco. Al respecto, la terapia génica molecular, como el silenciamiento con siRNAs con tropismo cardiovascular, constituye un producto de enorme relevancia para el bloqueo del MR y el antagonismo específico de sus efectos deletéreos.

En conclusión, la sobreactivación y/o señalización disfuncional del MR en las CE, las CMLV y el miocardio, sumado a efectos fisiopatológicos de aldosterona sobre otros importantes órganos blanco no tratados en este texto (riñón, tejido adiposo, etc.) justifican el uso de los MRA en la HTAE. Dada la importancia de esta estrategia terapéutica, es necesario desarrollar nuevos fármacos con mayor selectividad por el MR. Aunque los plazos son largos e inciertos, la búsqueda desde la ciencia básica de una opción que involucre la terapia molecular personalizada es una condición ideal que merece ser explorada.

#### Lectura recomendada:

Lin M, Heizati M, Wang L, Nurula M, Yang Z, Wang Z, Abudoyreyimu R, Wu Z, Li N. A systematic review and meta-analysis of effects of spironolactone on blood pressure, glucose, lipids, renal function, fibrosis and inflammation in patients with hypertension and diabetes. *Blood Press*. 2021;30:145-153.

Feraco A, Marzolla V, Scuteri A, Armani A, Caprio M. Mineralocorticoid Receptors in Metabolic Syndrome: From Physiology to Disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31:205-217.

McCurley A, Pires PW, Bender SB, Aronovitz M, Zhao MJ, Metzger D, Chambon P, Hill MA, Dorrance AM, Mendelsohn ME, Jaffe IZ. Direct regulation of blood pressure by smooth muscle cell mineralocorticoid receptors. *Nat Med*. 2012;18(9):1429-33

Di Mattia RA, Mariángelo JIE, Blanco PG, Jaquenod De Giusti C, Portiansky EL, Mundiña-Weilenmann C, Aiello EA, Orlowski A. The activation of the G protein-coupled estrogen receptor (GPER) prevents and regresses cardiac hypertrophy. *Life Sci*. 2020 Feb 1;242:117211.

De Giusti VC, Orlowski A, Ciancio MC, Espejo MS, Gonano LA, Caldiz CI, Vila Petroff MG, Villa-Abrille MC, Aiello EA. Aldosterone stimulates the cardiac sodium/bicarbonate cotransporter via activation of the g protein-coupled receptor gpr30. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;89(Pt B):260-7.

