

CARDIOCENTRO
SANTA CLARA, VILLA CLARA

COMUNICACIÓN

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA. ¿ POR QUÉ INHIBIRLO ?

Por:

Dr. Francisco Luis Moreno Martínez¹, Dra. Omaidia Julia López Bernal² y Dra. Ramona Lastayo Casanova³

1. Especialista de I Grado en Cardiología. Intensivista. Cardiocentro Santa Clara.
2. Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Hospital Universitario "Roberto Rodríguez" de Morón. Instructora.
3. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Intensivista. Asistente. Cardiocentro de Santa Clara.

Descriptor DeCS:

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA
INHIBIDORES DE LA ENZIMA
CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

Subject headings:

RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM
ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME
INHIBITORS

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es un mecanismo enzimático-humoral complejo, que durante muchos años fue considerado como un proceso adaptativo para proteger la integridad circulatoria, el volumen intravascular y la presión de perfusión de órganos vitales¹.

Una vez que este sistema es activado en el aparato yuxtaglomerular del riñón se sintetiza prorenina, que después de una serie de mecanismos proteolíticos y glicosilaciones se transforma en renina. A partir de ésta se sintetiza el angiotensinógeno, y posteriormente el decapeptido angiotensina I, que recibe la acción de la enzima convertidora y da lugar a la formación de la angiotensinal II, que es un octapéptido con múltiples funciones².

Según Timmermans³, el conocimiento inicial de la angiotensina II puede remontarse a fines del siglo XIX, cuando Tigerstedt y Bergmanh encontraron una sustancia que producía un aumento significativo de la tensión arterial. El nombre de angiotensina II fue acordado en 1958. Este octapéptido estimula la constricción y el engrosamiento vascular, a nivel cardíaco aumenta la contractilidad e induce hipertrofia y apoptosis, y en el riñón estimula la vasoconstricción, fundamentalmente en la arteriola eferente, y estimula la reabsorción tubular de sodio que aumenta aún más al estimular la secreción de aldosterona⁴. Estos efectos sólo logran estabilizar la hemodinámica a corto plazo. En la insuficiencia cardíaca crónica, lejos de beneficiar, perjudican^{1,4}.

Funciones del SRAA

Su función endocrina era la más conocida; su activación produce retención de sal y agua, vasoconstricción, liberación de aldosterona y sed; sin embargo, hoy conocemos que estos efectos son producidos por un complejo mecanismo de señales donde actúa como protagonista la angiotensina II^{1,4}.

Aunque el SRAA ha sido tradicionalmente considerado como un sistema neurohormonal, se ha demostrado su presencia local en varios tejidos⁵. Su actividad hística (paracrina y autocrina, más que la endocrina) es probablemente la responsable de muchas alteraciones estructurales y funcionales que aparecen en el corazón, árbol vascular y riñones, cuando su estimulación es

prolongada^{1,4,5}. Este sistema desempeña una importante función en la restauración de la integridad circulatoria y favorece la respuesta adaptativa y reparadora ante el daño hístico de forma aguda; sin embargo, a largo plazo produce efectos indeseados, pues contribuye al aumento de la resistencia vascular sistémica^{1,4}, produce congestión circulatoria⁴, hipertrofia y fibrosis miocárdica⁴, disfunción endotelial^{1,4} y ruptura de las placas^{1,2}; además, disminuye la fibrinólisis^{1,2,4}. Evidentemente, hay que pagar un precio muy alto por los beneficios a corto plazo.

Inicialmente, la angiotensina II fue identificada como un potente vasoconstrictor, y después se conoció que poseía un efecto inotrópico positivo. Más tarde se conocieron sus funciones como factor de crecimiento que produce hipertrofia de los músculos cardíaco y liso^{4,6,7}. En estudios experimentales, al pinzar la aorta abdominal para producir sobrecarga de presión, aparece hipertrofia de los miocitos y aumento del colágeno intersticial con expresión de genes tróficos, como el factor de crecimiento B1^{4,7,8}. Estos cambios se acompañan de aumento de la expresión de los genes de angiotensina, enzima convertidora y receptores de angiotensina II. En esta situación, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), en dosis pequeñas, ha prevenido la hipertrofia y la fibrosis^{4,7}. Ante sobrecargas de volumen, donde también interviene el SRAA, el estrés sistólico de la pared ventricular izquierda está marcadamente aumentado; en ocasiones hay pérdida de miofibrillas y cambios en la arquitectura de la red colágena, y en estadios avanzados se induce apoptosis⁴.

La angiotensina II activa factores de crecimiento del músculo liso vascular y estimula la conversión de monocitos en macrófagos, que posteriormente internalizan a los lípidos⁸, además, es un importante modulador de la producción de matriz extracelular, mediante la activación de los protooncogenes y los factores de crecimiento. La angiotensina II activa los monocitos, influenciando así la infiltración subendotelial y aumentando la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, por lo que promueve la trombosis^{2,4,6}.

Inmediatamente después de ocurrido un infarto miocárdico se activa el SRAA, en aras de mantener un gasto cardíaco suficiente, mediante el aumento de la resistencia vascular periférica (y coronaria) y la retención de líquidos⁸. Aunque esta activación –que es sistémica y local– inicialmente tiene un papel beneficioso, rápidamente desencadena un círculo vicioso debido a que el aumento del trabajo cardíaco resultante aumenta el riesgo de isquemia miocárdica, y ello, sumado a la retención de líquidos, puede precipitar la insuficiencia cardíaca^{4,8}. En los primeros días después del infarto, la forma y el volumen del ventrículo izquierdo se modifican mediante el fenómeno de remodelación; este proceso estimula la extensión del área de infarto y favorece la hipertrofia del miocardio no infartado⁵. Por último, la remodelación induce alteraciones posteriores de la función del ventrículo izquierdo y estimula su dilatación^{4,5,8}. Estudios clínicos y experimentales han demostrado que el SRAA contribuye directamente a: 1) aumento de la isquemia miocárdica⁵, 2) pérdida progresiva de miocitos⁴, 3) hipertrofia del músculo cardíaco^{4,6}, 4) deposición de colágeno⁶, 5) alteración de la matriz colágena^{6,8} y 6) disfunción endotelial⁴⁻⁶. Además, la activación, por la angiotensina II, del inhibidor del activador hístico del plasminógeno (t-PA) intrínseco, es un mecanismo proinfarto, pues este es un factor de riesgo de coagulación intravascular; es por eso que la inhibición de este efecto es considerada como uno de los mecanismos fisiopatológicos más importantes que se han propuesto en la disminución del riesgo de infarto en pacientes que reciben IECA; además, uno de los factores que más activa el t-PA intrínseco es la bradiquinina, que naturalmente está aumentada en los pacientes que reciben IECA^{9,7}.

Considerando estas situaciones, la terapéutica dirigida a bloquear la enzima convertidora de angiotensina está más que justificada, pues está demostrado que el “beneficio” de la activación del SRAA es solamente en el período agudo, si es que puede llamarsele beneficio y no “compensación”.

Efectos moleculares de los IECA

Los IECA actúan a nivel de los músculos de las arterias y del corazón, y pueden modificar su estructura y función.

El efecto vasodilatador puede estar relacionado con: 1) disminución de la actividad de la angiotensina II y activación simpática⁹, 2) aumento de los niveles de bradiquinina⁷ (pues inhiben su degradación) y 3) aumento de la liberación de óxido nítrico^{7,9}.

La hipertrofia patológica de la media y la íntima de las arterias, provocada por factores de crecimiento, puede ser atenuada por los IECA con el consiguiente enlentecimiento del proceso de obstrucción coronaria¹. Además, disminuye la remodelación arterial después de la lesión espontánea (por rotura de la placa) o terapéutica (tras la angioplastia)^{1,5}. A nivel miocárdico, los IECA disminuyen la hipertrofia patológica y, por tanto, disminuyen el remodelado ventricular². Asimismo, existe la posibilidad de que promuevan la angiogénesis, a pesar de sus propiedades antiproliferativas⁸.

Los IECA tienen efecto antiaterogénico, porque disminuyen la tensión arterial, tienen un efecto directo antiaterogénico, antiproliferativo y antimigratorio sobre las células musculares lisas vasculares, los neutrófilos y los monocitos⁸; contribuyen al mantenimiento de las funciones endoteliales normales¹⁰, protegen contra la rotura de la placa⁸⁻¹⁰, tienen efecto antiplaquetario⁸, aumentan la fibrinólisis endógena⁸ y mejoran el tono y la adaptabilidad (compliance) arterial⁷⁻¹⁰. El hecho de que los IECA disminuyan la proliferación y migración de células musculares lisas, puede estar relacionado con la disminución que producen sobre la degradación de las bradiquininas, pues éstas activan a las prostaciclinas y estimulan la liberación del factor relajante derivado del endotelio, que es el óxido nítrico. Éste a su vez tiene efectos antiaterogénicos, porque inhibe la adhesión y la agregación plaquetaria, la proliferación de células musculares lisas y la adhesión de macrófagos. Es por eso que el efecto protector vascular de los IECA puede ser por ambos mecanismos: la disminución de angiotensina y el aumento de la producción de óxido nítrico⁷⁻¹⁰. Todos estos mecanismos contribuyen a preservar la estabilidad de la placa aterosclerótica y previenen los accidentes tromboembólicos.

Impacto clínico de los IECA

Los IECA han demostrado mejoría de los síntomas e incremento de la capacidad de ejercicio en pacientes con infarto miocárdico¹⁻⁵ y muchos estudios han evidenciado mejoría de la calidad de vida y aumento de la supervivencia¹⁰. Además, disminuyen considerablemente el riesgo de muerte, de infarto miocárdico, accidentes vasculares encefálicos, revascularización miocárdica, insuficiencia cardíaca y complicaciones relacionadas con la diabetes mellitus^{1,5,9}.

El CONSENSUS (COoperative North Scandinavian ENalapril SURvival Study) fue uno de los primeros megaestudios que reportó un efecto beneficioso de un IECA (enalapril) relacionado con la mortalidad, en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. Los resultados fueron sorprendentes y la investigación tuvo que ser prematuramente interrumpida debido al elevado índice de muerte en el grupo placebo. En el SOLVD (Study Of Left Ventricular Dysfunction) también se utilizó enalapril en 2 569 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y fracción de eyección igual o menor a 35 %, y después de 41 meses de seguimiento la mortalidad total decreció 16 % y el índice de hospitalización se redujo 23 %; además, al utilizar el IECA en pacientes asintomáticos con fracción de eyección igual o menor a 35 %, la mortalidad total disminuyó 8 % y el total de muertes se redujo 29 %⁸. Espectacular ¿verdad?

En el GISSI-3 (Grupo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocárdico) se usó lisinopril y se incluyeron 19 394 pacientes; a las seis semanas de tratamiento se encontró una reducción de la mortalidad del 11 %. El ISIS-4 (International Study of Infarct Survival) es el estudio más grande, agrupó a 58 050 pacientes bajo tratamiento con captopril y evidenció una reducción de la mortalidad del 7 %. El CCS (Chinese Cardiac Study) incluyó a 13 634 pacientes, también con captopril, y redujo la mortalidad (6 %) a las cuatro semanas de tratamiento⁸.

Existen cuatro estudios, que son los más importantes, realizados en pacientes que habían sufrido infarto miocárdico previamente; tres donde se demostraba alteración de la función ventricular: por signos clínicos (AIRE: Acute Infarction Ramipril Efficacy study), por imágenes con radionúclidos (SAVE: Survival And Ventricular Enlargement trial) o por ecocardiograma (TRACE: TRAndolapril Cardiac Evaluation), y uno en pacientes con infartos anteriores que no recibieron tratamiento trombolítico y en quienes se administró el IECA dentro de las primeras 24 horas (SMILE: Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation). Todos tuvieron un gran impacto, pues tras un seguimiento de 15 meses, 42 meses, 4 años y 1 año respectivamente, redujeron la mortalidad en 27 %, 19 %, 22 % y 29 %, en ese mismo orden⁹.

Por estas razones, podemos afirmar que los fármacos IECA constituyen uno de los mayores progresos en el tratamiento del infarto del miocardio. La presencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus o ambas, refuerza el criterio para utilizarlos^{5,9}. Los efectos más impresionantes se

han logrado en aquellos pacientes con alteraciones de la función ventricular, tengan o no síntomas de insuficiencia cardíaca. El tratamiento debe iniciarse tan pronto como se logre la estabilidad hemodinámica del paciente^{1,5,9}.

Referencias bibliográficas

1. Francis GS. ACE inhibition in cardiovascular disease. N Engl J Med 2000; 342(3):201-2.
2. Jalil JE, Ocaranza MP. Genotipos del sistema renina-angiotensina-aldosterona: a la búsqueda de enfermedades cardiovasculares. Rev Esp Cardiol 2002; 55(2):89-91.
3. Timmermans A. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. Pharmacol Rev 1993; 45:205-51.
4. Komajda M. Are angiotensin II receptor antagonists indicated in chronic heart failure? . Heart Fail Monit 2002;2(3):85-7.
5. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342(3):145-53.
6. Manohar P, Pina IL. Therapeutic role of angiotensin II receptor blockers in the treatment of heart failure. Clin Proc 2003; 78(3):334-8.
7. Gálvez A, Ocaranza MP, Lavandero S, Jalil JE. Prevención precoz de hipertrofia ventricular izquierda en la hipertensión experimental y concentraciones de angiotensina II. Rev Esp Cardiol 2001; 54(11):1287-94.
8. Bertolasi CA, Schulte KL, Saenz de la Calzada C, Remme WJ, Fox K, Curzen N, et al. Can statins modify the outcome of atherosclerosis? Medicographia 1997; 19(1):45-48.
9. Weinsaft JW. Effect of ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 343(1):64-6.
10. Hernández E, Medina A, Rodríguez FJ, Hernández O, Melián F, Delgado A, et al. Relevancia de los polimorfismos génicos del sistema renina-angiotensina en la enfermedad coronaria. Rev Esp Cardiol 2002; 55(2):92-9.