

Inhibición directa de la renina: de la fisiología a la farmacología y las implicaciones clínicas

Inhibición directa de la renina y enfermedad cardiovascular. Más allá de la hipertensión

Vicente Giner Galvañ^{a,*}, Josep Redón i Mas^b y Antonio Coca^c

^aUnidad de HTA y Riesgo Cardiometaabólico, Sección de Medicina Interna, Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy, Alicante, España

^bUnidad de Hipertensión, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

^cUnidad de Hipertensión, Servicio de Medicina Interna, Instituto de Medicina y Dermatología, Hospital Clínic (IDIBAPS), Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Palabras clave:

Inhibidor directo de la renina
Aliskiren
Lesión de órgano diana
Riesgo cardiometaabólico
Diabetes mellitus

Keywords:

Direct renin inhibitors
Aliskiren
Target organ damage
Cardiometabolic risk
Diabetes mellitus

RESUMEN

La evidencia acumulada en los últimos años muestra que en el manejo del paciente hipertenso no es suficiente con reducir las cifras de presión arterial, especialmente en los hipertensos de alto riesgo cardiovascular, pues en ellos persiste un riesgo residual muy considerable a pesar de la correcta implementación del tratamiento farmacológico y de conseguir los objetivos de presión que recomiendan las guías clínicas internacionales. Por eso, en los últimos años se ha intentado probar los efectos beneficiosos de las distintas estrategias antihipertensivas más allá de la mera reducción de presión. Conseguir un bloqueo intenso del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) aparece en el centro de tales estrategias en los pacientes con riesgo cardiometaabólico. La existencia demostrada de fenómenos de escape de la aldosterona observados a pesar de la inhibición de los distintos pasos de la cascada enzimática del SRAA es la base para buscar estrategias de bloqueo más intenso del SRAA interfiriendo simultáneamente la enzima de conversión de la angiotensina con sus inhibidores (IECA) y el receptor AT1 de la angiotensina II con los antagonistas de este (ARA). Sin embargo, el impacto negativo del bloqueo dual que en general tienen en los electrolitos y la función renal ha frenado su generalización. Por la importancia fisiopatológica de la renina como paso regulador inicial del SRAA y la reciente posibilidad de su inhibición con aliskiren, el primer inhibidor directo de la renina, se han abierto nuevas expectativas de un efecto diferenciador, al menos en algunos pacientes como los diabéticos, en sus efectos beneficiosos comparados con el bloqueo tradicional con IECA, ARA o su combinación. Este artículo revisa los datos disponibles hasta el momento sobre los posibles efectos pleotrópicos de los IDR que acompañan a la reducción de la presión arterial en pacientes hipertensos con distintas formas de enfermedad cardiovascular, particularmente aquellas con mayor actividad del sistema renina-angiotensina intracelular, como es el caso de la diabetes tipo 2.

Direct Renin Inhibition and Cardiovascular Disease. Beyond Hypertension

ABSTRACT

Recent years have seen increasing evidence that the treatment of hypertensive patients should involve more than the reduction of blood pressure, particularly in hypertensives with a high cardiovascular risk, in whom there is a very considerable residual risk despite appropriate drug treatment and achievement of the target blood pressure levels recommended by international clinical practice guidelines. Consequently, in the last few years, investigations into the beneficial effects of different antihypertensive strategies have looked beyond blood pressure reduction. Achieving an intensive blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays a central role in these strategies in patients with a high cardiometabolic risk. In addition, the discovery of an aldosterone escape phenomenon that exists despite inhibition of different stages of the RAAS enzymatic cascade has underpinned the search for new ways to block the RAAS more intensely by simultaneously using both angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin-II type-1 receptor blockers (ARBs). However, the negative effect that dual RAAS blockade generally has on electrolytes and renal function has limited its more widespread use. The pathophysiological importance of renin in the initial rate-limiting step of the RAAS and the recent discovery that it can be inhibited by aliskiren, the first direct renin inhibitor (DRI), has raised hopes that these new drugs may offer distinctly different beneficial effects compared with traditional blockade using ACEIs, ARBs or their combination, at least in some patients, such as those with diabetes. This paper reviews currently available evidence on the possible pleiotropic effects of DRIs, which may accompany blood pressure reduction, in hypertensive patients with various forms of cardiovascular disease, particularly those with high intracellular RAAS activity, as is the case with type-2 diabetes.

*Autor para correspondencia: Sección de Medicina Interna, Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de los Lirios, Polígono de Caramanxel s/n, 03804 Alcoy, Alicante, España.
Correo electrónico: giner_vicgal@gva.es (V. Giner Galvañ).

Abreviaturas

BISRAA: bloqueo intensificado del SRAA.
IDR: inhibición directa de la renina.
LOD: lesión de órgano diana.
RCM: riesgo cardiometabólico.
RP: renina plasmática.
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

INTRODUCCIÓN

Es llamativo que, a pesar de conseguirse en muchos estudios cifras de presión arterial (PA) correctas, no logremos evitar la aparición de eventos, lo que da lugar al concepto de «riesgo residual», ese al que queda expuesto un hipertenso a pesar de mantener farmacológicamente cifras de PA correctas, hecho especialmente significativo en hipertensos con riesgo cardiovascular (RCV) elevado (fig. 1)¹. Cabe plantearse por ello si los objetivos de PA que alcanzar según las guías vigentes son en realidad demasiado elevados. Sin embargo, en los hipertensos de elevado riesgo cardiometabólico (RCM) la reciente revisión de la evidencia pone cuando menos en entredicho reducciones más allá de las aceptadas de 140/90 mmHg, y reabre la polémica sobre la existencia de una curva en J².

La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) se sitúa en el centro fisiopatológico de la enfermedad cardiovascular y metabólica en su continuo³. Ello deriva de las acciones de angiotensina II (Ang II) y aldosterona no sólo sobre variables hemodinámicas sistémicas (reabsorción salina y vasoconstricción), sino también sobre inflamación, estrés oxidativo y proliferación celular a través del SRAA tisular, distinto e independiente del sistémico, y al que recientemente hemos de añadir el intracelular. Estos dos últimos, tisular e intracelular, son de importancia crucial en el desarrollo del daño orgánico⁴. Del efecto protector independiente de la reducción de PA asociado al bloqueo del SRAA da cuenta el ensayo clínico HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), donde administrar 10 mg/día de ramipril en pacientes de elevado RCM, no siempre hipertensos, se traducía en una significativa reducción de morbilidad cardiovascular (CV). El beneficio fue especialmente pronunciado en diabéticos, con una reducción del objetivo primario compuesto (infarto agudo de miocardio [IAM], accidente cerebrovascular o muerte CV) del 25% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 12-36; $p=0,0004$), efecto persistente tras ajustar por la reducción de la PA (2,4/1 mmHg en PA sistólica [PAS]/PA diastólica [PAD])⁵.

En el hipertenso se ha discutido mucho el beneficio «más allá de la reducción de PA» de los fármacos bloqueadores del SRAA y que serían esperables a tenor de los datos fisiopatológicos. Así, Staessen et al⁶, del análisis de importantes ensayos clínicos de reciente publicación (ACCOMPLISH ADVANCE, HYVET, ONTARGET, PROFESS, TRANSCEND) concluyen que en la hipertensión arterial (HTA) no podemos defender tal beneficio. En el mismo sentido se expresa un reciente metaanálisis de la Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration⁷. Son múltiples las razones que pudieran explicar esta discutida ausencia de efectos protectores añadidos a los derivados de la reducción de PA por bloqueadores del SRAA en la morbilidad del hipertenso, pero cobra especial relevancia el «fenómeno de escape». Y es que en el cada vez más complejo SRAA⁴, como en cualquier sistema biológico, la inhibición en cualquiera de sus puntos conlleva de forma refleja una respuesta de signo opuesto que tiende a retornar el sistema a la situación previa a la intervención, fenómeno relacionado con el uso tanto de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) como de antagonistas del receptor AT1 de la Ang II (ARA) y antialdosterónicos^{8,9}. Esta hiperactivación retrógrada,

expresada como un incremento de las concentraciones plasmáticas de renina (RP) y de su actividad (ARP), no sólo se traduce en pérdida de eficacia antihipertensiva, sino en un peor pronóstico, puesto que valores elevados de ARP se han demostrado predictores de eventos cardiovasculares en HTA^{10,11} e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)¹² y de complicaciones microvasculares en diabetes mellitus (DM)¹³. Finalmente, hay evidencia de la incapacidad de los IECA y ARA de bloquear la síntesis intracelular de AngII inducida por hiperglucemia en miocitos, células mesangiales y podocitos^{14,15}.

Independientemente de que en el hipertenso haya un efecto benéfico más allá de la reducción de la PA relacionado con el uso de IECA, ARA y antialdosterónicos, lo que está fuera de duda es que, aun en presencia de estos fármacos, la morbilidad es elevada incluso en normotensión, y no tenemos evidencia a favor del beneficio de reducciones mayores de los objetivos de PA. Por ello, los esfuerzos actuales en prevención cardiovascular de la población hipertensa en general, y muy especialmente en la de elevado RCM, se cifran en alcanzar un bloqueo del SRAA más completo. Este artículo revisa la evidencia disponible en prevención cardiovascular con las distintas estrategias estudiadas de bloqueo intensificado del SRAA (BISRAA).

POSIBILIDADES DE BLOQUEO INTENSIFICADO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

De la necesidad de desarrollar estrategias que consigan un bloqueo más completo del SRAA da cuenta un estudio de 1.433 hipertensos en los que se ha seguido la evolución de la excreción urinaria de albúmina (EUA) durante 3 años. Habían sido previamente tratados al menos durante 2 años con IECA o ARA en dosis óptimas o cercanas a ellas, que se mantuvieron. Al inicio, el 67,7% de los pacientes eran normoalbuminúricos (albuminuria/creatinuria <10 mg/g en varones y <15 mg/g en mujeres), porcentaje que al finalizar el seguimiento fue del 54,9% para la totalidad del grupo y tan sólo el 37,5% entre diabéticos, y ello aun cuando el 55% de los participantes tenía un adecuado control de PA (<140/90 mmHg)¹⁶.

No contamos con grandes ensayos que hayan estudiado distintas formas de optimizar el bloqueo del SRAA, y mucho menos que las haya comparado. Los pocos estudios se han centrado en el impacto sobre EUA en población diabética y en ICC, y sólo en ICC tenemos datos sobre morbilidad.

IECA y ARA a altas dosis

Algunos autores han planteado que la ausencia de beneficios mayores con IECA y ARA puede explicarse por las dosis empleadas en los ensayos, insuficientes en situaciones de hiperactivación del SRAA. Destacan el estudio ROAD (Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses) con benazepril¹⁷ y el DROP (Diovan Reduction Of Proteinuria) con valsartán¹⁸, que mostraron el beneficio del uso de altas dosis en la EUA de pacientes diabéticos. Un reciente ensayo clínico en 3.486 pacientes con ICC mostró menor mortalidad (riesgo relativo [RR]=0,94; IC del 95%, 0,84-1,04; $p=0,24$) e ingresos por descompensación (RR=0,87; 0,76-0,98; $p=0,025$), en los pacientes tratados con 150 mg/día de losartán respecto de los tratados con 50 mg¹⁹. Sin embargo, las dosis altas se asociaron a hipotensión, hiperpotasemia e insuficiencia renal aguda. Estos resultados fueron superponibles a los obtenidos al comparar dosis habituales (2,5-5 mg/día; $n=1.596$) con dosis elevadas (32,5-35 mg/día; $n=1.568$) de lisinopril en el estudio ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival), también en ICC²⁰.

Por lo tanto, no hay suficiente evidencia a favor del uso de altas dosis de ARA o IECA en la prevención de eventos CV, aunque parece que el beneficio en la proteinuria y los eventos relacionados con la ICC es mayor con dosis elevadas. Lo prudente sería la titulación individualizada de dosis y control estrecho de iones y función renal, tal y como demuestra un estudio de revisión de dosis de valsartán en pacientes hipertensos con ICC²¹.

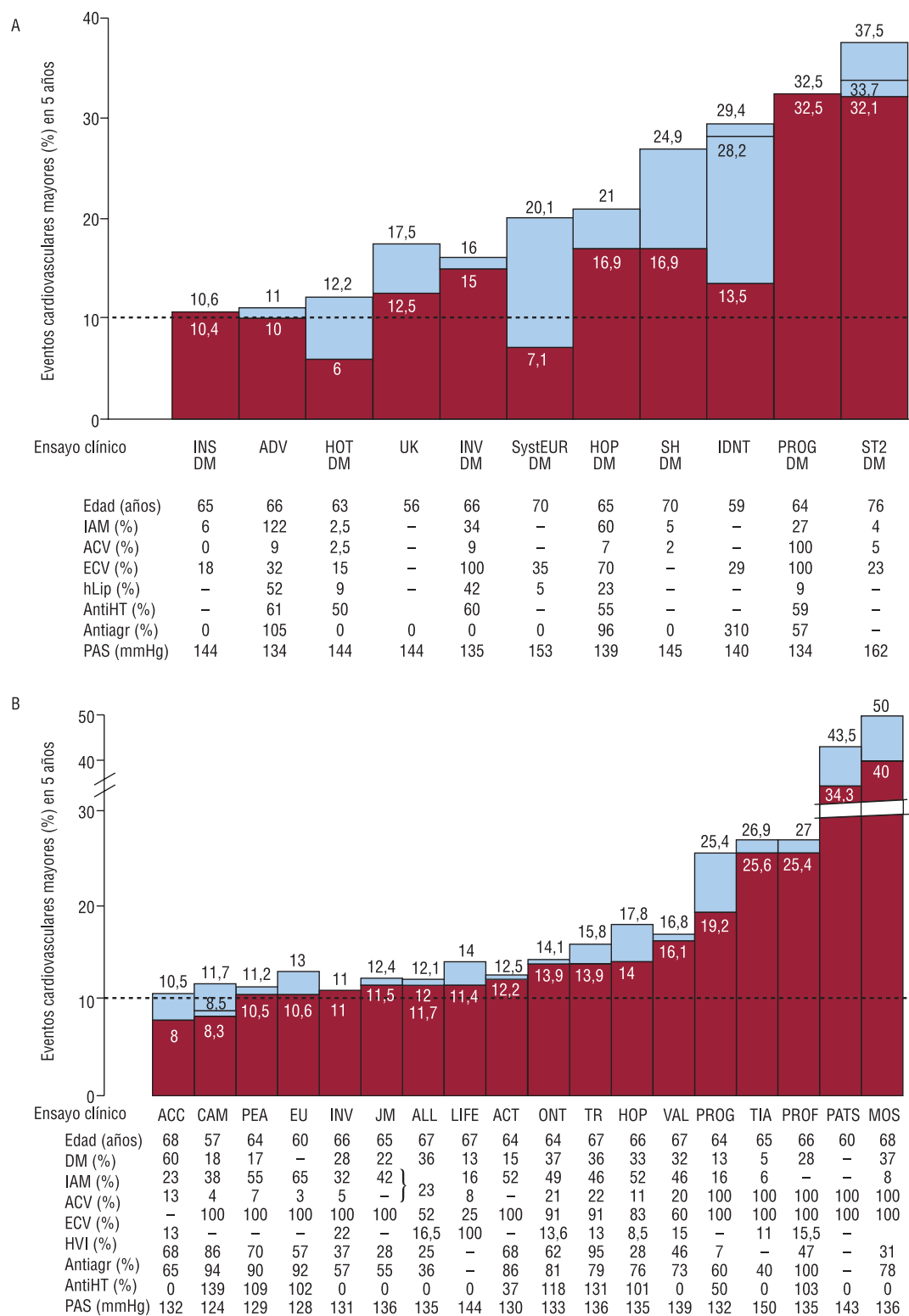


Figura 1. Riesgo residual (escala de Framingham) en pacientes hipertensos diabéticos (A) y en prevención secundaria (B) según los últimos ensayos clínicos. La columna granate representa la tasa de eventos en la rama del estudio con menor incidencia, mientras la columna en azul representa la tasa de eventos en la rama de tratamiento con mayor incidencia. El riesgo residual corresponde a la diferencia entre ambas columnas. La línea negra discontinua señala el valor de 10% considerado indicativo de riesgo elevado. (Modificado de Zanchetti¹). ACC: ACCOMPLISH; ACT: ACTION; ADV: ADVANCE; ALL: ALLHAT; Antiagr: pacientes en tratamiento con fármacos antiagregantes durante el estudio considerado; AntiHT: pacientes en tratamiento con fármacos antihipertensivos durante el estudio considerado; ACV: accidente cerebrovascular previo al estudio; CAM: CAMELOT; ECV: enfermedad cardiovascular (cualquiera) previa al estudio; EU: EUROPA; hLip: pacientes en tratamiento con fármacos hipolipemiantes durante el estudio considerado; HOP: HOPE; HOP-DM: diabéticos del estudio HOPE (MicroHOPE); HOT-DM: diabéticos del estudio HOT; IAM: infarto agudo de miocardio previo al estudio; INS DM: diabéticos del estudio INSIGHT; INV: INVEST; INV-DM: diabéticos del estudio INVEST; JM: JMIC-B; MOS: MOSES; ONT: ONTARGET; PAS: valores de presión arterial sistólica obtenidos al final del estudio en el grupo de menor incidencia de eventos; PEA: PEACE; PROF: PROFESS; PROG: PROGRESS; PROG-DM: diabéticos del estudio PROGRESS; SH-DM: diabéticos del estudio SHEP; ST2-DM: diabéticos del estudio STOP-2; SystEUR DM: diabéticos del estudio SystEur; TIA: TIA-Holanda; TR: TRANSCEND; UK: UKPDS; VAL: VALUE.

Bloqueo dual con IECA o ARA más antialdosterónicos

Un reciente metaanálisis de 11 ensayos clínicos con 991 pacientes con nefropatía concluye que añadir un antialdosterónico a los IECA o los ARA se traduce en mayor reducción de la proteinuria (diferencia, $-0,8\text{ g}/24\text{ h}$; IC del 95%, $-1,27$ a $-0,33\text{ g}/24\text{ h}$), aunque también mayor hiperpotasemia (RR=3,06; IC del 95%, 1,26-7,41) en ausencia de datos sobre morbilidad²².

Los estudios EPHEUS (Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study)²³, RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study)²⁴ y EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure)²⁵ han demostrado reducciones significativas en hospitalización por descompensación cardiaca y mortalidad total en disfunción sistólica grados II²⁵, III y IV²⁴ y en la ICC post-IAM²³. Las tasas de hiperpotasemia fueron bajas y comparables a las del placebo en el estudio RALES²⁴ (el 0,2% con espironolactona y el 0,1% con placebo, sin significación), mientras que en el estudio EPHEUS²³ fue mayor (el 5,5% con eplerenona y el 3,9% con placebo; $p=0,002$). La hiperpotasemia fue el doble en el estudio EMPHASIS-HF²⁵ que en los dos estudios previos y significativamente superior al comparar con placebo (el 11,8% con eplerenona y el 7,2% con placebo; $p<0,001$). Estos últimos resultados se acercan más a un estudio retrospectivo realizado en Ontario, Canadá, que analiza las prescripciones de espironolactona antes y tras el RALES. Se analizó a 1.300.000 mayores de 66 años, y se comprobó un significativo incremento en la prescripción de espironolactona (34/1.000 pacientes en 1994 y 149/1.000 pacientes en 2001; $p<0,001$), lo que se acompañó de incrementos de ingresos hospitalarios por hiperpotasemia (de 2,4/1.000 pacientes en 1994 a 11/1.000 pacientes en 2001; $p<0,001$) y de mortalidad por esta causa, que pasó de 0,3 a 2/1.000 pacientes ($p<0,001$) en el mismo periodo, sin que, tal y como pasara en el ensayo clínico, se apreciara mejoría en mortalidad u hospitalización por descompensación cardiaca²⁶.

Bloqueo dual con IECA más ARA

Esta estrategia de BISRAA ha sido la más controvertida a raíz del ensayo clínico ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)²⁷ en población con alto riesgo y los resultados negativos de la combinación en parámetros renales.

Un metaanálisis publicado en 2008 con 49 estudios (6.181 participantes) mostró que, comparada con la monoterapia con IECA o ARA, la combinación de ambos tipos de antihipertensivos ofrecía reducciones mayores de la EUA (ARA+IECA frente a ARA, RR=0,76 a 1-4 meses y RR=0,75 a 5-12 meses; ARA+IECA frente a IECA, RR=0,78 a 1-4 meses y RR=0,82 a 5-12 meses)²⁸. Los autores advierten de que la mayoría de los estudios publicados son de pequeño tamaño y que, sobre todo, informan inadecuadamente de los secundarismos.

No disponemos de información que permita hacer claras recomendaciones respecto al uso del bloqueo dual simultáneo con IECA más ARA, si bien, a diferencia de lo referido en enfermedad renal, sí contamos con datos sobre morbilidad cardiaca. Los resultados avalan el discreto beneficio de esta estrategia en la prevención de ingresos por descompensación, aunque nuevamente con un significativo incremento de diselectroliemias y empeoramiento de la función renal. Así, en una revisión de cuatro grandes ensayos (VALIANT con valsartán más captopril, CHARM-added con candesartán más enalapril, ValHEFT con valsartán más cualquier IECA; RESOLVD con candesartán más enalapril) en 17.337 pacientes con ICC tratados durante una media de 25 meses, se comprueban incrementos significativos en la incidencia de empeoramiento de la función renal (pacientes con ICC, RR=2,7; IC del 95% 1,9-2,7; pacientes con ICC post-IAM, RR=1,61; IC del 95%, 1,31-1,98), mayor incidencia de hiperpotasemia (pacientes con ICC, RR=4,87; IC del 95%, 2,39-9,94; pacientes con ICC post-IAM, RR=1,33; IC del 95%, 0,9-1,98) e hipotensión sintomática (pacientes con ICC, RR=1,5; IC del 95%, 1,09-2,07; pacientes con ICC post-IAM, RR=1,48; IC del 95%, 1,33-3,18)²⁹.

En definitiva, las terapias de combinación o incremento de dosis de bloqueadores del SRAA como estrategias de BISRAA parecen ofrecer un beneficio añadido en pacientes con EUA o ICC. Sin embargo, tienen la limitación de que los estudios de calidad son escasos, lo que, sumado a las elevadas tasas de hiperpotasemia y empeoramiento de la función renal asociadas a su uso, hace de estas unas estrategias que sólo pueden plantearse en casos muy individualizados y bajo estrecha supervisión de la función renal y los electrolitos. Por lo tanto, no parecen estrategias de bloqueo del SRAA generalizables a la mayoría de los pacientes y especialmente los de elevado riesgo, justamente los más necesitados de un bloqueo más completo.

Inhibición directa de la renina (IDR)

Del mayor bloqueo obtenido con esta estrategia da cuenta el hecho de que, en comparación con IECA y ARA, se han registrado reducciones más pronunciadas de ARP, Ang II y aldosterona tanto en voluntarios sanos como en pacientes. Así, en el estudio AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes), aliskiren en combinación con losartán produjo una reducción del 24% de la aldosterona urinaria a los 6 meses de tratamiento, reducción que fue del 4% en el grupo tratado con losartán en monoterapia³⁰. Datos del estudio ALLAY (Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy) apuntan en el mismo sentido, con reducciones del 21% asociadas a la combinación de aliskiren más losartán e incremento del 5% con losartán en monoterapia³¹. Con aliskiren también se ha demostrado que su adición a pacientes con ICC sintomática ya tratados con IECA o ARA más bloqueadores beta se asocia a una reducción de aldosterona urinaria del 19% en comparación con un incremento del 2% en su ausencia³². Teniendo en cuenta el papel protagonista de la aldosterona en el desarrollo de enfermedad cardiovascular y renal, es fácil imaginar el potencial protector a que apuntan estos efectos hormonales. Otros efectos hormonales diferenciales del aliskiren son en las concentraciones plasmáticas del péptido natriurético tipo B (BNP). Así, en el estudio ALOFT (Aliskiren Observation in Heart Failure Treatment), la adición de aliskiren a pacientes con ICC ya tratados con IECA o ARA causó una reducción significativamente ($p=0,016$) mayor de las concentraciones de BNP (-61 frente a $-12,2\text{ pg/ml}$ desde valores basales de 291 pg/ml)³², unos resultados que cobran relevancia cuando se comparan con los obtenidos en grandes ensayos clínicos recientes de estrategias de bloqueo del SRAA en la ICC, respecto de los cuales la reducción de BNP con la adición de aliskiren fue del doble (RALES, -15 frente a -6 pg/ml [$p=0,02$], valor basal, 70 pg/ml ; Val-HEFT, -34 frente a $+2\text{ pg/ml}$ [$p<0,0001$]; basal, 181 pg/ml)^{33,34}.

Un segundo elemento que podría llevar a un bloqueo más completo y diferencial por los IDR respecto de otros bloqueadores del SRAA deriva del impacto en el SRAA intracelular. Ya hemos comentado la incapacidad de los IECA y los ARA de inhibir la síntesis de Ang inducida por hiperglucemia en miocitos, células mesangiales y podocitos, en contra de lo que se ha demostrado en estos mismos estudios con aliskiren^{14,15}. Finalmente, quedaría por dilucidar el potencial efecto beneficioso derivado del bloqueo de la renina/pro-renina unida a su receptor, cuya activación se sabe íntimamente relacionada con el proceso de proliferación y remodelado independiente de Ang II y que marcaría otra potencial diferencia respecto de otras formas de BISRAA³⁵. Todos los antihipertensivos originan de forma refleja elevaciones de renina/pro-renina, y la activación de procesos proliferativos celulares por la activación del receptor es un efecto negativo potencial de todos ellos. Sin embargo, Feldman et al³⁶ han demostrado en ratas transgénicas diabéticas que el aliskiren causa una reducción en la expresión de receptores de renina/pro-renina en glomérulo, túbulos y vasos corticales, si bien el mismo grupo no ha reproducido este resultado con células glomerulares humanas.

Muestra experimental a favor de un efecto protector cardiovascular diferencial del aliskiren son los estudios realizados en ratas transgénicas con los genes humanos de renina y angiotensinógeno.

En ellos se administraba placebo, aliskiren en dosis altas y bajas o valsartán igualmente en dosis altas o bajas. Los animales asignados a placebo no experimentaban cambios en la EUA ni en la masa del ventrículo izquierdo y fallecían a las 3 semanas. Sin embargo, ambas dosis de aliskiren y la elevada de irbesartán causaban reducciones significativas de EUA y masa del ventrículo izquierdo, de modo que a las 3 semanas sobrevivía el 74% de ratas tratadas con bajas dosis de valsartán y el 100% de las tratadas con cualquiera de las dosis de aliskiren y con la dosis alta de valsartán³⁷.

INHIBICIÓN DIRECTA DE LA RENINA EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD CARDIOMETABÓLICA

ASPIRE HIGHER³⁸ es un programa de 14 ensayos clínicos con 35.000 participantes que analiza el impacto del aliskiren a lo largo del continuo CV y que, por el momento, confirma los beneficios esperables de los datos fisiopatológicos y farmacológicos, especialmente en hipertensos con síndrome metabólico, obesidad, DM o ancianidad. A diferencia de otras combinaciones, el beneficio de aliskiren más losartán ha sido independiente de la reducción de PA, con una tolerabilidad general y renal excelentes. Cabe destacar que la seguridad renal se ha dado incluso cuando a la combinación aliskiren+losartán se añadía un antiandrogénico, lo que ocurrió en un tercio de pacientes del estudio ALOFT³².

A continuación analizaremos las evidencias de índole preclínico y clínico que sobre la estrategia de IDR (en especial con aliskiren) y su impacto en el desarrollo de enfermedad cardiovascular y metabólica tenemos hasta la fecha³⁹⁻⁴¹.

Efecto de la inhibición directa de la renina en enfermedad cardíaca

Evidencias experimentales

De la capacidad de protección cardíaca del aliskiren más allá de su efecto antihipertensivo da cuenta el trabajo de Westermann et al⁴² en ratón C57J/b/6 con IAM tras ligadura de coronaria. El aliskiren en dosis no hipotensoras mejoró todos los parámetros de remodelado post-IAM y de función sistólica y diastólica. Cabe recordar en la misma dirección el trabajo de Pilz et al³⁷, donde se confirma el mayor efecto regresor de la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) del aliskiren respecto al valsartán. Feldman et al³⁶, en un modelo de disfunción cardíaca con función sistólica preservada en ratas diabéticas ren 2, demuestran mejora de los parámetros ecocardiográficos de función diastólica y reducciones significativas en el tamaño de miocitos y del depósito de colágeno. Ya hemos comentado que en este estudio la expresión renal del ARNm del receptor de pro-renina, incrementado en la rata ren2 diabética respecto de la no diabética, volvía a la normalidad con aliskiren. En el mismo sentido de reducción del remodelado miocárdico inducido por hiperglucemia se expresa la adición de aliskiren a ratas diabéticas tras administración de estreptozocina⁴³. También se ha relacionado el efecto antirremodelado del aliskiren con la reducción del riesgo de arritmias expresado como su capacidad de reducir el intervalo QRS, lo que se explicaría por su efecto reductor de la conexina 43, relacionada con la sincronización cardíaca⁴¹.

Evidencias clínicas

Los primeros datos a favor del beneficio cardíaco derivado de la estrategia de IDR proceden de pequeños estudios en ICC con enalkiren (9 pacientes) y remikiren (36 pacientes), donde se demostraba mejoría de distintos parámetros hemodinámicos^{44,45}. Aunque el remikiren en monoterapia o combinado no mostró diferencias con enalapril, un estudio con 27 pacientes con ICC tratados con aliskiren 300 mg/día durante 6 semanas demostró un bloqueo neurohormonal más completo que con ramipril 10 mg, expresado como cambios porcentuales

respecto a los valores basales (ARP, 164,9% $\pm$ 149% frente a -60,1% $\pm$ 24%; $p < 0,0001$; Ang II, 39,7% $\pm$ 138% frente a -51,4% $\pm$ 40%; $p < 0,05$; aldosterona, -0,94% $\pm$ 67% frente a 4,74% $\pm$ 60%; sin significación; BNP, -7,51% $\pm$ 38% frente a -1,79% $\pm$ 43%; sin significación)⁴⁶.

Dentro del programa ASPIRE HIGHER, contamos con los resultados de dos estudios ya publicados centrados en los efectos en LOD de la terapia de combinación IECA o ARA más aliskiren: los ya mencionados ALLAY³¹ y ALOFT³². A ellos se une el estudio ya finalizado y por publicar ASPIRE⁴⁷. El estudio AVANT-GARDE (Aliskiren and Valsartan to reduce NT-proBNP via renin-angiotensin-Aldosterone system blockade) tiene como objetivo primario comprobar en 1.100 pacientes con ICC el efecto de valsartán y aliskiren en monoterapia o combinados sobre NT-proBNP. Por último, cabe añadir el estudio AQUARIUS (Aliskiren QUantitative Atherosclerosis Regression Intravascular Ultrasound Study) sobre el impacto del aliskiren en el desarrollo de lesión aterosclerótica en territorio coronario⁴⁸. Estos estudios, centrados en el beneficio de la combinación losartán o valsartán+aliskiren en parámetros intermedios en cardiopatías, ya han sido comentados previamente en otro artículo de esta monografía. En general demuestran una adecuada tolerabilidad a la combinación con un efecto neurohormonal beneficioso añadido, y un marcado efecto antirremodelado miocárdico en diabéticos (fig. 2). Los datos sobre morbimortalidad en ICC estarán disponibles en un par de años, con los ensayos ATMOSPHERE (Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart FailureE)⁴⁹ y ASTRONAUT (Aliskiren TRIal ON Acute HEart Failure OUTcomes)⁵⁰. El ensayo ASTRONAUT estudiará en cerca de 1.800 pacientes ingresados por descompensación de su ICC la eficacia del aliskiren en la reducción de mortalidad e ingresos por descompensación cardíaca a 6 meses. El ensayo ATMOSPHERE incluye a pacientes con fracción de eyección $< 35\%$, BNP > 150 pg/ml (> 100 pg/ml en caso de haber tenido un ingreso hospitalario por ICC en el año previo) y ya tratados con un IECA y máximo de otro bloqueador del SRAA. Los pacientes recibirán enalapril hasta 20 mg/día o la dosis máxima que toleren, más aliskiren 75 mg/día. Posteriormente se los aleatorizará a la toma de aliskiren, enalapril o la combinación de ambos (fig. 3). El objetivo principal es comprobar si aliskiren en monoterapia o en combinación es superior a la monoterapia con enalapril en la incidencia de muerte CV o ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca. Los objetivos secundarios son el impacto en BNP y calidad de vida (Kansas City Quality of Life Questionnaire). Por el momento se ha reclutado a unos 8.000 pacientes, y además se cuenta con muestras de sangre congeladas para un potencial análisis de biomarcadores. Se intentará que los pacientes reciban una dosis de alrededor de 16,6 mg/día de enalapril, la dosis media del estudio SOLVD, lo que facilitará la comparación de resultados entre ambos ensayos^{39,49}.

Efecto de la inhibición directa de la renina en enfermedad renal

Evidencias experimentales

En modelos animales de HTA y diabetes, remikiren, enalkiren y CGP 29287 han demostrado su capacidad para incrementar el flujo plasmático renal total mediante la reducción de resistencias vasculares y reducir la tasa de filtrado glomerular, ambos elementos hemodinámicos clave en el desarrollo de insuficiencia renal, especialmente en DM⁴¹. El aliskiren ha demostrado efectos en el mismo sentido, si bien de mayor intensidad que IDR previos. Por ejemplo, en ratas diabéticas Munich-Wistar-Fromter, demostró reducciones significativas de la tasa de filtrado glomerular en nefrona única, así como de su diámetro⁵¹. En un modelo de rata doble transgénica con los genes de renina y angiotensinógeno humanos, se asoció a mejoría de la tasa de filtrado glomerular y función endotelial⁵². Añadido al beneficio hemodinámico, el aliskiren también ha demostrado su capacidad para normalizar la EUA en animales diabéticos y no diabéticos⁴¹. Los beneficios renales que derivan de reducciones significativas a nivel cortical de las concentraciones y la expresión génica del factor de

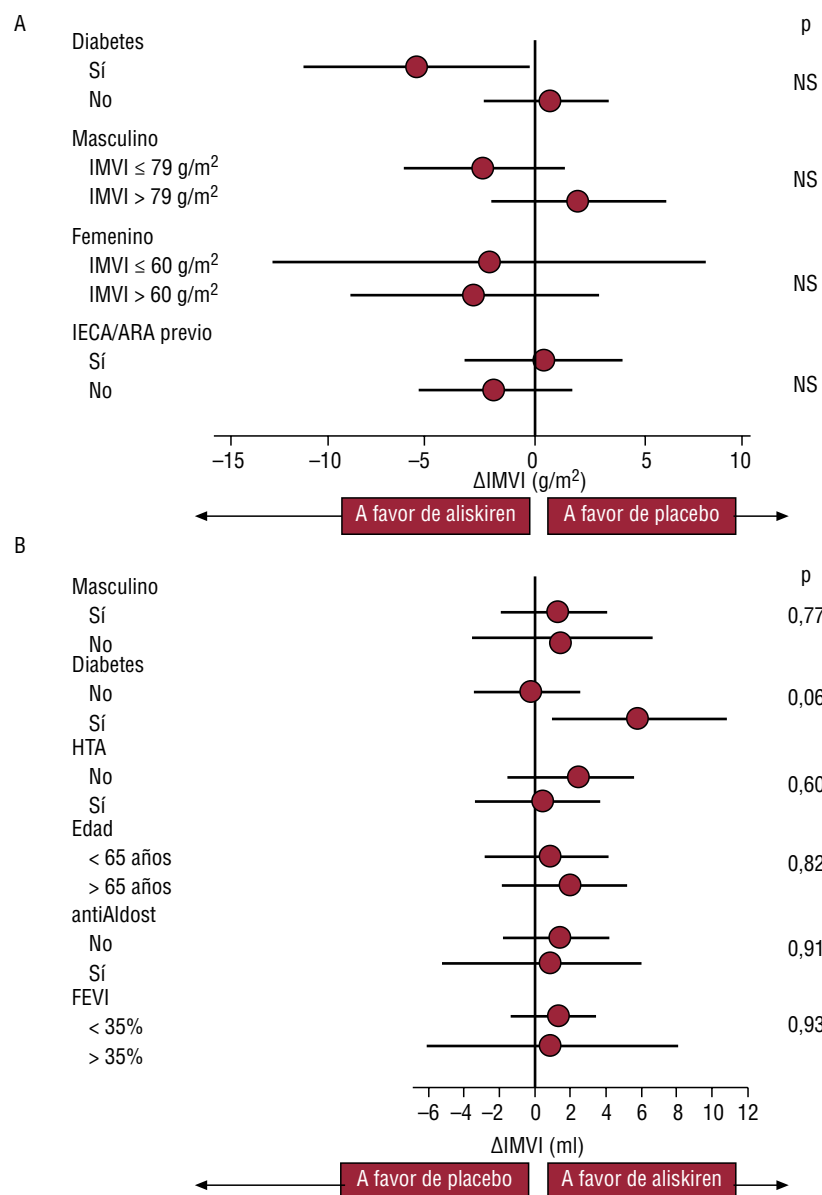


Figura 2. Resultados por subgrupos en los estudios ALLAY³¹ (hipertrofia ventricular izquierda) (A) y ASPIRE⁴⁷ (remodelado post-IAM) (B). antiAldost: antialdosterónicos; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; IMVI: índice de masa del ventrículo izquierdo; NS: no significativo.

crecimiento tumoral beta (TGF β), colágenos tipo I y tipo IV y el factor de crecimiento del tejido conectivo^{53,54} de forma independiente de la reducción de PA, como ha demostrado el grupo de Kelly⁵⁵ con un modelo transgénico de rata hipertensa diabética, donde el aliskiren demostró reducción de la EUA, fibrosis glomerular y glomerulosclerosis de forma semejante al perindopril, pero con una reducción de PA significativamente menor. Ya hemos comentado la capacidad del aliskiren para inhibir la activación de la síntesis intracelular de renina inducida por hiperglucemia en podocitos y células mesangiales humanas, lo que no se ha visto con IECA ni ARA^{14,15}. A ello cabe añadir una extensa distribución tisular del fármaco en los riñones, derivada de su capacidad para atravesar células de la pared vascular y llegar hasta el aparato yuxtaglomerular, impidiendo la síntesis de Ang II antes de que llegue a la circulación sistémica. Esta extensa distribución renal del fármaco en el aparato yuxtaglomerular y, sobre todo, intracelular ofrecería unos potenciales beneficios en el desarrollo de lesión renal aun en ausencia de concentraciones plasmáticas de fármaco considerables⁵⁶. En suma, los datos experimentales hacen pre-

ver efectos protectores renales del aliskiren relevantes y diferenciales respecto a otras estrategias de bloqueo del SRAA, especialmente en situación de hiperglucemia.

Evidencias clínicas

Tanto los IDR de primera generación como el aliskiren han demostrado efectos hemodinámicos renales favorables en humanos, como muestran las figuras 4A y B. Así, el remikiren 600 mg ha demostrado incrementar el flujo plasmático renal total un 11,3% en 16 hipertensos en relación con la reducción del 17,6% de las resistencias vasculares renales⁵⁷. En el mismo sentido, el aliskiren mostró incrementos dependientes de la dosis en el flujo plasmático renal (el 21,6% con 150 mg, el 29,4% con 300 mg y el 34,3% con 600 mg)⁵⁸, de forma análoga a lo que previamente demostraron el enalkiren y el zankiren también en voluntarios sanos^{59,60}. Estos efectos hemodinámicos renales se han demostrado más potentes (fig. 4A y B) con aliskiren en comparación con IDR previos. Finalmente, aliskiren 300 mg en HTA con DM1 y

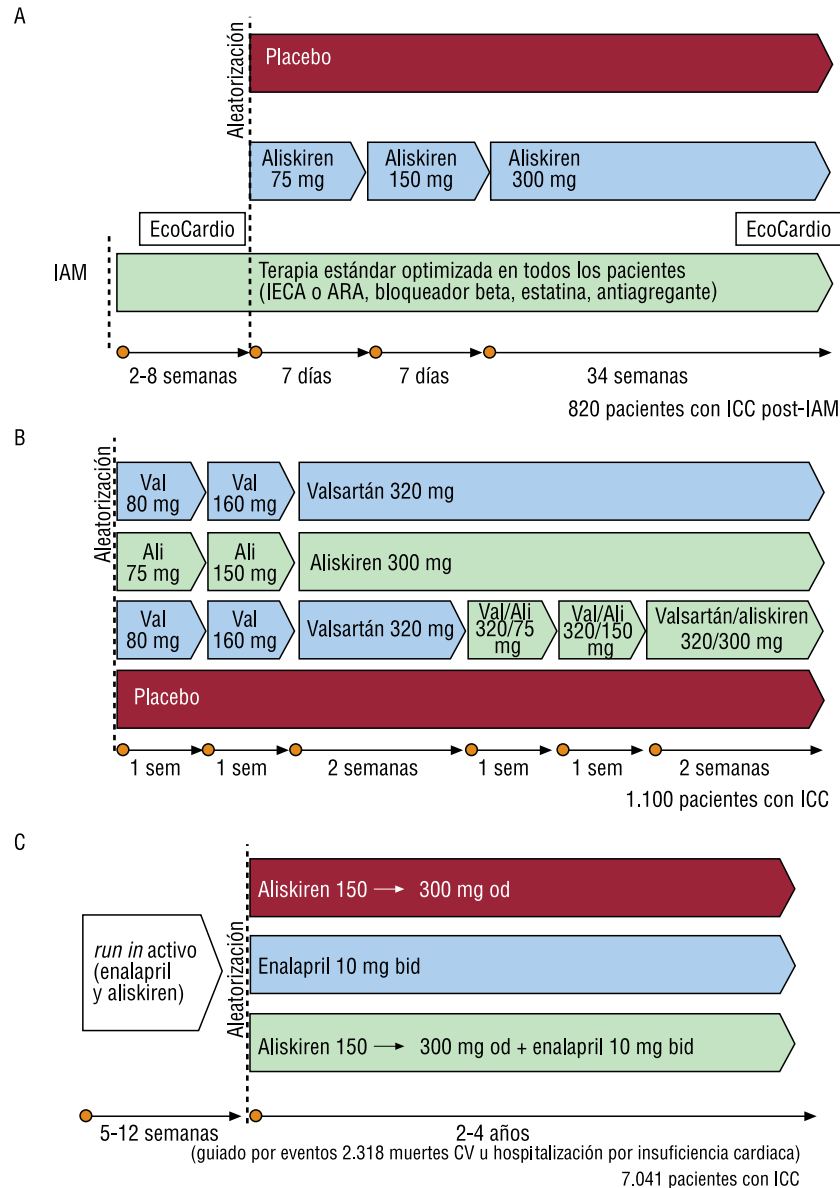


Figura 3. Diseño de los estudios por publicar en enfermedad cardiaca del Programa ASPIRE HIGHER³⁸. A: ASPIRE (Aliskiren Study in post-MI patients to Reduce rEmodeling). B: AVANT-GARDE (Aliskiren and Valsartan to reduce NT-proBNP via renin-angiotensin-Aldosterone system blockade). C: ATMOSPHERE (Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart Failure). Ali: aliskiren; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; ICC: insuficiencia cardiaca crónica; Val: valsartán.

DM2 se ha asociado a reducciones significativas de la tasa de filtrado glomerular ($-4,6$ y -60 ml/min/1,73 m² respectivamente) a las 4 y a las 8 semanas de tratamiento⁴¹. Como ilustra la figura 4C, los beneficios hemodinámicos renales se pueden extrapolar al evaluar el efecto de los IDR en la EUA. Antes que el aliskiren, el remikiren demostró en pequeños estudios una capacidad antiproteinúrica significativa en población hipertensa ($-49,3\%$)⁶¹. En dos estudios piloto en hipertensos con DM2, el aliskiren ha demostrado reducciones del 44 y el 48% de la EUA a las 4 y a las 8 semanas de tratamiento^{62,63}. Además, la combinación de aliskiren 300 mg/día más irbesartán 300 mg/día consiguió mayores reducciones que las correspondientes monoterapias (-71% ; $p < 0,028$) (fig. 5)⁶³. Cabe resaltar que las reducciones de PA ambulatoria respecto a placebo fueron mínimas con aliskiren (-3 y -4 mmHg; $p > 0,05$ y $p = 0,009$) y significativas y de semejante intensidad para irbesartán en monoterapia y en combinación (-12 y -5 mmHg; $p < 0,001$ y $p = 0,002$; y -10 y -6 mmHg; $p = 0,001$ y $p < 0,001$). El potencial efecto renoprotector del aliskiren independiente de PA y superior a los IECA y los ARA a que apuntan los datos se

confirma en los resultados del estudio de Fisher et al en 28 voluntarios normotensos con depleción de sodio, donde se observa un efecto vasodilatador renal de una intensidad doble de la observada con IECA y un 48% superior a la vista con ARA. De la probable acumulación intrarrenal del aliskiren es muestra que en este estudio se observara un efecto vasodilatador significativo tras 48 h de una dosis oral del fármaco⁵⁸. La mejor evidencia del beneficio del BISRAA con IDR más ARA proviene del estudio AVOID³⁰, que ha demostrado un efecto antiproteinúrico significativo independiente de PA, sin efectos renales ni hidroelectrolíticos negativos, y que un reciente estudio evalúa como coste-efectivo⁶⁴. Como ya hemos comentado al analizar el impacto de la combinación ARA+IDR en la enfermedad cardiaca, también en el riñón las evidencias experimentales y clínicas centradas en objetivos intermedios apuntan al mayor beneficio de esta forma de BISRAA, confirmándola como una alternativa realista para mejorar el pronóstico renal de la población hipertensa, especialmente la diabética. Para confirmar definitivamente estas hipótesis, contamos con dos estudios de morbilidad a largo plazo: AVOID 2 y ALTITUDE (Aliski-

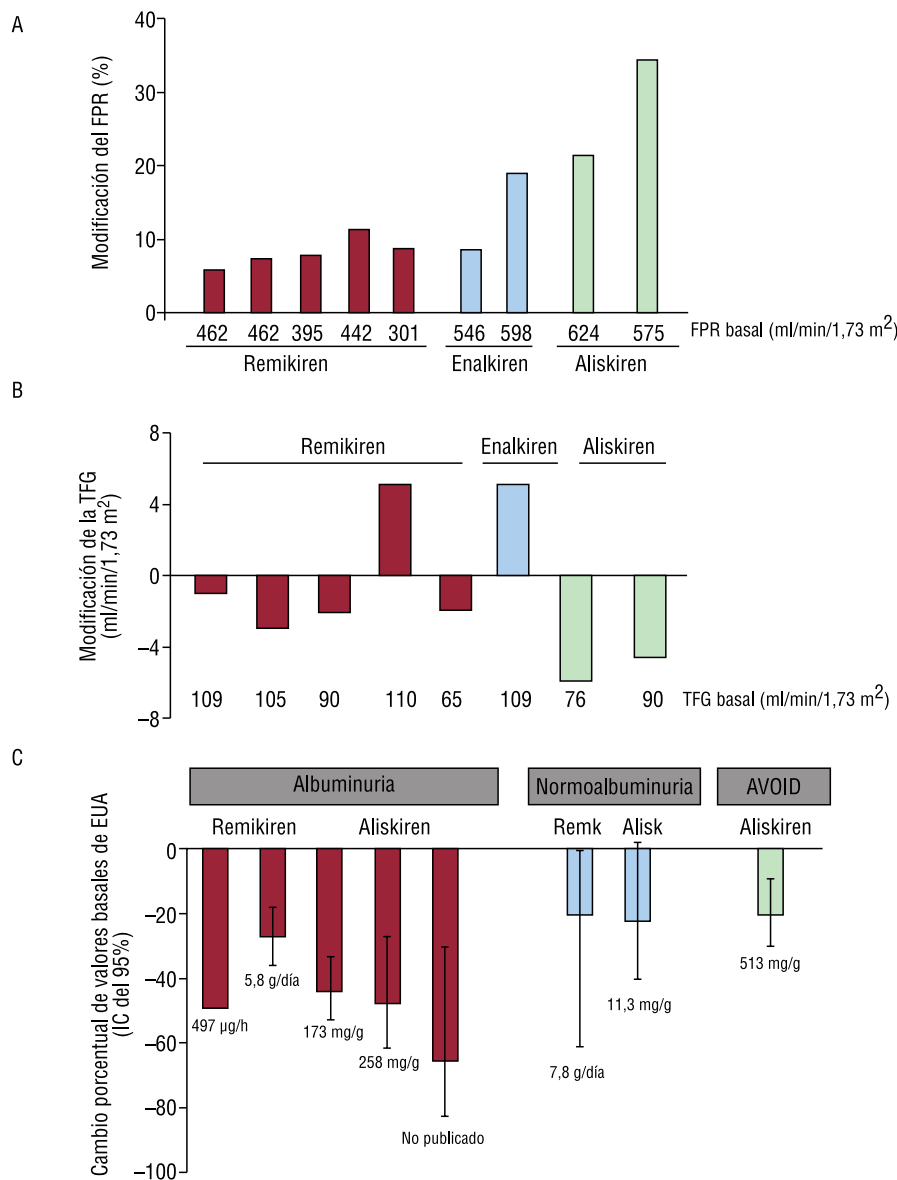


Figura 4. Estudios sobre los efectos hemodinámicos renales y sobre proteinuria con IDR realizados en humanos⁴¹. Alisk: aliskiren; FPR: flujo plasmático renal; Remk: remikiren; TFG: tasa de filtrado glomerular.

ren Trial In Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Disease Endpoints). El AVOID 2 es un ensayo aún en fase de diseño que plantea analizar el impacto de la terapia combinada con aliskiren en pacientes con insuficiencia renal crónica. El ALTITUDE⁶⁵ prevé su finalización para el año 2012, tras un seguimiento de alrededor de 4 años de cerca de 9.000 diabéticos tipo 2 con albuminuria persistente o evento cardiovascular previo. Al tratamiento convencional que incluye un IECA o un ARA, se añadirá de forma aleatorizada aliskiren 300 mg o placebo, y se analiza la morbilidad cardiovascular y renal (fig.6).

Efecto de la inhibición directa de la renina en enfermedad aterosclerosa

Diversos estudios experimentales han documentado el papel central del SRAA en el desarrollo de placas de ateroma en distintos lechos arteriales independientemente de su efecto hipertensor⁶⁶. Del papel específico de la renina da cuenta el trabajo de Lu et al⁶⁷, en el que se irradia la médula ósea de ratones *knockout* para el receptor LDL sometidos a dieta hipercolesterolemizante, para trasplantarles a continua-

ción médula de ratones *knockout* para renina o receptor AT1. Cuando se trasplanta médula deficitaria en renina, pero no cuando el déficit se refiere al receptor AT1, se observa una marcada reducción del tamaño de las placas de ateroma, lo que hace pensar en la renina como paso fundamental en el proceso de adhesión de los macrófagos a las células endoteliales y posterior desarrollo de la lesión aterosclerosa.

En diversos modelos experimentales, el aliskiren ha demostrado su capacidad para inhibir la placa de ateroma independientemente de su efecto antihipertensivo a través de la inhibición de estrés oxidativo e inflamación⁶⁸. Este beneficio es mayor que con los antagonistas del calcio y los bloqueadores beta adrenérgicos ya que no sólo reduce más el tamaño de las placas, sino su composición, haciéndolas más estables⁶⁹. Estos efectos se han mostrado cuantitativamente comparables a los observados con valsartán e irbesartán en monoterapia, y destaca que la combinación de aliskiren más valsartán induce reducciones del tamaño de la placa significativamente mayores que las respectivas monoterapias (fig.7)⁷⁰.

Parece lógico esperar del uso de IDR beneficios en el proceso ateroescleroso, especialmente en combinación con ARA⁶⁸. Sin embargo,

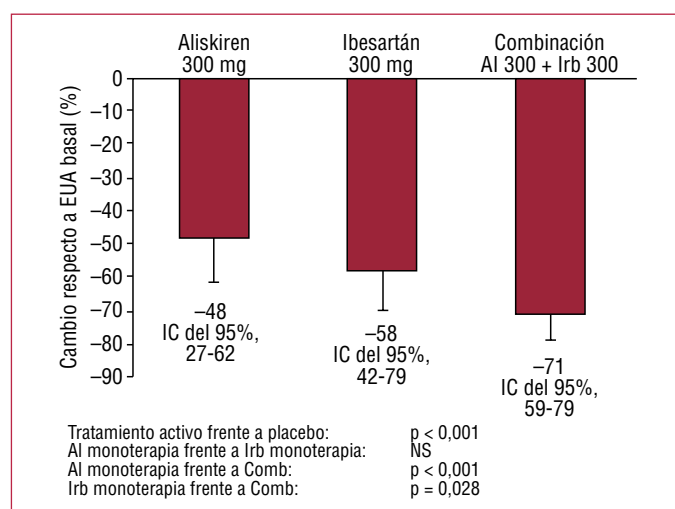


Figura 5. Modificación porcentual de la EUA respecto del basal y en comparación con placebo de aliskiren 300 mg/día, irbesartán 300 mg/día y la combinación de ambos. (Modificado de Persson et al⁶³). Al: aliskiren; Comb: combinación; IC: intervalo de confianza; Irb: irbesartán; NS: no significativo.

hasta la fecha sólo contamos con un estudio piloto en humanos que analiza el impacto en la rigidez arterial y la función endotelial de la administración durante 30 días de 300 mg de aliskiren a 10 diabéticos tipo 1 sin complicaciones sometidos a *clamp* euglucémico e hiperglucémico. Se observaron mejorías en el aumento del índice carotídeo en euglucemia (basal, $26 \pm 6\%$; final, $20 \pm 5\%$; $p < 0,05$) y en la velocidad de la onda del pulso en hiperglucemia (basal, $7,8 \pm 0,6$ m/s; final, $6,8 \pm 0,5$ m/s; $p < 0,05$), así como de la vasodilatación dependiente de endotelio tanto en euglucemia (basal, $1,92 \pm 1,13\%$; final, $5,55 \pm 0,81\%$) como en hiperglucemia (basal, $1,86 \pm 0,98\%$; final, $5,63 \pm 0,62\%$). Este mismo estudio confirma la capacidad del aliskiren de inducir vasodilatación renal tanto en euglucemia como en hiperglucemia⁷¹.

Dentro del programa ASPIRE HIGHER³⁸, se cuenta con un estudio específico sobre el efecto del aliskiren en el proceso ateroscleroso, el estudio AQUARIUS⁴⁸. Es un estudio aleatorizado y a doble ciego, cuyo objetivo primario es medir el efecto en la placa de ateroma coronaria de aliskiren 300 mg añadido a tratamiento convencional (grupo placebo) durante 104 semanas en pacientes con cardiopatía isquémica evaluados mediante IVUS. Los pacientes, aparte de tener lesión coronaria a la inclusión, deben presentar una PA en la categoría de prehipertensión (PAS 125-139 y PAD < 90 mmHg), y no necesariamente han de tomar antihipertensivos. El estudio está en curso en 100 paí-

ses, busca reclutar a 592 pacientes y se espera que finalice en 2012. No existe ningún estudio específico sobre la enfermedad aterosclerosa en las extremidades inferiores o en territorio carotídeo, ni tampoco aparece como variable en los estudios de ASPIRE-HIGHER³⁸.

Efecto de la inhibición directa de la renina en enfermedad microvascular diabética

Ya hemos visto que los diabéticos son especialmente sensibles al BISRAA en general y al aliskiren en especial. No es de extrañar, teniendo en cuenta que la concentración de pro-renina circulante está especialmente elevada respecto a la población no diabética⁷², especialmente en presencia de daño microvascular⁷³, y es llamativo que tanto diabéticos tipo 1 como tipo 2 que con el tiempo sufren complicaciones microangiopáticas o neuropáticas tengan valores plasmáticos de pro-renina al diagnóstico de su diabetes superiores a los de quienes no las sufren, fenómeno con probable base genética si tenemos en cuenta que los hermanos no diabéticos de diabéticos con valores elevados de pro-renina muestran cifras igualmente mayores que las de hermanos de diabéticos que no sufren complicaciones^{74,75}.

La búsqueda de tratamientos de las lesiones microangiopáticas del diabético es básica para mejorar su calidad de vida y su pronóstico funcional, pues no contamos con ningún fármaco efectivo⁷⁶. Los niveles de activación superiores del SRAA plantean la posibilidad de que su bloqueo sea efectivo, a lo que apuntan los resultados del estudio EUCLID con lisinopril en DM1 y de DIRECT con candesartán en DM1 y DM2, en los que se ha demostrado el beneficio del bloqueo precoz del SRAA en el desarrollo de retinopatía (fig. 8)⁷⁷, beneficio que ha confirmado un reciente ensayo clínico en 285 diabéticos tipo 1 normoalbuminúricos y normotensos tratados durante 5 años de forma aleatorizada con enalapril 20 mg/día, losartán 100 mg/día o placebo. La evolución en dos estadios de la retinopatía se redujo un 65% con enalapril (RR=0,35; IC del 95%, 0,14-0,85) y un 70% con losartán (RR=0,3; IC del 95%, 0,12-0,73) respecto a placebo, beneficio que se demostró también en el riñón y fue independiente del efecto hipotensor⁷⁸.

No contamos con ningún estudio específico que analice la eficacia de los IDR en modelos de retinopatía o neuropatía diabéticas; sin embargo, sí hay datos experimentales que apuntan hacia su potencial beneficio. En ratones con retinopatía inducida por hipoxia, el grupo de Satofuka⁷⁹ ha demostrado la reducción de la neovascularización secundaria a la inhibición de la unión de pro-renina a su receptor mediante un péptido señuelo.

Extraña que, a pesar de los datos experimentales y clínicos a favor del beneficio del uso de bloqueadores del SRAA como estrategia para prevenir la retinopatía y del papel central de la pro-renina en

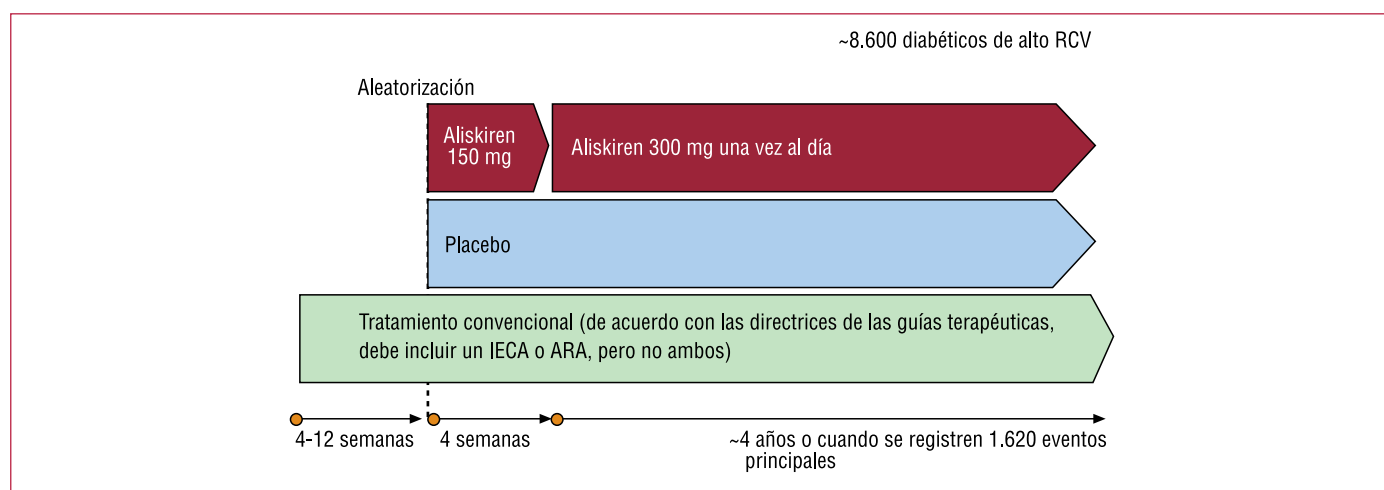


Figura 6. Diseño del estudio ALTITUDE (ALiskiren Trial In Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Disease Endpoints)⁶⁷. RCV: riesgo cardiovascular.

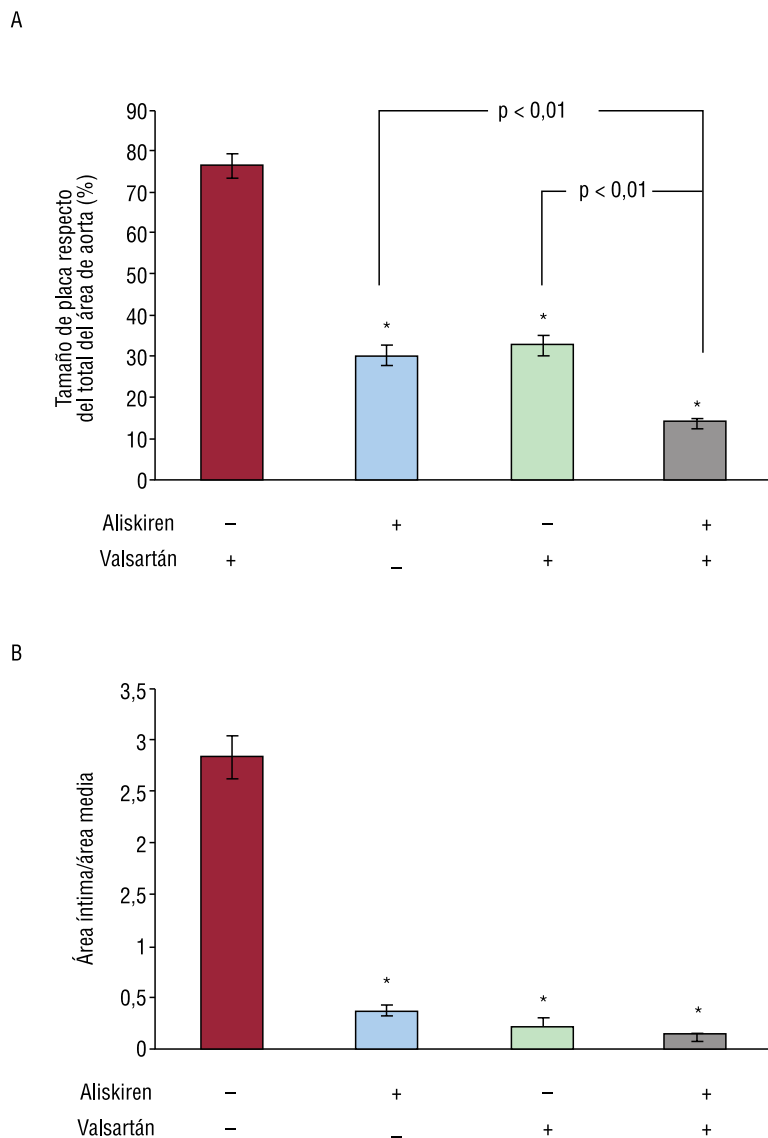


Figura 7. Efectos del tratamiento con aliskiren y valsartán durante 8 semanas en monoterapia y combinación sobre el desarrollo de ateromatosis en aorta de conejos Watanabe hiperlipémicos. A: tamaño de placa al final del periodo definida como porcentaje respecto al del área total de la aorta. B: cociente área de capa íntima/área de capa media de aorta. * $p=0,01$ frente a los controles. (Modificado de Imanishi et al⁹⁰.)

su desarrollo, no exista ningún estudio específico del aliskiren en este tipo de enfermedad ni como objetivo secundario o terciario, aunque sería de esperar algún tipo de análisis *post-hoc* a partir de datos obtenidos en diabéticos, puesto que, aunque se sabe que la normoglucemia es la mejor estrategia de prevención y tratamiento de las complicaciones microvasculares, esta difícilmente se obtiene en el paciente diabético.

CONCLUSIONES

El manejo actual de la HTA exige que, más allá de las cifras de PA, insistamos en el control del riesgo CV total. Precisa de la evaluación correcta de sus diversos componentes a lo largo del continuo CV como mecanismo de identificación temprana del paciente de riesgo y su tratamiento en fases iniciales, cuando la reversibilidad es máxima. Teniendo en cuenta el papel central del SRAA, sobre todo tisular e intracelular, en el desarrollo de LOD y enfermedad microvascular, macrovascular y metabólica, nadie duda de la necesidad de su bloqueo global. Las estrategias de bloqueo del SRAA en monoterapia por

mecanismos de escape fisiológico se han mostrado subóptimas para alcanzar los objetivos de reversibilidad de riesgo esperables según los supuestos fisiopatológicos y farmacológicos. A esta ausencia de eficacia contribuye la incapacidad de los ARA y los IECA para alcanzar el SRAA intracelular. Tampoco las estrategias de BISRAA con altas dosis de fármacos bloqueadores o sus diversas combinaciones parecen opciones satisfactorias ante la ausencia de evidencia suficiente más allá de reducciones de la EUA y eventos en la ICC, y siempre con elevado riesgo de deterioro de función renal e hiperpotasemia.

En este contexto, los efectos neurohormonales sistémicos e intracelulares diferenciales del aliskiren sitúan a este fármaco como una buena alternativa en el paciente con LOD y diabetes, con un perfil de tolerabilidad mejor que otras formas de BISRAA, incluso en triple combinación con ARA más antialdosterónicos. No obstante, hay que seguir prestando atención a los potenciales efectos secundarios renales, máxime cuando se plantea doble o incluso triple bloqueo. De momento, esta estrategia no parece generalizable indiscriminadamente, a falta de datos de morbimortalidad que se espera aporten los estudios en marcha del programa ASPIRE-HIGHER. Otro nicho terapéuti-

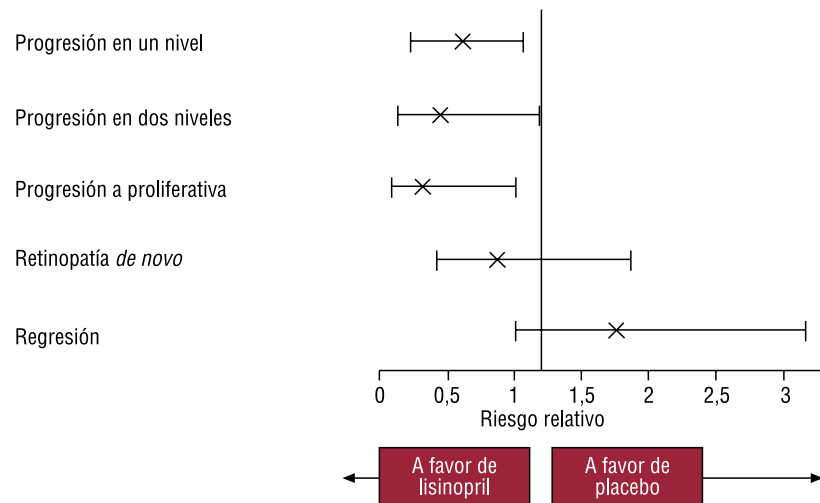


Figura 8. Impacto del tratamiento con lisinopril en evolución de retinopatía en diabéticos tipo 1 en el estudio EUCLID. (Modificado de Chaturvedi⁷⁷.)

co que tener en cuenta es la vasculopatía periférica y la prevención de daño microvascular y neuropático en fases iniciales de la diabetes, incluso en ausencia de microalbuminuria o elevación de PA. Alguna observación reciente apunta al potencial juego de la triple terapia de BISRAA en algunos tipos de nefropatía en ausencia de respuesta a otros tratamientos⁸⁰.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? *J Hypertens.* 2009;27:1509-20.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens.* 2009;27:2121-58.
- Giner V, Redón J. Relación entre Angiotensina II y disfunción endotelial e inflamación. En: Programa de Formación Médica Continuada de la Sociedad Española de Aterosclerosis (SEA) II. Unidad 2: Lípidos, arteriosclerosis e inflamación. Madrid: Drug Pharma; 2004. p. 111-48.
- Morales FJ, Estañ L. Conceptos nuevos sobre el sistema renina angiotensina. *Hipertensión.* 2010;27:211-7.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet.* 2000;355:253-9.
- Staessen JA, Richart T, Wang Z, Thijs L. Implications of recently published trials of blood pressure-lowering drugs in hypertensive or high-risk patients. *Hypertension.* 2010;55:819-31.
- Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, Kostis J, Algert C, Woodward M, et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens.* 2007;25:951-8.
- Roig E, Perez-Villa F, Morales M, Jiménez W, Orús J, Heras M, et al. Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J.* 2000;21:53-7.
- Huang XR, Chen WY, Truong LD, Lan HY. Chymase is upregulated in diabetic nephropathy: implications for an alternative pathway of angiotensin II-mediated diabetic renal and vascular disease. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:1738-47.
- Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med.* 1991;324:1098-104.
- Baldoncini R, Desideri G, Bellini C, Valenti M, De Mattia G, Santucci A, et al. High plasma renin activity is combined with elevated urinary albumin excretion in essential hypertensive patients. *Kidney Int.* 1999;56:1499-504.
- Vergaro G, Fontana M, Poletti R, Giannoni A, Iervasi AL, Masi L, et al. Plasma renin activity is an independent prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2008;29 Suppl:393.
- Perkins BA, Aiello LP, Krolewski AS. Diabetes complications and the renin-angiotensin system. *N Engl J Med.* 2009;361:83-5.
- Kumar R, Boim MA. Diversity of pathways for intracellular angiotensin II synthesis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009;18:33-9.
- Sakoda M, Ichihara A, Kurauchi-Mito A, Narita T, Kinouchi K, Murohashi-Bokuda K, et al. Aliskiren inhibits intracellular angiotensin II levels without affecting (pro) renin receptor signals in human podocytes. *Am J Hypertens.* 2010;23:575-80.
- Cerezo C, Segura J, Banegas JR, De la Cruz JJ, García-Donaire JA, Rabelink TJ, et al. Trends in albuminuria under renin-angiotensin system suppression. *J Hypertens.* 2010;28 e-Suppl A:e446-7.
- Hou FF. Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1889-98.
- Berl T. Maximizing inhibition of the renin-angiotensin system with high doses of converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:2443-7.
- Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, on behalf of HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2009;374:1840-8.
- Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *ATLAS Study Group. Circulation.* 1999;100:2312-8.
- Verdecchia P, Angeli F. Assessment of the optimal daily dose of valsartan in patients with hypertension, heart failure, or both. *Clin Ther.* 2004;26:460-72.
- Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GFM. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:542-51.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A, et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators (RALES). The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martínez F, Roniker B, et al, for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators (EPHESUS). Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309-21.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al, for the EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364:11-21.
- Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med.* 2004;351:543-51.
- ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59.
- Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JFE. Meta-analysis: Effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria on renal disease. *Ann Intern Med.* 2008;148:30-48.
- Phillips CO, Kashani A, Ko DK, Francis G, Krumholz HM. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. *Arch Intern Med.* 2007;167:1930-6.
- Parving HH, Persson F, Lewis EJ, Hollenberg NK. AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2008;358:2433-46.
- Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V; Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators. 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;119:530-7.
32. McMurray JJ, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL. Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) Investigators. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2008;1:17-24.
 33. Rousseau MF, Gurné O, Duprez D, Van Mieghem W, Robert A, Ahn S, et al; Belgian RALES Investigators. Beneficial neurohormonal profile of spironolactone in severe congestive heart failure: results from the RALES neurohormonal substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1596-601.
 34. Latini R, Masson S, Anand I, Judd D, Maggioni AP, Chiang YT; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2002;106:2454-8.
 35. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Gentile G, Reboli G. The renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease: role of aliskiren in risk reduction. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:971-81.
 36. Feldman DL, Jin L, Xuan H, Contrepas A, Zhou Y, Webb RL, et al. Effects of aliskiren on blood pressure, albuminuria, and (pro)renin receptor expression in diabetic TG(mREN-2)27 rats. *Hypertension*. 2008;52:130-6.
 37. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, Fiebeler A, Dechend R, Gratz P, et al. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension*. 2005;46:569-76.
 38. ASPIRE HIGHER clinical program expands to 35,000 patients in 14 trials, the largest cardio-renal outcomes program ever. Disponible en: http://www.novartis.be/downloads/nl/pers-media/berichten/reports/2008-07-17_financial-report_s1-2008_en.pdf
 39. Sever PS, Gradman AH, Azizi M. Managing cardiovascular and renal risk: the potential of direct renin inhibition. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2009;10:65-76.
 40. Fogari R, Zoppi A. New class of agents for treatment of hypertension: focus on direct renin inhibition. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:869-82.
 41. Heerspink HJ, Perkovic V, De Zeeuw D. Renal and cardio-protective effects of direct renin inhibition: a systematic literature review. *J Hypertens*. 2009;27:2321-31.
 42. Westermann D, Riad A, Lettau O, Roks A, Savvatis K, Becher PM, et al. Renin inhibition improves cardiac function and remodeling after myocardial infarction independent of blood pressure. *Hypertension*. 2008;52:1068-75.
 43. Connelly KA, Kelly DJ, Kim S, et al. The direct renin inhibitor, aliskiren, improves cardiac function via direct renin inhibition and via renin receptor modulation in a rodent model of diabetic diastolic heart failure. *Circulation*. 2008;118:S1166.
 44. Neuberg GW, Kukin ML, Penn J, Medina N, Yushak M, Packer M. Hemodynamic effects of renin inhibition by enalkiren in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1991;67:63-6.
 45. Kiowski W, Beermann J, Rickenbacher P, Haemmerli R, Thomas M, Burkart F, et al. Angiotensinergic versus nonangiotensinergic hemodynamic effects of converting enzyme inhibition in patients with chronic heart failure. Assessment by acute renin and converting enzyme inhibition. *Circulation*. 1994;90:2748-56.
 46. Seed A, Gardner R, McMurray J, Hillier C, Murdoch D, MacFadyen R, et al. Neurohumoral effects of the new orally active renin inhibitor, aliskiren, in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:1120-7.
 47. Solomon SD. Effect of the Direct Renin Inhibitor Aliskiren on Left Ventricular Remodelling Following Myocardial Infarction with Left Ventricular Dysfunction: ASPIRE. Late Breaker presentation at American College of Cardiology 59th Annual Scientific Sessions 2010.
 48. Krum H, Maggioni A. Renin inhibitors in chronic heart failure: the aliskiren observation of heart failure treatment study in context. *Clin Cardiol*. 2010;33:536-41.
 49. Efficacy and safety of aliskiren and aliskiren/enalapril combination on morbidity in patients with chronic heart failure (ATMOSPHERE). Identifier: NCT00853658. <http://www.clinicaltrials.gov>.
 50. Gheorghide M, Albaghdadi M, Zannad F, Fonarow GC, Böhm M, Gimpelewicz C, et al; ASTRONAUT investigators and study coordinators. Rationale and design of the multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes (ASTRONAUT). *Eur J Heart Fail*. 2011;13:100-6.
 51. Kang JJ, Toma I, McCulloch F, Peti-Peterdi J. In vivo imaging of the effects of aliskiren in the diabetic kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:399A.
 52. Pomposiello S, Laurent D, Jin L, Casadas V, Sari-Sarraf S, Feldman D. Aliskiren (ALI) improves endothelial function and restores renal function in double transgenic rats (dTGR). *J Hypertens*. 2008;26:S201.
 53. Mende CW. Application of direct renin inhibition to chronic kidney disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2010;24:139-49.
 54. Feldman DL. New insights into the renoprotective actions of the renin inhibitor aliskiren in experimental renal disease. *Hypertens Res*. 2010;33:279-87.
 55. Kelly DJ, Zhang Y, Moe G, Naik G, Gilbert RE. Aliskiren, a novel renin inhibitor, is renoprotective in a model of advanced diabetic nephropathy in rats. *Diabetologia*. 2007;50:2398-404.
 56. Krop M, Garredts IM, De Bruin RJ, Van Gool JM, Fisher ND, Hollenberg NK, et al. Aliskiren accumulates in renin secretory granules and binds plasma prorenin. *Hypertension*. 2008;52:1076-83.
 57. Van Paassen P, De Zeeuw D, De Jong PE. Renal and systemic effects of the renin inhibitor remikiren in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995;26:39-45.
 58. Fisher ND, Jan Danser AH, Nussberger J, Dole WP, Hollenberg NK. Renal and hormonal responses to direct renin inhibition with aliskiren in healthy humans. *Circulation*. 2008;117:3199-205.
 59. Fisher ND, Allan D, Kifor I, Gaboury CL, Williams GH, Moore TJ, et al. Responses to converting enzyme and renin inhibition. Role of angiotensin II in humans. *Hypertension*. 1994;23:44-51.
 60. Fisher ND, Hollenberg N. Renal vascular responses to renin inhibition with zankiren in men. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;57:342-8.
 61. Van Paassen P, De Zeeuw D, Navis G, De Jong PE. Renal and systemic effects of continued treatment with renin inhibitor remikiren in hypertensive patients with normal and impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:637-43.
 62. Persson F, Rossing P, Schjoedt KJ, Juhl T, Tarnow L, Stehouwer CD, et al. Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effects of direct renin inhibition in type 2 diabetes. *Kidney Int*. 2008;73:1419-25.
 63. Persson F, Rossing P, Reinhard H, Juhl T, Stehouwer CD, Schalkwijk C, et al. Renal effects of aliskiren compared with and in combination with irbesartan in patients with type 2 diabetes, hypertension, and albuminuria. *Diabetes Care*. 2009;32:1873-9.
 64. Delea TE, Sofrygin O, Palmer JL, Lau H, Munk VC, Sung J, et al. Cost-effectiveness of aliskiren in type 2 diabetes, hypertension, and albuminuria. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:2205-13.
 65. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, De Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Aliskiren trial in type 2 diabetes using cardio-renal endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1663-71.
 66. Cassis LA, Gupta M, Thayer S, Zhang X, Charnigo R, Howatt DA, et al. ANG II infusion promotes abdominal aortic aneurysms independent of increased blood pressure in hypercholesterolemic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;296: H1660-5.
 67. Lu H, Rateri DL, Feldman DL, Charnigo RJ, Fukamizu A, Ishida J, et al. Renin inhibition reduces hypercholesterolemia-induced atherosclerosis in mice. *J Clin Invest*. 2008;118:984-93.
 68. Luft FC. Renin inhibition and atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:2474-6.
 69. Nussberger J, Aubert JF, Bouzourene K, Pellegrin M, Hayoz D, Mazzolai L. Renin inhibition by aliskiren prevents atherosclerosis progression: Comparison with irbesartan, atenolol, and amlodipine. *Hypertension*. 2008;51:1306-11.
 70. Imanishi T, Tsujioka H, Ikejima H, Kuroi A, Takarada S, Kitabata H, et al. Renin inhibitor aliskiren improves impaired nitric oxide bioavailability and protects against atherosclerotic changes. *Hypertension*. 2008;52:563-72.
 71. Cherney DZ, Lai V, Scholey JW, Miller JA, Zinman B, Reich HN. The effect of direct renin inhibition on renal haemodynamic function, arterial stiffness and endothelial function in humans with uncomplicated Type 1 diabetes mellitus: A pilot study. *Diabetes Care*. 2010;33:361-5.
 72. Stankovic AR, Fisher ND, Hollenberg NK. Prorenin and angiotensin-dependent renal vasoconstriction in type 1 and type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:3293-9.
 73. Deinum J, Tarnow L, Van Gool JM, De Bruin RA, Derckx FH, Schalekamp MA, et al. Plasma renin and prorenin and renin gene variation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:1904-11.
 74. Daneman D, Crompton CH, Balfe JW, Sochett EB, Chatzilas A, Cotter BR, et al. Plasma prorenin as an early marker of nephropathy in diabetic (IDDM) adolescents. *Kidney Int*. 1994;46:1154-9.
 75. Hoeldtke RD, Bryner KD, Komanduri P, Christie I, Ganser G, Hobbs GR. Decreased prorenin processing develops before autonomic dysfunction in type 1 diabetes. *Clin Endocrinol Metab*. 2000;52:585-9.
 76. Mohamed A, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA*. 2007;298:902-16.
 77. Chatuverdi N. Modulation of the renin-angiotensin system and retinopathy. *Heart*. 2000;4 Suppl 1:i29-31.
 78. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361:40-51.
 79. Satofuka S, Ichihara A, Nagai N, Tsubota K, Itoh H, Ishida S. Pathologic roles of prorenin and (pro)renin receptor in the eye. *Front Biosci*. 2008;13:3884-95.
 80. Freiburger V, Amann K, Heemann U, Frank H. Effect of a triple blockade of the renin-angiotensin-system in recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2009;22:1110-3.