

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

Introducción

Antonio Coca^a y Javier Díez^{b,*}^aUnidad de Hipertensión, Servicio de Medicina Interna, Instituto de Medicina y Dermatología, Hospital Clínic (IDIBAPS), Universidad de Barcelona, Barcelona, España^bÁrea de Ciencias Cardiovasculares, Centro para la Investigación Médica Aplicada y Departamento de Cardiología y Cirugía Cardíaca, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

A pesar de la mejora en el pronóstico de la hipertensión arterial y otras enfermedades cardiovasculares obtenido en las últimas tres décadas mediante el empleo de fármacos que interfieren el sistema renina-angiotensina (SRA), todavía persisten cifras de morbilidad y mortalidad en los pacientes tratados con dichos fármacos que comportan un riesgo residual inaceptable¹. Los intentos efectuados para disminuir dicho riesgo mediante la combinación de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II (ARA) han deparado resultados contradictorios, lo que obliga a plantear otras alternativas farmacológicas, como es el caso del empleo de los fármacos que producen la inhibición directa de la renina (IDR).

Desde el punto de vista del SRA clásico, la conversión del angiotensinógeno en angiotensina (Ang) I por la acción de la renina es el paso inicial y limitante en la activación del SRA y la disponibilidad final de Ang II tanto en la circulación sistémica como en el espacio extracelular tisular, por lo que la inhibición del SRA es un mecanismo razonable para disminuir la presión arterial y minimizar el daño de los órganos diana que depende de la Ang II². Además, y al contrario de lo que sucede con los IECA y los ARA, la inhibición de la renina disminuye la actividad de la renina plasmática (ARP), que hallazgos de estudios recientes indican que se asocia con el riesgo cardiovascular³.

El aliskiren, molécula hidrofílica no peptídica de bajo peso molecular, es el primer IDR activo en administración oral. El aliskiren muestra unas propiedades farmacológicas interesantes⁴⁻⁶: posee una biodisponibilidad del 2,6% y su vida media plasmática es de 40h, lo que facilita su administración en una toma diaria. Para una dosis de 300 mg/día, su relación pico-valle se aproxima al 98%, su efecto antihipertensivo es dependiente de la dosis y persiste tras discontinuar su administración. Su eficacia antihipertensiva en monoterapia se ha mostrado similar o incluso superior a la de otros fármacos antihipertensivos en distintos ensayos clínicos, eficacia que aumenta notablemente cuando se combina con cualquier otro fármaco antihipertensivo, particularmente diuréticos y antagonistas del calcio. Posee un excelente perfil de tolerabilidad y eficacia, tanto en monoterapia como en combinación, y disminuye la ARP tanto cuando se administra individualmente como cuando se combina con un IECA o un ARA.

Más allá de su eficacia antihipertensiva, hallazgos preliminares de diversos estudios (ALOFT, AVOID, ALLAY, ASPIRE) indican que el aliskiren ejerce efectos favorables en diversos marcadores de daño cardiovascular y renal, especialmente en pacientes con diabetes mellitus^{7,8}. La observación de que dichos efectos son aditivos con respecto a los que producen los IECA y los ARA ha llevado a plantear la posibilidad de que el aliskiren interfiera farmacológicamente con mecanismos adicionales de daño cardiovascular y renal distintos del SRA clásico

(p. ej., el sistema renina-pro-renina-receptor de la pro-renina [sistema R-PR-RPR] y el SRA intracelular)^{2,9}. No obstante, habrá que esperar a la finalización de los estudios en curso del programa ASPIRE HIGHER, en los que se ha incluido a más de 35.000 pacientes con hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal y diabetes, para valorar definitivamente la eficacia y la seguridad que el aliskiren añade al tratamiento estándar de esas enfermedades¹⁰.

En este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA SUPLEMENTOS se revisan algunos de los aspectos mencionados en los párrafos precedentes. Así, Morales-Olivas et al revisan los fundamentos fisiológicos y metodológicos de la ARP, su impacto clínico y las posibles consecuencias derivadas de su inhibición por los IDR. Gómez et al actualizan la información existente sobre el sistema R-PR-RPR y analizan la posible relevancia farmacológica de su interferencia por los IDR. Lago et al consideran los mecanismos intracelulares de producción de Ang II y sus acciones en la biofisiología de las células y los tejidos, así como las posibilidades farmacológicas para interferir con dicha producción mediante los IDR u otros fármacos. Bertomeu et al revisan la información disponible sobre los efectos de los IDR en los órganos diana del paciente hipertenso que no pueden atribuirse exclusivamente al descenso de la presión arterial, lo que indicaría un efecto protector directo. Giner et al expanden el campo de aplicación de los IDR más allá de la hipertensión, y analizan su posible contribución para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular de origen aterosclerótico. Finalmente, Ravassa et al centran su revisión en el papel del SRA tisular (tanto el clásico como el no clásico) en el desarrollo de las alteraciones cardiovasculares de la diabetes y en la posible contribución de los IDR a la prevención o reducción de esas alteraciones interfiriendo con dicho sistema.

Los editores de este suplemento desean expresar su agradecimiento al patrocinador, tanto por haberlo hecho materialmente posible como por haber respetado escrupulosamente la libertad intelectual de los autores al elaborar los artículos.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *J Hypertens*. 2009;27:1509-20.
2. Ichihara A, Sakoda M, Kurauchi-Mito A, Narita T, Kinouchi K, Bokuda K, et al. New approaches to blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: characteristics and usefulness of the direct renin inhibitor aliskiren. *J Pharmacol Sci*. 2010;113:296-300.

*Autor para correspondencia: Área de Ciencias Cardiovasculares, Centro para la Investigación Médica Aplicada; Avda. Pío XII 55, 31008 Pamplona, Navarra, España. Correo electrónico: jadimar@unav.es (J. Díez).

3. Muhlestein JB, May HT, Bair TL, Prescott MF, Horne BD, White R, et al. Relation of elevated plasma renin activity at baseline to cardiac events in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2010;106:764-9.
4. 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.
5. Pinto R, Gradman AH. Direct renin inhibition: an update. *Curr Hypertens Rep*. 2009;11:456-62.
6. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Verdecchia P. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical evaluation of aliskiren for hypertension treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011;7:115-28.
7. Riccioni G. Aliskiren in the treatment of hypertension and organ damage. *Cardiovasc Ther*. 2011;29:77-87.
8. Riccioni G, Vitulano N, Zanasi A, Bellocchi F, D'Orazio N. Aliskiren: beyond blood pressure reduction. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19:1265-74.
9. Nguyen G. Renin, (pro)renin and receptor: an update. *Clin Sci (Lond)*. 2011;120:169-78.
10. 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.