

Aliskiren: el primer inhibidor directo de la renina introducido en terapéutica

Francisco J. Morales Olivas y Luis Estañ Yago

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia. Valencia. España.

El sistema renina-angiotensina está implicado en el control de la función cardiovascular y el equilibrio electrolítico e integrado por un conjunto de péptidos y enzimas que conducen a la síntesis de la angiotensina II que actúa en receptores específicos. La activación del sistema se inicia con la liberación de la renina. Recientemente se ha introducido en terapéutica el grupo de los inhibidores directos de la renina cuyo primer representante es el aliskiren, aprobado recientemente para el tratamiento de la hipertensión arterial. Disponer de un inhibidor directo de la renina que pueda administrarse por vía oral es importante porque la inhibición de la renina se plantea como la forma más eficaz de bloquear el sistema renina-angiotensina al actuar en su punto inicial, la transformación de angiotensinógeno en angiotensina I, paso limitante del sistema, sin afectar al metabolismo de las cininas ni producir fenómeno de escape, además de reducir la actividad de renina plasmática.

Palabras clave: Hipertensión. Renina. Sistema renina-angiotensina. Inhibidores directos de la renina. Aliskiren.

Aliskiren: First Direct Renin Inhibitor Approved for Clinical Use

The renin-angiotensin system is involved in the control of cardiovascular function and electrolytic balance and incorporates a set of peptides and enzymes that lead to the synthesis of angiotensin II, which acts on specific receptors. Activation of this system begins when renin is released. Direct renin inhibitors have recently been introduced into the therapeutic arsenal. The first representative is aliskiren, which was recently approved for the treatment of hypertension. This drug can be administered through the oral route. The availability of an orally administered renin inhibitor is important because renin inhibition is considered to be the most effective way to block the renin-angiotensin system as it acts at its starting point, at a rate-limiting step in the system: the conversion of angiotensinogen to angiotensin I. In addition, the drug does not affect kinin metabolism, avoids the escape phenomenon and reduces plasma renin activity.

Key words: Hypertension. Renin. Renin-angiotensin system. Direct renin inhibitors. Aliskiren.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

El sistema renina-angiotensina (SRA) está implicado en el control de la función cardiovascular y del equilibrio electrolítico e integrado por péptidos y enzimas que conducen a la síntesis de la angiotensina II (A-II) cuyos efectos se deben a la acción en los receptores AT1 y AT2. El receptor AT1, vinculado al cromosoma 3, se localiza fundamentalmente en los vasos y el AT2, relacionado con el cromosoma X, se localiza en áreas del cerebro y el riñón¹⁻³. La A-II también está implicada en el crecimiento, el remodelado y la hipertrofia vascular, la inflamación, y la trombosis⁴⁻⁷.

La activación del SRA se inicia con la liberación de la enzima renina que se forma en el riñón y actúa sobre el angiotensinógeno, una globulina de origen hepático que se transforma en angiotensina I (A-I); éste es el paso limitante que regula la actividad del sistema. La A-I es un decapeptido inactivo que, por acción de la enzima de conversión de angiotensina (ECA), se convierte en el octapeptido A-II^{8,9}. A su vez, la ECA causa la degradación de la bradicinina, un potente vasodilatador que aumenta la permeabilidad vascular¹⁰.

Además de la vía principal, el SRA también cuenta con otras accesorias, así, el angiotensinógeno también puede producirse en el riñón, el tejido adiposo y el sistema nervioso central (SNC). Las aminopeptidasas A y B dan lugar a las angiotensinas III y IV, cuya función no se conoce bien. Otra endopeptidasa, que puede actuar en la A-I o la A-II, da lugar a la angiotensina 1-7, aunque también la ECA-2 participaría en su síntesis.

Correspondencia: Dr. F.J. Morales-Olivas.
Departamento de Farmacología. Universitat de València.
Avda. Blasco Ibáñez, 15. 46010. Valencia. España.
Correo electrónico: morales@uv.es

ABREVIATURAS

- A-I: angiotensina I.
- A-II: angiotensina II.
- ARA-II: antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II.
- ARP: actividad de renina plasmática.
- C_{máx}: concentración plasmática máxima.
- dTGR: rata transgénica doble.
- ECA: enzima de conversión de angiotensina.
- IAM: infarto agudo de miocardio.
- IDR: inhibidores directos de la renina.
- IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.
- PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno 1.
- SRA: sistema renina-angiotensina.
- TNF α : factor de necrosis tumoral alfa.

La angiotensina 1-7 tiene efecto vasodilatador y anti-proliferativo, pero su papel en la enfermedad cardiovascular no está definitivamente aclarado¹¹. Además, hay otras vías para la síntesis de A-II no dependientes de la ECA, de ahí el interés de bloquear el sistema en sus pasos iniciales (fig. 1).

La renina es secretada por las células del aparato yuxtaglomerular renal donde se sintetiza como una preproenzima de 406 aminoácidos que posteriormente se convierte en prorenina, forma madura, pero inactiva de la enzima. Es una proteasa ácida constituida por 340 aminoácidos y con un peso aproximado de 40.000

Da. Se compone de dos lóbulos homólogos que contienen una hendidura con dos residuos aspárticos. En esta cavidad o seno se encuentra la parte activa con actividad catalítica capaz de transformar el angiotensinógeno en A-I (fig. 2). La vida media de la renina activa circulante es de 15 min.

La liberación de renina está regulada por factores hemodinámicos renales, como la disminución de la presión de perfusión o la hipovolemia; hidroelectrolíticos, como la disminución de sodio en la mácula densa del túbulo distal; neuronales, como la secreción de catecolaminas y su acción en receptores específicos y humorales dependientes de la A-II, como vasopresina, potasio y hormona antidiurética¹².

La prorenina también se sintetiza y se almacena en el aparato yuxtaglomerular y es secretada al torrente circulatorio junto con la renina, con una relación prorenina/renina de 9/1, proporción que puede modificarse por enfermedad o por la administración de determinados fármacos¹³. La prorenina contiene un propéptido (fracción de 43 aminoácidos en la región aminoterminal) que puede tapan la parte activa de la enzima e impedir el acceso del angiotensinógeno⁸. Se acepta la existencia de un sistema prorenina-renina tisular y otro sistémico.

La prorenina puede activarse y convertirse en renina mediante dos procesos: proteolítico y no proteolítico. El proteolítico es irreversible y ocasiona el desprendimiento del propéptido que cubre la hendidura catalítica, se produce en el riñón por acción de agentes endógenos o exógenos como la catepsina B, la catepsina 1 y la proconvertasa¹⁴. En otros sistemas como el cardiaco y el vascular parece mediada por una serinproteínasa¹⁵. No hay evidencia de que la calicreí-

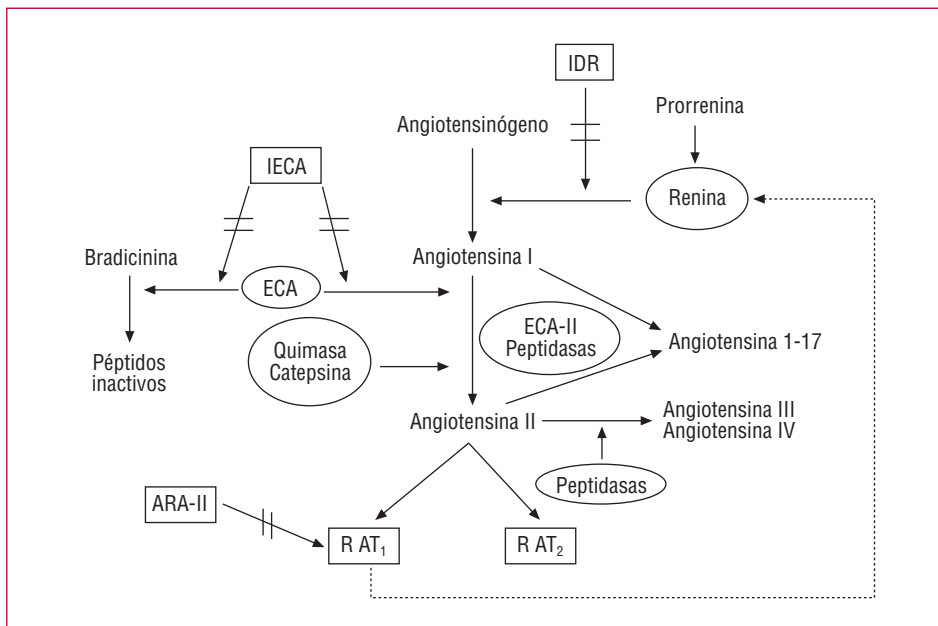


Fig. 1. Esquema del sistema renina-angiotensina y de las posibilidades farmacológicas de inhibirlo. ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ECA: enzima de conversión de angiotensina II; IDR: inhibidores directos de la renina; IECA: inhibidor de la ECA II; R AT₁ y R AT₂: receptores de la angiotensina II.

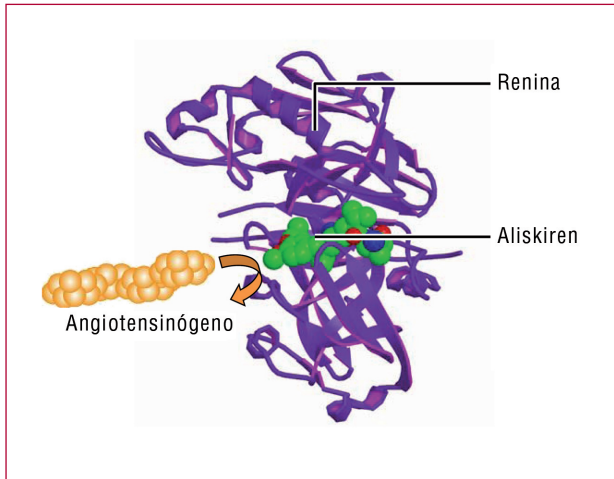


Fig. 2. Representación de la estructura de la renina humana, dos lóbulos homogéneos con una cavidad en la que encuentra el sitio activo al que se une el angiotensinógeno. El aliskiren ocupa su lugar e impide la formación de angiotensina I.

na participe en el proceso in vivo, aunque los pacientes con déficit de calicreína suelen tener concentraciones bajas de renina. La activación no proteolítica es un proceso reversible con dos pasos, en el primero se produce la exteriorización del propéptido descubriendo el sitio activo y en el segundo, la molécula de renina adopta una conformación enzimáticamente activa¹⁶. La activación no proteolítica se produce por cambios en el medio, como pH bajo o baja temperatura.

En el plasma hay equilibrio entre la forma activa (abierta) y la inactiva (cerrada) de la prorenina, aunque en condiciones fisiológicas sólo una pequeña parte (2%) está en forma activa. La exposición a inhibidores de la renina puede alterar el equilibrio ya que éstos tienen mucha afinidad por el sitio activo¹³. Las concentraciones de renina y prorenina están relacionadas pero no siempre se modifican en paralelo. El estímulo agudo de la renina puede no modificar el valor de prorenina, mientras que el crónico incrementa las cifras de ambas y la razón prorenina/renina plasmática. Esto indica que la renina se almacena como enzima activa y se libera de forma inmediata tras la estimulación del aparato yuxtglomerular^{17,18}. Se considera que la prorenina puede ser un marcador de complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus ya que puede producirse en la zona ocular, renal y del sistema nervioso periférico, y sus concentraciones se encuentran aumentadas en pacientes diabéticos con microangiopatía, aunque no haya efecto presor¹⁹.

Aunque hay renina en el tejido cardiaco, no está claro que se sintetice localmente, por tanto la renina necesaria para la síntesis cardiaca de A-II llegaría desde la circulación general, algo semejante puede decirse de la pared vascular. Se ha postulado que la prorenina circulante se activaría en estos tejidos para contribuir a

la síntesis de A-II. Ello permite atribuir un papel a la prorenina y explica por qué en los tejidos se encuentra una mayor concentración de renina que del precursor, a diferencia de lo que ocurre en el plasma¹³.

Se ha descrito la existencia de receptores específicos de la renina en las células mesangiales y subendoteliales de las arterias coronarias y renales, su localización coincide con los lugares donde hay renina²⁰. La prorenina también tiene afinidad por este receptor. La activación del receptor aumenta la conversión de angiotensinógeno en A-I e induce la fosforilación de residuos de serina y tirosina y la activación de proteinquinas activadas por mitógenos^{13,21,22}, que están implicadas en procesos de hipertrofia y proliferación celular, y aumenta la síntesis del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) capaz de inducir lesión vascular⁸. Las consecuencias del estímulo del receptor de la renina no están establecidas en humanos, aunque podría estar relacionado con la lesión de órganos diana mediante el incremento de la síntesis de A-II. Si esto fuera cierto, la inhibición del SRA con inhibidores directos de la renina (IDR) podría tener ventajas frente al uso de otro tipo de inhibidores^{13,20}.

POSIBILIDADES FARMACOLÓGICAS DE INHIBIR EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

Los fármacos que inhiben el SRA han demostrado su eficacia en el tratamiento de la hipertensión, la isquemia coronaria, la insuficiencia cardiaca o la nefropatía diabética y son de elección en las estrategias terapéuticas para reducir el riesgo cardiovascular²³⁻²⁵. Hasta ahora había dos posibilidades para inhibir el SRA, impedir la formación de A-II con los inhibidores de la ECA (IECA) o antagonizar su unión al receptor mediante los antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II (ARA-II) (fig. 1).

Los IECA inhiben la síntesis de A-II mediante el bloqueo de la ECA, como consecuencia se produce un incremento de la A-I que puede ser convertida en A-II por enzimas diferentes de la ECA, como la quimasa y la catepsina. Este fenómeno se ha denominado «fenómeno de escape de la A-II» y, como consecuencia, el receptor AT1 puede seguir estimulado por la A-II generada por estas vías accesorias. La quimasa tiene un escaso papel en condiciones fisiológicas, pero éste puede ser mayor en tejidos lesionados. De hecho, se ha descrito una sobreexpresión de la enzima en pacientes con enfermedad coronaria o renal y en diabéticos^{26,27}. Además, la ECA se encarga de la degradación de la bradicinina y otras cininas, cuya inhibición puede explicar efectos adversos de los IECA, como la tos o el angioedema.

Los ARA-II bloquean de forma selectiva el receptor AT1 impidiendo la unión de la A-II y antagonizando sus efectos vasoconstrictor y de proliferación celular.

Como consecuencia, puede producirse como mecanismo de contrarregulación un incremento de A-II, que se uniría al receptor AT₂, cuyo estímulo daría lugar a vasodilatación, probablemente mediada por síntesis de bradicinina y óxido nítrico. Estas acciones podrían justificar algunos de los efectos de los ARA-II^{28,29}.

Las concentraciones elevadas de A-I, cuando se administran IECA, o de A-II, cuando se utilizan ARA-II, podrían dar lugar a un incremento de la síntesis de angiotensina 1-7 con efecto vasodilatador. Ello podría explicar que se mantenga el efecto antihipertensivo de estos fármacos a pesar de que las concentraciones circulantes de los distintos componentes del sistema sean normales³⁰.

La síntesis de A-II se produce en la circulación sistémica y en los vasos y otros tejidos. Hoy se considera que los SRA tisulares pueden ser los más importantes en la enfermedad cardiovascular, al estar implicados en la hipertrofia y la hiperplasia vascular y cardíaca^{31,32} por estimulación de factores de crecimiento que participan en la génesis de la enfermedad vascular y miocárdica^{32,33}. No está definitivamente aclarado si la síntesis local se produce a partir de compuestos producidos también localmente o, por el contrario, éstos llegan con el plasma, aunque podría haber diferencias regionales¹¹. Sin embargo, sí está demostrado que la prorenina puede sintetizarse localmente en determinados lugares^{34,35} lo que explicaría por qué está presente en el plasma de sujetos nefrectomizados⁸.

Recientemente se ha introducido en terapéutica un nuevo grupo, el de los IDR (fig. 1), capaces de inhibir el SRA en su paso inicial. El primer representante del grupo es el aliskiren, aprobado recientemente para el tratamiento de la hipertensión arterial. La inhibición de la renina se plantea como la posibilidad más eficaz para bloquear el SRA, ya que al actuar sobre el paso limitante de la síntesis, disminuye la formación de A-I y A-II sin afectar a las cininas ni producir fenómeno de escape de A-II^{36,37}.

EVIDENCIAS PRECLÍNICAS DE ALISKIREN

El aliskiren es un inhibidor no peptídico muy potente y específico de la renina humana. Esta elevada especificidad dificulta la realización de estudios en animales de experimentación³⁸. Por este motivo, se desarrolló un modelo de ratas transgénicas (dTGR) que expresan genes de renina y angiotensinógeno humanos³⁹ por lo que presentan graves alteraciones y mueren al cabo de 8 semanas si no son tratadas con fármacos inhibidores del SRA.

Un estudio en 5 grupos de dTGR comparó valsartán 1 mg/kg/día o 10 mg/kg/día con aliskiren 0,3 mg/kg/día o 3 mg/kg/día y con un grupo sin tratamiento. La mortalidad fue del 100% en el grupo no tratado, del 26% en el que recibió dosis bajas de valsartán, mientras que en los otros tres grupos la super-

vivencia fue total. Las ratas dTGR tratadas con dosis bajas de valsartán desarrollaron hipertrofia cardíaca y sufrieron disfunción cardíaca. El resto de los animales alcanzaron cifras de presión arterial normales. Ambas dosis de aliskiren redujeron las concentraciones de A-I y A-II y, al igual que la dosis más alta de valsartán, mantuvieron la creatinina dentro de los valores normales, disminuyeron la albuminuria, evitaron la infiltración inflamatoria renal y redujeron la hipertrofia cardíaca. Aliskiren a la dosis más alta fue más efectivo para reducir la presión sistólica, la hipertrofia cardíaca y el grosor de la pared ventricular izquierda⁴⁰.

En ratas dTGR se produce aumento de proteína C reactiva, macrófagos, células T y expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y de las fracciones del complemento C1q, C3, C3c, y C5b-9, como paso previo a la aparición de albuminuria. El tratamiento con losartán o aliskiren hace desaparecer estas alteraciones⁴¹, lo que habla a favor de la protección orgánica que producen estos fármacos. Asimismo, dosis bajas de aliskiren y de losartán reducen la mortalidad y el daño orgánico en este modelo, sin modificaciones significativas de la presión arterial, y se observa disminución de la hipertrofia cardíaca, la fibrosis, la inflamación y las alteraciones del ritmo cardíaco^{42,43}.

El efecto de aliskiren en nefropatía diabética fue demostrado en otro modelo de rata transgénica comparando sus efectos con perindopril, el efecto en la presión arterial fue menor con el inhibidor directo que con el IECA, pero ambos fueron igual de eficaces para reducir la albuminuria y la progresión de la glomerulosclerosis⁴⁴.

Aliskiren presenta, como ya se ha comentado, una elevada afinidad por la renina humana, pero esta especificidad es también alta en primates, de forma que la concentración inhibitoria media (CI₅₀) en humanos es de 0,6 nmol/l y de 2 nmol/l en un tipo de mono (*Callithrix argentata*), mientras que para la rata es de 80 nmol/l⁴⁵. Por este motivo se han realizado experimentos en este tipo de primates. Dosis de 0,3 a 10 mg/kg reducen de forma dependiente de la dosis la presión arterial, efecto que se mantiene hasta 24 h con dosis \geq 3 mg/kg. Con todas las dosis la actividad de renina plasmática (ARP) fue totalmente inhibida. El efecto en la presión arterial media fue similar que el obtenido con valsartán o benazepril⁴⁶.

FARMACOLOGÍA DEL ALISKIREN

Mecanismo de acción

Desde el punto de vista farmacológico, aliskiren se comporta como antagonista competitivo del angiotensinógeno en la renina, ya que ocupa el sitio activo de la enzima e impide que lo haga el angiotensinógeno y, por tanto, su conversión en A-I³⁸. Para ello se une entre

los residuos Asp 32 y Asp 215 impidiendo la unión de siete de los aminoácidos del angiotensinógeno^{12,47}.

Propiedades farmacocinéticas

Al administrarlo por vía oral a varones sanos normotensos, a dosis de entre 40 y 1.800 mg/día, aliskiren se absorbe rápidamente y alcanza la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) entre 2 y 4 h después de la administración, tanto en dosis única como con varias dosis. La biodisponibilidad de aliskiren por vía oral es del 1,5 al 2,6%. La administración con alimentos ricos en grasas reduce la $C_{m\acute{a}x}$ y el área bajo la curva en un 85 y un 71%, respectivamente, por lo que es conveniente advertir a los pacientes que tomen el fármaco siempre a la misma hora respecto al horario de comidas. La vida media de eliminación tiene un valor medio en torno a las 40 h. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis administrada, siempre que ésta sea mayor de 80 mg. En dosis única diaria se alcanza una concentración plasmática estable al séptimo día. El volumen aparente de distribución es de 135 l, lo que indica una distribución amplia en el organismo y un cierto grado de fijación tisular. Circula en plasma unido a proteínas plasmáticas en un 49,5%. El aclaramiento hepático es del 10% y alrededor de un 1% del producto se excreta por orina de forma inactivada. La mayor parte de la eliminación es fecal. Los valores de vida media y de volumen de distribución justifican la administración única cada 24 h^{36,48,49}.

En estudios *in vitro* se metaboliza a través del citocromo P450, pero no se comporta como inhibidor o inductor de las isoenzimas. La administración conjunta de aliskiren con lovastatina, atenolol, warfarina, furosemida, digoxina, celecoxib, hidroclorotiazida, ramipril, valsartán, metformina y amlodipino no modifica las concentraciones plasmáticas del inhibidor de la renina ni del fármaco administrado conjuntamente, excepto los de furosemida que pueden disminuir. Irbesartán puede disminuir la $C_{m\acute{a}x}$ de aliskiren y atorvastatina y ketoconazol aumentarla, pero no se ha establecido si estas modificaciones pueden tener repercusión clínica. Por lo tanto, no se conocen interacciones clínicamente relevantes de aliskiren con otros medicamentos utilizados en pacientes con enfermedad cardiovascular, lo que es muy importante dado que estos pacientes con frecuencia están polimedicados⁵⁰⁻⁵².

Se ha estudiado la farmacocinética de aliskiren en pacientes de más de 65 años⁵³, en diabéticos⁵⁴ y en pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática o renal; en estas circunstancias no es necesario modificar la dosis^{55,56}. Tampoco se han observado diferencias por cuestión de raza o sexo⁴⁹. No hay estudios en menores de 18 años. La administración a mujeres embarazadas de fármacos inhibidores del SRA puede dar lugar a malformaciones fetales, por lo que no debe utilizarse en éstas ni en las que planean quedarse embarazadas⁵².

Propiedades farmacodinámicas

La administración de dosis de hasta 640 mg de aliskiren en voluntarios sanos produce una reducción, dependiente de la dosis, de la ARP y las concentraciones de A-I, A-II y aldosterona. Paralelamente se produce un incremento de la renina. Inicialmente hay un efecto natriurético que desaparece al cabo de 8 días de administración repetida. En sujetos normotensos no reduce de forma significativa la presión arterial ni la frecuencia cardiaca. A dosis de 160 mg disminuye la A-II circulante en la misma medida que 20 mg de enalapril, pero produce un mayor aumento de la renina plasmática, lo que prueba un mayor grado de inhibición del sistema⁵⁷.

Ensayos clínicos en pacientes hipertensos han demostrado que la eficacia de aliskiren es comparable con la de algunos ARA-II, con un perfil de seguridad semejante al del placebo^{58,59}.

IMPORTANCIA DE LAS MODIFICACIONES DE LA ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA

Es conocido que el SRA participa en la fisiopatología de la hipertensión, la insuficiencia cardiaca, la enfermedad isquémica coronaria y la nefropatía diabética y aunque la renina fue descrita hace más de 100 años por Tigerstedt et al⁶⁰, el conocimiento del papel del SRA en la fisiología y en la génesis de la enfermedad cardiovascular mejoró de forma decisiva con la introducción en terapéutica de fármacos capaces de inhibir el sistema de forma eficaz.

En 1957, Skeggs et al⁶¹ postularon que, dado que la acción de la renina es el paso limitante del sistema, su inhibición sería la forma más adecuada y la de mayor probabilidad de éxito para inhibir el sistema. Sin embargo, la mayoría de las moléculas sintetizadas con esta finalidad tenían poca afinidad por la enzima, un perfil farmacocinético inadecuado e incluso un proceso de síntesis con elevado coste económico lo que limitaba su uso terapéutico^{13,45} hasta que, mediante el modelado molecular y la cristalografía de rayos X para conocer la estructura y el sitio activo de la renina y las diferencias entre ella y otras aspartil peptidasas, se estableció que la renina contiene dos dominios entre los cuales se encuentra el sitio activo y que a éste se unen mejor los compuestos no lipofílicos. Ello permitió la obtención de fármacos con mayor afinidad por el sitio activo de la renina y con un pequeño tamaño molecular lo que permite su administración por vía oral⁴⁵.

Los IECA y los ARA-II reducen la vasoconstricción inducida por A-II y con ello la presión arterial y la liberación de aldosterona. Como consecuencia se produce un fenómeno de retroalimentación del SRA con incremento compensatorio de la formación de renina, cuyas concentraciones circulantes se pueden incrementar de 10 a 40 veces⁶². Este proceso puede medirse

mediante la valoración de la actividad de la renina plasmática que se define como la capacidad de la renina activa circulante para transformar angiotensinógeno en angiotensina I y que se encuentra aumentada en los pacientes tratados con IECA o ARA-II.

La determinación de la ARP es el mejor marcador de que se interrumpe el SRA. Los IDR, a diferencia de lo que ocurre con los IECA o los ARA-II, inhiben la acción catalítica de esas nuevas moléculas de renina, lo que da lugar a una inhibición completa del SRA, por ello, aunque la administración de aliskiren da lugar a un incremento de la secreción de renina, la ARP está disminuida y, por tanto, el sistema desactivado³⁶.

El incremento de ARP ya fue descrito en los primeros estudios con captopril⁶³ y podría explicar por qué el tratamiento con IECA o ARA-II no produce una reducción total de los eventos cardiovasculares relacionados con el sistema. Se ha descrito una mayor incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) en pacientes con ARP alta⁶⁴⁻⁶⁶ y se ha relacionado este efecto con la pérdida de función renal^{67,68} y con un aumento de entre 4 y 6 veces de la mortalidad debida a estas causas⁶⁹⁻⁷¹.

Meade et al⁷² realizaron otro estudio sobre pacientes que habían sido incluidos en un estudio previo y de quienes se tenían datos fiables de la ARP y de su presión arterial. Inicialmente observaron que no había diferencias significativas en la ARP de los sujetos que tenían cardiopatía isquémica y los que no, pero cuando los dividieron en terciles en función de su presión arterial, los que tenían mayor riesgo de IAM eran los que presentaban cifras más elevadas sin que se determinara la misma relación entre ARP y el riesgo de cardiopatía isquémica. Posteriormente se reevaluó a los hipertensos del tercil más alto y se obtuvo que los hipertensos del tercil de cifras tensionales más elevadas y que a su vez tenían la ARP más alta sí tenían mayor riesgo de sufrirla. Estos mismos autores concluían que no había relación entre los valores de ARP y el riesgo de infarto, pero en individuos normotensos.

Las principales diferencias entre ambos estudios se debían, fundamentalmente, a la selección de los pacientes, que en el primer caso eran exclusivamente hipertensos y, en el segundo, éstos eran inicialmente excluidos. Se apuntaba que en normotensos la elevación de la presión arterial se acompaña de una caída en la ARP que no se observa en hipertensos y concluían que para que haya incremento de riesgo deben darse, de forma conjunta, elevación de la ARP y elevación de la presión arterial.

También se había demostrado⁷³⁻⁷⁵ que la hiperactividad del SRA favorecía la progresión de insuficiencia renal en hipertensos y que la inhibición del sistema tiene efecto renoprotector manifestado por incremento del flujo renal y disminución de la fracción de filtración glomerular, la proteinuria y la albuminuria. En hipertensos no tratados, divididos en tres subgrupos en

función de su ARP, se demostró que los que presentaban actividad aumentada tenían una mayor tasa de excreción urinaria de albúmina, lo que permitía concluir que en éstos la ARP elevada aceleraba el comienzo del deterioro renal⁶⁷.

El efecto de aliskiren en la ARP se produce también cuando se administra con otros antihipertensivos que la elevan en monoterapia, como hidroclorotiazida, ramipril o valsartán⁷⁶.

Por último, hay que recordar que hoy se considera que los SRA tisulares pueden ser los más importantes en la enfermedad cardiovascular por lo que su inhibición sería decisiva para evitar el daño en los órganos diana que puede producirse por la A-II sintetizada por vías distintas de la ECA, como se ha demostrado, por ejemplo, en el riñón⁷⁷. La existencia de este fenómeno aporta argumentos a favor de los IDR frente a los IECA puesto que aliskiren evita la formación de A-II desde el primer paso de su síntesis y, con ello, el fenómeno de escape; por otra parte, la reducción de la ARP por aliskiren es también un argumento a favor. Los IDR, según Hershey et al⁶², presentan la ventaja de interferir en el paso limitante del SRA, lo que supone un bloqueo más efectivo de la síntesis de A-II, y evitan las desventajas relacionadas con la bradicinina o el *by-pass* en la síntesis de A-II.

En conclusión, aliskiren es un fármaco antihipertensivo con un nuevo mecanismo de acción, inhibe el SRA en su inicio y, a diferencia de los IECA y ARA-II, disminuye la ARP por lo que puede presentar ventajas sobre otros inhibidores del SRA en cuanto a reducir morbilidad cardiovascular. Aunque estudios en animales y los primeros resultados de ensayos clínicos apuntan en este sentido, las ventajas deberán demostrarse en ensayos clínicos comparativos de larga duración.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado haber recibido remuneración de Novartis como ponentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Murphy TJ, Alexander RW, Griendling KK, Runge MS, Bernstein KE. Isolation of a cDNA encoding the vascular type 1 angiotensin II receptor. *Nature*. 1991;351:233-6.
2. Koike G, Horiuchi M, Yamada T, Szpirer C, Jacob HJ, Dzau VJ. Human type 2 angiotensin II receptor gene: cloned, mapped to the X chromosome, and its mRNA is expressed in the human lung. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;203:1842-50.
3. Birkenhager WH, De Leeuw PW. Non-peptide angiotensin type 1 receptor antagonists in the treatment of hypertension. *J Hypertens*. 1999;17:873-81.
4. Tamura T, Said S, Harris J, Lu W, Gerdes AM. Reverse modeling of cardiac myocyte hypertrophy in hypertension and failure by targeting of the renin-angiotensin system. *Circulation*. 2000;102:253-9.

5. Guron G, Friberg P. An intact renin-angiotensin system is a prerequisite for renal development. *J Hypertens.* 2000;18:123-37.
6. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Kovanen PT, Kaartinen M, et al. Expression of angiotensin II and interleukin-6 in human coronary atherosclerotic plaques. Potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation.* 2000;101:1372-8.
7. Brown NJ, Vaughan DE. Prothrombotic effects of angiotensin. *Adv Intern Med.* 2000;45:419-29.
8. Henríquez F, Rodríguez Pérez JC, Hernández Perera O. El brazo izquierdo del sistema renina angiotensina (SAR). Un viejo sistema con una visión nueva. *Nefrología.* 2007;27:134-8.
9. Morales-Olivas FJ, Estañ L. Desarrollo farmacológico de los inhibidores de la renina. *Med Clin Monogr (Barc).* 2007;8:6-10.
10. Krombach RS, McElmurray JH 3rd, Gay DM, Clair MJ, Mukherjee R, Goldberg AT, et al. Bradykinin degradation and relation to myocyte contractility. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2000;5:291-9.
11. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BMW. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet.* 2007;369:1208-19.
12. Mazón-Ramos P, Bertomeu-Martínez V, Palma-Gámiz JL, Quiles-Granado J, Guindo-Soldevilla J, González-Juanatey JR. Tratamiento global del riesgo cardiovascular en el paciente hipertenso. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60 Supl 1:79-91.
13. Danser AH, Deinum J. Renin, prorenin and the putative (pro)renin receptor. *Hypertension.* 2005;46:1069-76.
14. Neves FA, Duncan KG, Baxter JD. Cathepsin B is a prorenin processing of human prorenin enzyme. *Hypertension.* 1996;27:514-7.
15. Saris JJ, Derckx FH, De Bruin RJA, Dekkers DHW, Lamers MJM, Saxena PR, et al. High-affinity prorenin binding to cardiac man-6-P/IGF-II receptors precedes proteolytic activation to renin. *Am J Physiol.* 2001;280:H1706-15.
16. Derckx FH, Deinum J, Lipovski M, Verhaar M, Fischli W, Schalekamp MA. Nonproteolytic «activation» of prorenin by active site-directed renin inhibitors as demonstrated by renin-specific monoclonal antibody. *J Biol Chem.* 1992;267:22837-42.
17. Danser AH, Derckx FH, Schalekamp MA, Hense HW, Riegger GA, Schunkert H. Determinants of interindividual variation of renin and prorenin concentrations: evidence for a sexual dimorphism of (pro)renin levels in humans. *J Hypertens.* 1998;16:853-62.
18. Toffelmire EB, Slater K, Corvol P, Menard J, Schambelan M. Response of plasma prorenin and active renin to chronic and acute alterations of renin secretion in normal humans. Studies using a direct immunoradiometric assay. *J Clin Invest.* 1989;83:679-87.
19. Luetscher JA, Kraemer FB, Wilson DM. Prorenin and vascular complications of diabetes. *Am J Hypertens.* 1989;2:382-6.
20. Nguyen G, Burckle C, Sraer JD. The renin receptor: the facts, the promise and the hope. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2003;12:51-5.
21. Nguyen G, Delarue F, Burckle C, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest.* 2002;109:1417-27.
22. Saris JJ, Van den Eijnden MM, Lamers JM, Saxena PR, Schalekamp MA, Danser AH. Prorenin-induced myocyte proliferation: no role for intracellular angiotensin II. *Hypertension.* 2002;39:573-7.
23. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet.* 2000;355:1955-64.
24. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003;21:1011-53.
25. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WE, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42:1206-52.
26. Saris JJ, Van Dijk MA, Kroon I, Schalekamp MA, Danser AH. Functional importance of angiotensin-converting enzyme-dependent in situ angiotensin II generation in the human forearm. *Hypertension.* 2000;35:764-8.
27. Koka V, Wang W, Huang XR, Kim-Mitsuyama S, Truong LD, Lan HY. Advanced glycation end products activate a chymase-dependent angiotensin II-generating pathway in diabetic complications. *Circulation.* 2006;113:1353-60.
28. Sica DA. Angiotensin receptor blockers: new considerations in their mechanism of action. *J Clin Hypertens.* 2006;8:381-5.
29. Zhang C, Hein TW, Wang W, Kuo L. Divergent roles of angiotensin II AT1 and AT2 receptors in modulating coronary microvascular function. *Circ Res.* 2003;92:322-9.
30. Ferrario CM. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7): an evolving story in cardiovascular regulation. *Hypertension.* 2006;47:515-21.
31. Lees KR, Macfadyen RJ, Doig JK, Reid JL. Role of angiotensin in the extravascular system. *J Hum Hypertens.* 1993;7 Suppl 2:S7-12.
32. Chang NC, Lai ZY, Chan Pwang TC. Left ventricular filling profiles in young white-coat hypertensive patients without hypertrophy. *Hypertension.* 1997;30 Part 2:746-52.
33. Van Kats JP, Schalekamp MA, Verdouw PD, Duncker DJ, Danser AH. Intrarenal angiotensin II: interstitial and cellular levels and site of production. *Kidney Int.* 2001;60:2311-7.
34. Sealey JE, Goldstein M, Pitarresi T, Kudlak TT, Glorioso N, Fiamengo SA, et al. Prorenin secretion from human testis: no evidence for secretion of active renin or angiotensinogen. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66:974-8.
35. Itskovitz J, Rubattu S, Levron J, Sealey JE. Highest concentrations of prorenin and human chorionic gonadotropin in gestational sacs during early human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:906-10.
36. Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, Brunner HR. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor Aliskiren (SPP100): comparison with enalapril. *Hypertension.* 2002;39:E1-8.
37. Azizi M, Webb R, Nussberger J, Hollenberg NK. Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going? *J Hypertens.* 2006;24:243-56.
38. Müller DN, Derer W, Dechend R. Aliskiren — mode of action and preclinical data. *J Mol Med.* 2008;86:659-62.
39. Ganten D, Wagner J, Zeh K, Bader M, Michel JB, Paul M, et al. Species specificity of renin kinetics in transgenic rats harboring the human renin and angiotensinogen genes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89:7806-10.
40. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, Fiebeler A, Dechend R, Gratzke P, et al. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double transgenic rats. *Hypertension.* 2005;46:569-76.
41. Shagdarsuren E, Wellner M, Braesen JH, Park JK, Fiebeler A, Henke N, et al. Complement activation in angiotensin II-induced organ damage. *Circ Res.* 2005;97:716-24.
42. Dechend R, Shagdarsuren E, Gratzke P, Fiebeler A, Pilz B, Meiners S, et al. Low-dose renin inhibitor and low-dose AT(1)-receptor blocker therapy ameliorate target-organ damage in rats harbouring human renin and angiotensinogen genes. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2007;8:81-4.
43. Fischer R, Dechend R, Qadri F, Markovic M, Feldt S, Herse F, et al. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and direct renin inhibition improve electrical remodeling in a model of high human renin hypertension. *Hypertension.* 2008;51:540-6.
44. 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.
45. Wood JM, Maibaum J, Rahuel J, Grutter MG, Cohen NC, Rasetti V, et al. Structure-based design of aliskiren, a novel orally active

- renin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;308:698-705.
46. Wood JM, Schnell CR, Cumin F, Menard J, Webb RL. Aliskiren, a novel, orally effective renin inhibitor, lowers blood pressure in marmosets and spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 2005;23:417-20.
 47. Butler L, Chris L. The new renin antagonist: Aliskiren. *US Pharm.* 2008;33:38-42.
 48. Jensen C, Herold P, Brunner HR. Aliskiren: the first renin inhibitor for clinical treatment. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7:399-410.
 49. Vaidyanathan S, Jermay J, Yeh C, Bizot M-N, Camisasca R. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, exhibits similar pharmacokinetics and pharmacodynamics in Japanese and Caucasian subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;62:690-8.
 50. Dieterle W, Corynen S, Mann J. Effect of the oral renin inhibitor aliskiren on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58:433-6.
 51. Dieterle W, Corynen S, Vaidyanathan S, Mann J. Pharmacokinetic interactions of the oral renin inhibitor aliskiren with lovastatin, atenolol, celecoxib and cimetidine. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005;43:527-35.
 52. Aliskiren. Ficha técnica [citado 16 Ago 2008]. Disponible en: www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/rasilez/H-780-PI-es.pdf
 53. Vaidyanathan S, Reynolds C, Yeh CM, Bizot MN, Dieterich HA, Howard D, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the novel oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:453-60.
 54. Zhao C, Vaidyanathan S, Yeh C-M, Maboudian M, Armin Dieterich H. Aliskiren exhibits similar pharmacokinetics in healthy volunteers and patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45:1125-34.
 55. Vaidyanathan S, Warren V, Yeh C, Bizot MN, Dieterich HA, Dole WP. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the oral renin inhibitor aliskiren in patients with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:192-200.
 56. Vaidyanathan S, Bigler H, Yeh C, Bizot MN, Dieterich HA, Howard D, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of the oral direct renin inhibitor aliskiren alone and in combination with irbesartan in renal impairment. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;46:661-75.
 57. Maibaum J, Feldman DL. Renin inhibitors as novel treatments for cardiovascular disease. *Expert Opin Ther Patents.* 2003;13:589-603.
 58. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation.* 2005;111:1012-8.
 59. Stanton A, Jensen C, Nussberger J, O'Brien E. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension.* 2003;42:1137-43.
 60. Tigerstedt R, Bergman PG. Niere und Kreislauf. *Scand Arch Physiol.* 1898;8:223-71.
 61. Skeggs LT Jr, Kahn JR, Lentz K, Shumway NP. The preparation, purification, and amino acid sequence of a polypeptide renin substrate. *J Exp Med.* 1957;106:439-53.
 62. Hershey JC, Steiner B, Fischli W, Feuerstein G. Renin inhibitors: An antihypertensive strategy on the verge of reality. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies.* 2005;2:181-5.
 63. Brunner HR, Gavras H, Waeber B, Turini GA, McKinstry DN, Vukovich RA, et al. Orally active angiotensin-converting enzyme inhibitor (SO 14,225) as a treatment for essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 1979;7 Suppl 2:205S-11S.
 64. Alderman MH, Ooi WL, Cohen H, Madhavan S, Sealey JE, Laragh JH. Plasma renin activity: a risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 1997;10:1-8.
 65. Alderman MH, Cohen HW, Sealey JE, Laragh JH. Plasma renin activity levels in hypertensive persons: their wide range and lack of suppression in diabetic and in most elderly patients. *Am J Hypertens.* 2004;17:1-7.
 66. Blumenfeld JD, Sealey JE, Alderman MH, Cohen H, Lappin R, Catanzaro DF, et al. Plasma renin activity in the emergency department and its independent association with acute myocardial infarction. *Am J Hypertens.* 2000;13:855-63.
 67. 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.
 68. Candido R, Carraro M, Fior F, Artero ML, Zennaro C, Burrell LM, et al. Glomerular permeability defect in hypertension is dependent on renin angiotensin system activation. *Am J Hypertens.* 2005;18:844-50.
 69. 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.
 70. Brunner HR, Laragh JH, Baer L, Newton MA, Goodwin FT, Krakoff LR, et al. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N Engl J Med.* 1972;286:441-9.
 71. Alderman MH. Is there a link between the circulating renin-angiotensin system and coronary disease? A buoyant view. *Heart.* 1996;76 Suppl 3:18-22.
 72. Meade TW, Cooper JA, Peart WS. Plasma renin activity and ischemic heart disease. *N Engl J Med.* 1993;329:616-9.
 73. Ringel J, Beige J, Kunz R, Distler A, Sharma AM. Genetic variants of the renin-angiotensin system, diabetic nephropathy and hypertension. *Diabetologia.* 1997;40:193-9.
 74. Franco M, Paniagua R, Herrera-Acosta J. Renal effects of renin-angiotensin system blockade. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1998;7:153-8.
 75. Gharavi A, Klotman P. The renin-angiotensin system as a mediator of renal injury in hypertension. *Mt Sinai J Med.* 1998;65:118-24.
 76. Frampton JE, Curran MP. Aliskiren: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs.* 2007;67:1767-92.
 77. Hollenberg NK, Fisher ND, Price DA. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension.* 1998;32:387-92.