

REVISIÓN

Conceptos nuevos sobre el sistema renina angiotensina

F.J. Morales Olivas* y L. Estañ Yago

Departament de Farmacologia, Facultat de Medicina i Odontologia, Universitat de València, Valencia, España

Recibido el 28 de agosto de 2009; aceptado el 15 de septiembre de 2009

Disponible en Internet el 13 de mayo de 2010

PALABRAS CLAVE

Angiotensina;
Receptores para
angiotensina;
Receptores renina/
prorrenina;
Renina;
Sistema renina-
angiotensina

Resumen

En los últimos años se han descrito nuevos componentes del sistema renina angiotensina. Se han identificado 5 nuevos polipéptidos, sus vías de síntesis y las enzimas responsables de ella. Se han descrito también receptores para la angiotensina 1–7, la angiotensina IV y la renina. El conocimiento de los sistemas renina angiotensina locales se ha completado con el descubrimiento de los sistemas intracelulares. Se han descrito mutaciones y polimorfismos en los genes de los distintos componentes del sistema, que podrían relacionarse con el desarrollo de hipertensión y de enfermedad cardiovascular. Además, se ha introducido en terapéutica el aliskiren, primer representante del nuevo grupo de los inhibidores directos de la renina. También se han publicado los primeros resultados positivos obtenidos con una vacuna antihipertensiva que genera anticuerpos frente a la angiotensina II. Todos estos hallazgos han permitido postular nuevas hipótesis sobre la relación entre los componentes del sistema y la enfermedad cardiovascular.

© 2009 SEHLEHA. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Angiotensin;
Angiotensin
receptors;
Renin/prorenin
receptors;
Renin;
Renin-angiotensin
system

New concepts on the renin-angiotensin system

Abstract

In recent years, new components of the renin-angiotensin system have been described. Five new polypeptides with their synthesis routes and the enzymes involved in their synthesis have been identified. Receptors for angiotensin 1–7, angiotensin IV and renin have also been described. The knowledge of local renin-angiotensin systems has been extended with the discovery of the intracellular systems. Mutations and polymorphisms in the genes of the different components of the renin-angiotensin system have been described. These could be involved in the development of hypertension and cardiovascular disease. In addition, aliskiren, the first component of the new group of renin direct inhibitors, has been introduced in the therapeutics. The first positive results of a clinical

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: morales@uv.es (F.J. Morales Olivas).

trial with an antihypertensive vaccine that generates antibodies against angiotensin II have been published. All these findings have made it possible to generate new hypotheses on the relationship between the components of the system and cardiovascular diseases.

© 2009 SEHLELHA. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El sistema renina angiotensina (SRA) está implicado en el control de la función cardiovascular y del equilibrio hidroelectrolítico e integrado por diferentes péptidos y enzimas que conducen a la síntesis de la angiotensina II (All). La All se une y estimula receptores específicos, los AT1, responsables de las acciones clásicas del péptido como vasoconstricción, retención de agua y sodio o proliferación celular, y los AT2 con efectos contrarios. Los AT1 se expresan en numerosos territorios, mientras que los AT2 se encuentran solo en algunos órganos y se activan en condiciones de estrés.

El conocimiento del SRA se inició en 1889 con la descripción por Tirsted¹ de la renina como «una sustancia presora aislada del riñón del conejo», y su esquema básico quedó establecido en 1957 cuando el grupo de Skeggs² describió el angiotensinógeno como sustrato de la renina, tras haber descrito previamente la enzima conversiva de angiotensina (ECA), encargada de convertir la angiotensina I (AI) en All. El descubrimiento de los receptores específicos³ y sobre todo, la introducción en terapéutica de los inhibidores de la ECA (IECA) y de los antagonistas de los receptores AT1 (ARAII) abrieron nuevos caminos terapéuticos y facilitaron la comprensión del SRA. A lo largo de las últimas décadas se han ido describiendo nuevos componentes del sistema sobre cuya función, en ocasiones, falta información. La aparición de un nuevo grupo de fármacos, los inhibidores directos de la renina⁴ (IDR), ha contribuido también a incrementar el interés por el SRA. En este trabajo revisaremos algunos de los aspectos más recientes relacionados con la función del SRA y sus posibles implicaciones en la génesis y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular.

La evolución de un sistema simple a uno complejo

Como se ha comentado el esquema básico del SRA quedó establecido hace más de 50 años². Su activación se inicia con la liberación desde el riñón de la renina sintetizada en el aparato yuxtaglomerular. Esta enzima actúa sobre el angiotensinógeno, una globulina de origen hepático, constituida por 14 aminoácidos y la transforma en un decápепtido, AI, que se convierte en el octapéptido All por acción de la ECA, que es también la responsable de la degradación de la bradicinina, un potente vasodilatador (fig. 1). Cuando en la década de los 70 se introdujo en terapéutica el captopril, primer IECA, se conocía la importancia del SRA en el control de la presión arterial pero faltaba mucho por saber sobre su importancia en la enfermedad cardiovascular. Una intensa investigación básica y clínica ha permitido el descubrimiento de nuevos componentes y mejorar el conocimiento de los procesos fisiopatológicos que se relacionan con el SRA⁵. No obstante, desde el punto de vista terapéutico el desarrollo ha sido mucho más lento.

El sistema se ha ido haciendo más complejo (fig. 2) y se han descrito nuevos componentes⁶. La Angiotensina III (AlII), es un heptapéptido que contiene los 7 últimos aminoácidos de la All, por lo que se le conoce también como Angiotensina 2–8, que se produce por acción de la aminopeptidasa A sobre la All. La Angiotensina IV (AIV) o Angiotensina 3–8, procede de la AlII por acción de la aminopeptidasa N. Ambas son activas y la AlII puede actuar, igual que la All, sobre los receptores AT1 y AT2, mientras que la AIV tendría como diana una aminopeptidasa regulada por insulina (AMPRI, en inglés IRAP). La Angiotensina 1–7 (A1-7) es un heptapéptido con efecto vasodilatador y antiproliferativo, que se produce a partir de la AI por acción de una endopeptidasa o desde la All por acción de la ECA 2, enzima que puede también producir Angiotensina 1–9 (A1-9) a partir de la AI. Este nonapéptido puede, a su vez, generar A1-7 por acción conjunta de una endopeptidasa y de la ECA. Se ha descrito que la A1-7 tendría su propio receptor en un Oncogen Mas. Además de estos nuevos péptidos no debe olvidarse la posibilidad de síntesis de All por vías no relacionadas con la ECA, en especial gracias a la quimasa, una enzima con escaso papel en condiciones fisiológicas, pero que se sobreexpresa en pacientes con enfermedad coronaria o renal y en diabéticos⁷.

Sistemas renina angiotensina locales e intracelulares

Aunque el origen de la renina es siempre renal, su precursor, la prorrenina, se puede sintetizar además de en el riñón, en el hígado, la suprarrenal, la aorta, el corazón o los testículos. El angiotensinógeno también puede producirse

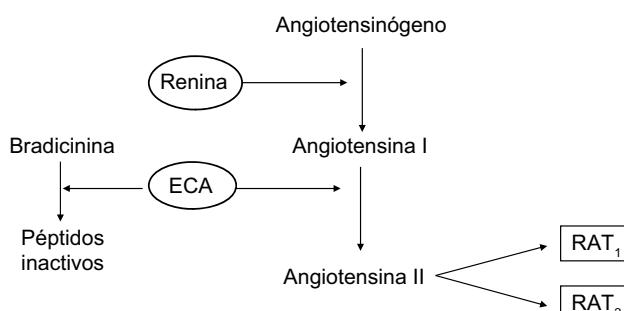


Figura 1 Esquema clásico del sistema renina angiotensina ECA: enzima conversiva de angiotensina II; RAT1 y RAT2: receptores de la angiotensina II.

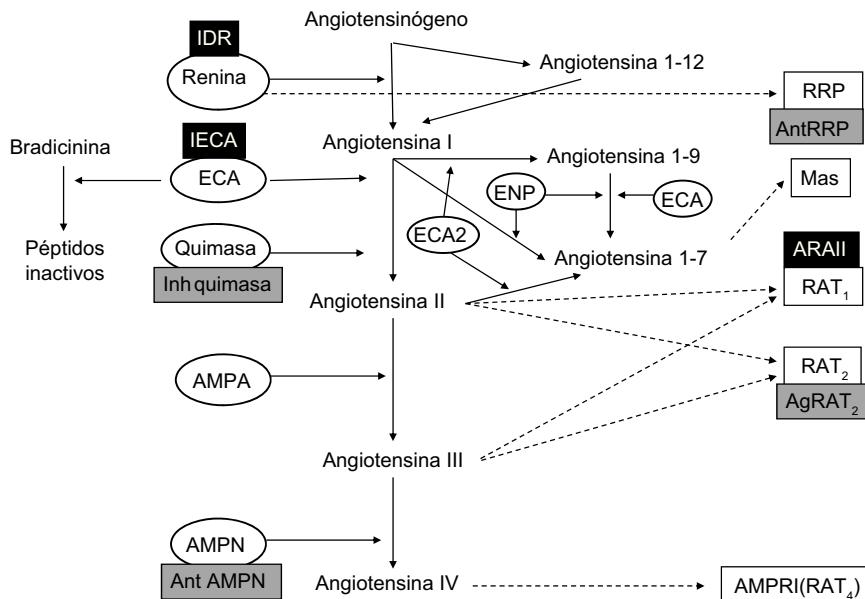


Figura 2 Esquema actual del sistema renina angiotensina incluyendo los nuevos componentes y las posibilidades de actuación farmacológica. Ag RAT2: agonista del receptor AT2; AMPA y AMPN: aminopeptidasa A y N; AMPRI: aminopeptidasa regulada por insulina; Ant AMPN: equal;antagonista de Aminopeptidasa N; Ant RRP: antagonista del receptor de renina/prorrenina; ARAII: antagonista del receptor AT1; ECA: enzima conversiva de Angiotensina; ENP: endopeptidasa; Mas: Oncogén Mas; IECA: inhibidor de la enzima conversiva de angiotensina; IDR: inhibidor directo de la renina; Inh quimasa: inhibidores de la quimasa. RAT1 y RAT2: receptores de la angiotensina II; RAT4: receptor de la angiotensina IV; RRP: receptor de renina/prorrenina. (Con fondo negro posibilidades terapéuticas actuales, con fondo gris posibilidades futuras).

en tejidos diferentes del hígado. La evidencia de que los componentes fundamentales del SRA se encuentran en diversos territorios en los que se puede sintetizar All, demuestra la existencia de SRA locales. Se han localizado en el corazón, los vasos, el riñón, la suprarrenal, el páncreas, el SNC, el sistema reproductor, el tejido linfático y el tejido adiposo. Los sistemas locales parecen regulados de forma independiente del circulante aunque pueden interactuar con él y están implicados en procesos como el crecimiento celular, la formación de matriz extracelular, la proliferación vascular, la función endotelial y la apoptosis. Por tanto, pueden jugar un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular y probablemente en el mecanismo de acción de los fármacos inhibidores del sistema⁸.

Recientemente, se ha probado la existencia de un SRA completo y funcional en el interior de algunas células (miocitos, fibroblastos y células de músculo liso vascular) al que se ha llamado SRA intracírino o intracelular. En la síntesis de AI en estos sistemas intracelulares podría participar la catepsina y el paso de AI a All podría estar, en ocasiones, mediado por la quimasa. Su papel fisiológico es poco conocido, pero puede ser importante a la hora de comprender la enfermedad cardiovascular y plantear nuevas estrategias terapéuticas⁹. Se ha descrito que en los fibroblastos cardiacos, el SRA intracelular se activa por concentraciones elevadas de glucosa y participa en la formación de matriz extracelular¹⁰. Este hallazgo puede ser relevante para comprender y tratar la insuficiencia cardiaca ya que existe una relación directa entre esta y la proliferación de fibroblastos con formación de matriz extracelular. En ratas diabéticas el sistema intracelular participa en la apoptosis, el

estrés oxidativo y la fibrosis cardiaca. En este modelo los IECA y los ARAII son menos efectivos que los IDR¹⁰.

Activación de la renina y receptores renina/prorrenina

La renina es secretada por las células del aparato yuxtaglomerular renal donde se sintetiza como una preproenzima que después se convierte en prorrenina, forma madura pero inactiva de la enzima. La renina está formada por 2 lóbulos homólogos que contienen una hendidura con 2 residuos aspárticos, en la que se encuentra la parte activa capaz de transformar el angiotensinógeno en AI. La prorrenina contiene un propéptido (fracción de 43 aminoácidos en la región amino-terminal) que puede ocultar la parte activa de la enzima e impedir el acceso del angiotensinógeno. La prorrenina puede activarse y convertirse en renina mediante 2 procesos: proteolítico y no proteolítico¹¹. 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 proconvertasa¹². En otros territorios como el cardiaco y el vascular parece mediada por una serín proteasa¹³. No hay evidencia de que la calicreína participe en el proceso in vivo, aunque los pacientes con déficit de calicreína suelen tener niveles bajos de renina. La activación no proteolítica es un proceso reversible con 2 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 activa¹⁴. La activación no proteolítica se produce por cambios en el medio como pH bajo o baja temperatura. En el plasma existe equilibrio entre la forma activa (abierta) y la inactiva (cerrada) de la prorrenina, aunque en condiciones fisiológicas solo una pequeña parte (2%) está en forma activa. La exposición a inhibidores de la renina puede alterar el equilibrio ya que estos tienen mucha afinidad por el sitio activo¹¹. Los niveles de renina y prorrenina están relacionados pero no siempre se modifican en paralelo. El estímulo agudo de la producción de renina puede no modificar el nivel de prorrenina, mientras que el crónico incrementa los niveles de ambas y la ratio prorrenina/renina plasmática.

Se ha descrito la existencia de receptores específicos de la renina en las células mesangiales y subendoteliales de las arterias coronarias y renales¹⁵. La prorrenina también tiene afinidad por este receptor. La unión de renina y prorrenina se caracteriza por un aumento de la actividad catalítica de la renina con apertura de su sitio activo previamente oculto por el prosegmento, además se producen señales intracelulares independientes de la All, como la activación de proteincinásas activadas por mitógenos (MAPK, TGF-beta1) que están implicadas en procesos de hipertrofia y proliferación celular y aumento de la síntesis del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) capaz de inducir lesión vascular. Las consecuencias del estímulo del receptor no están establecidas en humanos pero este podría estar relacionado con el incremento de la presión arterial, la fibrosis cardíaca asociada a la hipertensión y con la nefropatía diabética¹⁶. Para conocer con exactitud el papel del receptor en la enfermedad humana sería necesario disponer de fármacos capaces de bloquearlo específicamente. En cuanto a las consecuencias que puede tener la inhibición de la renina sobre el receptor, sabemos que los IDR no modifican las señales no angiotensina dependientes generadas por el estímulo de receptores, aunque pueden regular estos a la baja¹⁷.

Las nuevas angiotensinas

Como hemos comentado anteriormente además de la Al y la All se han descrito otros 5 péptidos componentes del sistema.

La Angiotensina III (AlIII) o angiotensina 2–8, fue descrita en los años 70, sus efectos son similares a los de la All, aunque es menos potente y tiene vida media más corta. Estimula receptores AT1 y AT2. No está claro su papel fisiológico pero puede ser más importante que la All para la liberación de vasopresina, acción que estaría mediada por receptores AT1¹⁸. Se ha descrito¹⁹ que en ratas la AlIII, a diferencia de la All, puede producir incremento de la natriuresis a través del estímulo de receptores AT2, efecto que es mayor cuando se bloquea la aminopeptidasa N encargada de la conversión en AIV²⁰. No hay datos sobre el particular en humanos.

La angiotensina IV o angiotensina 3–8 procede de la AlIII o de la All, puede producir vasodilatación renal y liberación de mediadores e intervenir en procesos cognitivos, como la memoria, a través de diferentes vías relacionadas con péptidos de acción central⁶. Participa en la regulación del crecimiento de los fibroblastos cardiacos, las células

endoteliales y las del músculo liso vascular. Estos efectos ligados a la liberación de mediadores inflamatorios como el PAI-1, IL-6 y TNF-alfa, permiten sospechar su participación en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular²¹. En el riñón aumenta el flujo renal cortical sin modificar la presión arterial y disminuye el transporte de sodio en el túbulos proximal⁶. Sus acciones se producen a través de un receptor específico (AMPRI) al que también se ha llamado receptor AT4²², pero también podría estimular el receptor AT1²³.

La Angiotensina 1–7 cuyo origen puede ser la Al o la All tiene efectos contrarios a los de All. Se ha propuesto la existencia de una interacción entre la A1-7 y el sistema bradicinina-NO, dado que el heptapéptido potencia los efectos de la bradicinina y puede incrementar la liberación de NO en la pared vascular. La A1-7 tendría también un papel inhibidor de la síntesis de proteínas en los cardiomocitos. El receptor para A1-7 es un Oncogen Mas²⁴, datos recientes demuestran que está ligado a una proteína G y activa la NO-sintetasa lo que aumenta la producción de NO²⁵. Los pacientes tratados con IECA o ARA II presentan niveles urinarios elevados de A1-7 lo que ha llevado a pensar que puede jugar algún papel en su efecto antihipertensivo, por el contrario los niveles están disminuidos en hipertensos no tratados²⁶.

La Angiotensina 1–9 es generada a partir de la Al por acción de la ECA2, enzima que también participa en la síntesis de A1-7. Se desconoce el papel de este nonapéptido, pero cada vez hay más datos a favor de que la ECA2 pueda ser un importante regulador del SRA al ser capaz de degradar la All y modular sus efectos presores. Su expresión aumenta en las células cardíacas después de un infarto, además existen concentraciones elevadas en el riñón y se ha postulado su papel renoprotector^{27,28}. Las concentraciones de A1-9 en corazón y riñón se incrementan como consecuencia del tratamiento con IECA, fármacos que no inhiben la actividad enzimática de la ECA2²⁹.

El último componente del SRA descrito es la Angiotensina 1–12 (A1-12), procedente también del angiotensinógeno pero con 2 aminoácidos más que la Al, de momento solo se ha demostrado su existencia en diferentes órganos y tejidos de la rata, con concentraciones elevadas en corazón y riñón que sin embargo son muy bajas en la pared vascular. Contrae las arterias aisladas de rata e «in vivo» tiene efectos presores que no se producen si el animal es pretratado con IECA o ARA II, lo que sugiere que este nuevo componente del SRA puede ser un precursor de la Al y que sus efectos estarían mediados por conversión a All³⁰. No hay información sobre las enzimas que pueden participar en la síntesis de A1-12 ni en su conversión en Al y All.

Posibilidades farmacológicas de inhibir el sistema renina angiotensina

Desde la introducción en terapéutica de los IECA a finales de la década de los 80 y de los ARAII 10 años después, numerosos ensayos clínicos han demostrado que el bloqueo farmacológico del SRA es efectivo para la prevención y el tratamiento de la hipertensión, la enfermedad coronaria, el ictus, la insuficiencia cardíaca o la nefropatía diabética. Los efectos de ambos grupos parecen directamente relacionados con su capacidad antihipertensiva, aunque se ha postulado que en el efecto de

los IECA en la enfermedad coronaria puede haber componentes no dependientes de la bajada de presión^{31,32}.

Recientemente se ha introducido en terapéutica un nuevo grupo, el de los IDR, cuyo primer representante es el aliskiren. Su mecanismo de acción consiste en ocupar el sitio activo de la renina lo que impide que lo haga el angiotensinógeno y por tanto que se forme la AII³³. Ensayos clínicos en pacientes hipertensos han demostrado que la eficacia de aliskiren en monoterapia es comparable a la de los otros grupos de antihipertensivos, con un perfil de seguridad semejante al del placebo. Los efectos de aliskiren sobre las lesiones de órganos diana están siendo evaluados a través de un extenso programa de ensayos clínicos. Los primeros resultados publicados sugieren que tiene efectos positivos sobre marcadores de enfermedad cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertrofia ventricular y efecto renoprotector en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía^{4,34}.

La inhibición del SRA hace que se activen mecanismos compensatorios que producen un incremento de la renina circulante y de la capacidad de esta para generar AII. El aumento de AII podría dar lugar a un incremento de la síntesis de AII-7, cuyo efecto vasodilatador explicaría que se mantenga el efecto antihipertensivo de IECA y ARAII a pesar de que las concentraciones circulantes de los distintos componentes del SRA sean normales²⁴. En el caso de los IECA, el sistema responde también con la síntesis de AII por otras vías, como la quimasa, lo que se conoce como «fenómeno de escape de angiotensina». Cuando se administran IDR, al actuar sobre el paso limitante de la síntesis, disminuye la formación de AII y de AII sin afectar a las cininas ni producir fenómeno de escape de AII. Aunque con los IDR también se produce un incremento de la secreción de renina, esta al estar bloqueada es inactiva lo que da lugar a que los valores de AII y AII circulantes sean muy inferiores a los observados con el uso de IECA y ARAII³⁵.

A la vista de los nuevos conocimientos sobre el sistema se pueden plantear nuevas posibilidades terapéuticas. Los inhibidores de la quimasa podrían ser útiles en la prevención de lesiones vasculares relacionadas con la activación del SRA; experimentos realizados en perros demuestran que este tipo de fármacos previenen lesiones de la pared vascular en las que los IECA no son efectivos³⁶. La quimasa puede activar metalproteasas implicadas en la formación de aneurismas abdominales de aorta porque alteran el balance entre la formación y la destrucción de fibras elásticas de la capa media. El uso de un inhibidor de la quimasa, el NK3201, previene la formación de aneurismas inducidos por la AII en el ratón³⁷. No obstante, no se puede descartar que las acciones de los inhibidores de la quimasa estén mediadas por otras vías y no sean una consecuencia directa de la inhibición de la enzima. No existen datos de los efectos de este tipo de fármacos en humanos³⁸.

Fármacos capaces de antagonizar la aminopeptidasa N y por tanto de impedir la transformación de AIII en AIV, tendrían interés para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la retención hidroelectrolítica como la insuficiencia cardíaca. La razón es que la AIII favorece la natriuresis mientras que la AIV la disminuye. Este efecto se ha demostrado en ratas, pero no existen estudios en humanos³⁹. También se ha propuesto que estos inhibidores podrían ser útiles como antihipertensivos⁴⁰.

Otra posible diana terapéutica serían los receptores AT2. Su estímulo por AII, y probablemente por AIII, favorece la síntesis de NO y produce vasodilatación y efecto anti-proliferativo. Además, se les ha atribuido papel neurotrófico⁴¹, incluso se ha explicado por esta vía el posible efecto de los ARAII en el ictus. Los agonistas específicos podrían ser útiles para el tratamiento de la enfermedad cardio y cerebrovascular. De momento no disponemos de ellos.

Fármacos antagonistas del receptor renina/prorrenina podrían evitar los efectos de la renina no mediados por la síntesis de AII, en particular la activación de mitógenos como MAPK o TGF-beta1, hay algunos resultados prometedores en animales diabéticos¹⁷.

Consecuencias del bloqueo del sistema renina angiotensina

La inhibición del SRA disminuye los efectos de la AII, reduce la presión arterial y la liberación de aldosterona y como consecuencia se produce un incremento compensatorio de la secreción de renina para activar de nuevo el sistema. La actividad de la renina plasmática (ARP) que es la capacidad de la renina circulante para transformar el angiotensinógeno en angiotensina I es el mejor marcador del grado de estímulo del SRA. La ARP está aumentada en pacientes tratados con IECA o ARAII. Sin embargo, los IDR al bloquear la acción catalítica de la renina liberada por el mecanismo de retroalimentación, disminuyen la ARP⁴² aunque la concentración de renina en plasma esté elevada.

En pacientes hipertensos tratados, se ha relacionado la ARP elevada con una mayor incidencia de infarto agudo de miocardio⁴³ y en hipertensos no tratados, con incremento de la excreción urinaria de albúmina⁴⁴. La ARP elevada también se ha relacionado con una mayor mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca aunque reciban el tratamiento óptimo que incluye betabloqueantes e inhibidores del SRA⁴⁵. El incremento de ARP ya fue descrito en los primeros estudios con captopril y podría explicar que el tratamiento con IECA o ARA II produzca una reducción inferior a la esperada de los eventos cardiovasculares relacionados con el sistema⁴⁶.

El hecho de que los IDR disminuyan la ARP a diferencia de los otros inhibidores del SRA, podría justificar una mayor eficacia en la reducción del riesgo cardiovascular, aunque ello tendrá que ser demostrado por el resultado de ensayos clínicos adecuadamente diseñados.

Genética del sistema renina angiotensina

Se han descrito mutaciones y polimorfismos en los genes de los distintos componentes del SRA y se piensa que puedan estar asociados con el desarrollo de hipertensión y de enfermedad cardiovascular. En concreto, se ha intentado relacionar los polimorfismos del gen del angiotensinógeno con la respuesta a los diferentes tipos de antihipertensivos, pero los resultados son contradictorios. En cuanto a los polimorfismos de los genes de los receptores AT1 y AT2, un estudio con más de 2.000 pacientes, ha descrito un incremento del riesgo cardiovascular, independiente de los niveles de presión, en pacientes con genotipo AT1R1166CC del receptor AT1, junto con incremento de riesgo, pero

ligado a los valores de presión arterial sistólica, para el alelo AT2R1675A del gen del receptor AT2⁴⁷. Habrá que esperar nuevos estudios para conocer con exactitud la importancia real de estos hallazgos.

Vacunas contra la hipertensión arterial

Una estrategia para tratar la hipertensión podría ser la utilización de vacunas que generando anticuerpos frente a sustancias vasoactivas disminuyeran las cifras tensionales. En 2008 se ha publicado el primer ensayo clínico con una vacuna que produce anticuerpos frente a la AI y reduce de forma sostenida los valores de presión arterial.

Los intentos de conseguir inmunizar frente a los componentes del SRA se iniciaron hace más de 50 años buscando sustancias que produjeran anticuerpos antirenina, ello se logró pero los animales tratados desarrollaban enfermedad renal autoinmune por lo que las investigaciones se orientaron hacia la inmunización frente a AI y AII. La AI parecía una diana adecuada y se consiguieron sustancias que generan anticuerpos anti-AI pero que no disminuyen la presión arterial, probablemente porque no llegan al líquido intersticial, donde deberían ejercer su acción. No obstante hay en marcha un ensayo en humanos con un fármaco de este tipo, el PMD3117⁴⁸.

Los resultados más esperanzadores se han conseguido con el compuesto CYT006-AnGQb que ha sido investigado en 72 pacientes en un ensayo clínico doble ciego frente a placebo en el que se administraron 2 dosis diferentes de la vacuna a lo largo de 16 semanas⁴⁹. La dosis más elevada de CYT006-AnGQb produjo una reducción de la presión arterial sistólica de 9 mm de Hg y de 4 mm para la diastólica, alcanzándose reducciones aún mayores en las primeras horas de la mañana. Los anticuerpos generados tienen una vida media de 17 semanas, muy superior a la de cualquier fármaco antihipertensivo. La vacuna fue bien tolerada.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Tigerstedt R, Bergman PG. Niere und Kreislauf. Scand Arch Physiol. 1898;8:223-71.
- Skeggs LT, 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.
- Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, Herblin WF, Benfield P, Carini DJ, et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. Pharmacol Rev. 1993;45:205-51.
- Morales-Olivas FJ, Estañ L. Aliskiren: el primer inhibidor directo de la renina introducido en terapéutica. Rev Esp Cardiol Supl. 2009;9:41-8A.
- Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BMW. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. Lancet. 2007;369:1208-19.
- Ribeiro-Oliveira A, Nogueira AI, Pereira RM, Boas WW, Dos Santos RA, Simões e Silva AC. The renin-angiotensin system and diabetes: an update. Vasc Health Risk Manag. 2008;4:787-803.
- Kramkowski K, Mogielnicki A, Buczko W. The physiological significance of the alternative pathways of angiotensin II production. J Physiol Pharmacol. 2006;57:529-39.
- Paul M, Mehr AP, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. Physiol Rev. 2006;86:747-803.
- Kumar R, Singh VP, Baker KM. The intracellular renin-angiotensin system: a new paradigm. Trends Endocrinol Metab. 2007;18:208-14.
- Singh VP, Le B, Khode R, Baker KM, Kumar R. Intracellular angiotensin II production in diabetic rats is correlated with cardiomyocyte apoptosis, oxidative stress, and cardiac fibrosis. Diabetes. 2008;57:3297-306.
- Danser AH, Deinum J. Renin, Prorenin and the putative (pro)renin receptor. Hypertension. 2005;46:1069-76.
- Neves FA, Duncan KG, Baxter JD. Cathepsin B is a prorenin processing of human prorenin enzyme. Hypertension. 1996;27:514-7.
- Saris JJ, Derkx FH, De Bruin RJA, Dekkers DHW, Lamers JMJ, 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.
- Tamargo J, Gómez R, Amorós I, Barana A, Caballero R, Delpón E. Fisiopatología de la prorrenina y la renina. Cincuenta años en busca de los inhibidores directos de la renina. Sus ventajas y sus limitaciones. Rev Esp Cardiol Supl. 2009;9:24-40A.
- Nguyen G, Delarue F, Burckle C, Bouzir 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.
- Nguyen G, Contrepas A. The (pro)renin receptors. J Mol Med. 2008;86:643-6.
- Danser AHJ. (Pro)renin receptors: are they biologically relevant? Curr Opin Nephrol Hypertens. 2009;18:74-8.
- Zini S, Fournie-Zaluski MC, Chauvel E, Roques BP, Corvol P, Llorens-Cortes C. Identification of metabolic pathways of brain angiotensin II and III using specific aminopeptidase inhibitors: predominant role of angiotensin III in the control of vasopressin release. Proc Natl Acad Sci USA. 1996;93:11968-73.
- Padia SH, Howell NL, Siragy HM, Carey RM. Renal angiotensin type 2 receptors mediate natriuresis via angiotensin III in the angiotensin II type 1 receptor blocked rat. Hypertension. 2006;47:537-44.
- Padia SH, Kemp BA, Howell NL, Fournie-Zaluski MC, Roques BP, Carey RM. Conversion of renal angiotensin II to angiotensin III is critical for AT2 receptor-mediated natriuresis in rats. Hypertension. 2008;51:460-5.
- Ruiz-Ortega M, Esteban V, Egido J. The regulation of the inflammatory response through nuclear factor-kappab pathway by angiotensin IV extends the role of the renin angiotensin system in cardiovascular diseases. Trends Cardiovasc Med. 2007;17:19-25.
- Albiston AL, McDowall SG, Matsacos D, Sim P, Clune E, Mustafa T, et al. Evidence that the angiotensin IV (AT(4)) receptor is the enzyme insulinregulated aminopeptidase. J Biol Chem. 2001;276:48623-6.
- Li XC, Campbell DJ, Ohishi M, Yuan S, Zhuo JL. AT1 receptor-activated signaling mediates angiotensin IV-induced renal cortical vasoconstriction in rats. Am J Physiol. 2006;290:F1024-33.
- Ferrario CM. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7): an evolving story in cardiovascular regulation. Hypertension. 2006;47:515-21.
- Sampaio WO, Souza dos Santos RA, Faria-Silva R, da Mata Machado LT, Schiffrian EL, Touyz RM. Angiotensin-(1-7) through receptor Mas mediates endothelial nitric oxide synthase activation via Akt-dependent pathways. Hypertension. 2007;49:185-92.

26. Varagic J, Trask AJ, Jessup JA, Chappell MC, Ferrario CM. New angiotensins. *J Mol Med.* 2008;86:663–71.
27. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga SE, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature.* 2002;417:822–8.
28. Danilczyk U, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme II in the heart and the kidney. *Circ Res.* 2006;98:463–71.
29. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation.* 2005;111:2605–10.
30. Nagata S, Kato J, Sasaki K, Minamino N, Eto T, Kitamura K. Isolation and identification of proangiotensin-12, a possible component of the renin–angiotensin system. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;350:1026–31.
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.
32. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2005;366:2026–33.
33. Müller DN, Derer W, Dechend R. Aliskiren-mode of action and preclinical data. *J Mol Med.* 2008;86:659–62.
34. 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.
35. Azizi M. Direct renin inhibition: clinical pharmacology. *J Mol Med.* 2008;86:647–54.
36. Miyazaki M, Takai S, Jin D, Muramatsu M. Pathological roles of angiotensin II produced by mast cell chymase and the effects of chymase inhibition in animal models. *Pharmacol Ther.* 2006;112:668–76.
37. Inoue N, Muramatsu M, Jin D, Takai S, Hayashi T, Katayama H, et al. Effects of chymase inhibitor on angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm development in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2009;204:359–64.
38. Fyrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med.* 2008;264:224–36.
39. Padia SH, Kemp BA, Howell NL, Siragy HM, Fournie-Zaluski MC, Roques BP, et al. Intrarenal aminopeptidase N inhibition augments natriuretic responses to angiotensin III in angiotensin type 1 receptor blocked rats. *Hypertension.* 2007;49:625–30.
40. Danziger RS. Aminopeptidase N in arterial hypertension. *Heart Fail Rev.* 2008;13:293–8.
41. Mogi M, Li JM, Iwanami J, Min LJ, Tsukuda K, Iwai M, et al. Angiotensin II type-2 receptor stimulation prevents neural damage by transcriptional activation of methyl methanesulfonate sensitive 2. *Hypertension.* 2006;48:141–8.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Jones A, Dhamrait SS, Payne JR, Hawe E, Li P, Toor IS, et al. Genetic variants of angiotensin II receptors and cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension.* 2003;42:500–6.
48. Pandey R, Quan WY, Hong F, Jie SL. Vaccine for hypertension: modulating the renin-angiotensin system. *Int J Cardiol.* 2009;134:160–8.
49. Tissot AC, Maurer P, Nussberger J, Sabat R, Pfister T, Ignatenko S. Effect of immunizations against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomized, placebo controlled phase IIa study. *Lancet.* 2008;371:821–7.