



Alternativas para el Manejo de las Enfermedades Cardiovasculares más frecuentes.

Nuevas Perspectivas en los ARA II: Efectos Pleiotrópicos

Dr. César Rodríguez Gilabert / Marzo 2016

Para entender cómo actúan estos medicamentos y los efectos moleculares que pueden tener repercusión en diferentes órganos, es necesario recordar lo que es actualmente el sistema renina angiotensina. Este es el esquema clásico que se usa desde hace muchos años, en donde el angiotensinógeno es una cadena de péptidos que tiene 14 aminoácidos y es cortado por una enzima, la renina que disminuye la cantidad de aminoácidos a 10 y se le denomina angiotensina I, que a su vez esta es cortada por otra enzima llamada enzima convertidora de angiotensina para convertirse en angiotensina II, que es más corta y tiene 8 aminoácidos, esta angiotensina es la que actúa sobre 2 receptores el AT1 que es responsable de vasoconstricción y estrés oxidativo, que son los que pueden ser negativos para las enfermedades cardiovasculares y el receptor de angiotensina II (AT2) que generalmente lleva a cabo las acciones contrarias. Los medicamentos que tenemos para bloquear el sistema son el inhibidor de renina que impide la producción de angiotensina I y por lo tanto de las demás enzimas, la enzima convertidora de angiotensina que inhibe producción de angiotensina II y el bloqueador de receptor AT2 de angiotensina, que inhibe específicamente los efectos del receptor AT1 y de cierta forma sobreexpresa la acción de angiotensina que no se puede unir al receptor AT1 sobre el receptor AT2.

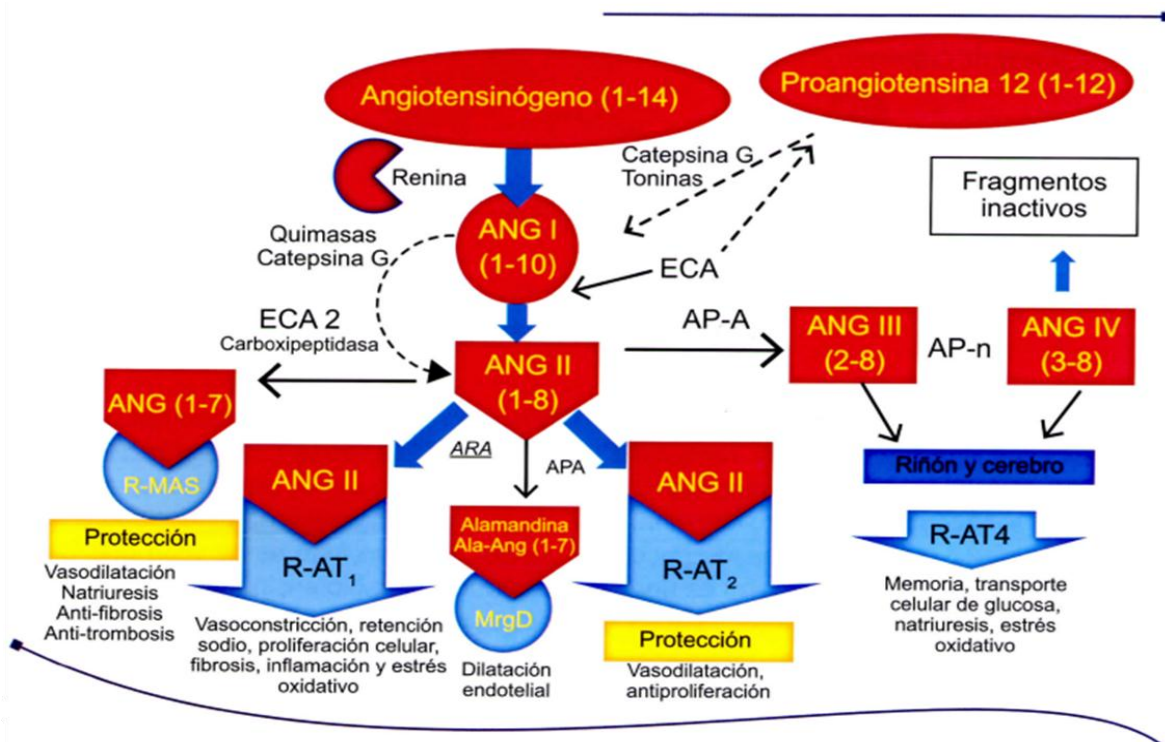
Informaciones más recientes nos dicen que el sistema no es así, ahora sabemos que la angiotensina puede producir otro tipo de angiotensina: la proangiotensina, que es la 1-12 y se produce a nivel tisular principalmente a nivel del intestino, ésta al ser reducida produce angiotensina I independientemente de la renina. Por otro lado se ha visto que la enzima convertidora de angiotensina también puede convertir la proangiotensina en angiotensina I.

Para que la angiotensina I se convierta en angiotensina II no necesariamente depende de la enzima convertidora de angiotensina, si no que puede hacerlo por medio de otras enzimas. Se ha encontrado otra enzima que se llama convertidora de angiotensina II, que hace que tanto la angiotensina I como la angiotensina II puedan producir otra angiotensina llamada angiotensina 1-7, esta tiene un receptor R-MAS que tiene efectos de protección y contrarresta los efectos del receptor AT1. Tenemos información de que a través de aminopeptidasa la angiotensina II puede producir otros metabolitos: angiotensina II (2-8) y angiotensina IV (3-8), se ha visto mayor acción de estos metabolitos en riñón y en cerebro, que es en donde

está su receptor de angiotensina (AT4) y que está relacionado con la memoria, transporte celular de glucosa, natriuresis y estrés oxidativo.

En los últimos dos años se sabe que la angiotensina II y III pueden formar otra angiotensina que es Alamandina (Ala 1 - Ag (1 -7)) que tiene su propio receptor MrgD y que está involucrada en la dilatación endotelial.

Cuando probamos un medicamento en el sistema no sabemos que tantas modificaciones van a hacer, se ha visto que es bueno que tengan angiotensina, ya que todos estos metabolitos de angiotensina tienen efectos positivos. Cuando se ocupan más de dos medicamentos para bloquear el sistema, pueden tener más alteraciones que afecten principalmente al riñón.



Existen efectos pleiotrópicos de los ARA II como:

- Efecto anti-escleroso.
- Efecto anti-proliferativo en retinopatía diabética
- Incidencia de eventos vasculares cerebrales y demencia.
- Otros: insuficiencia aórtica crónica, cardiomiopatía hipertrófica.

Algunos de estos efectos son tan claros, que están considerados en las guías como:

- Remodelación cardíaca y disfunción ventricular izquierda.
- Reducción de albuminuria y protección renal.
- Reducción en resistencia a la insulina y nuevos casos de diabetes.
- Efecto anti-aritmico en prevención de fibrilación auricular.