



# UNIVERSIDAD MICHOCANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUÍMICO  
FARMACOBIOLOGÍA

**SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA: PERSPECTIVAS  
TERAPÉUTICAS ANTIHIPERTENSIVAS**

**TESINA**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**QUÍMICA FARMACOBIOLOGA**

PRESENTA:  
**PAULINA GARCÍA MORENO**

ASESOR:  
MAESTRA EN FARMACOLOGÍA BÁSICA BLANCA NATERAS MARÍN

Morelia, Michoacán, octubre 2013



## RESUMEN

Palabras clave: SRAA, angiotensinógeno, antihipertensivos.

Actualmente se reconoce a la hipertensión arterial sistémica como la enfermedad cardiovascular más importante, que causa pocos síntomas hasta alcanzar una etapa avanzada debido a su prolongado tiempo de evolución, ataca con mayor frecuencia adultos y ancianos generando las mayores tasas de morbilidad y mortalidad en el país por causa cardiovascular.

Este proyecto de investigación se enfocó en una ruta en particular, la del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que al ser una cascada proteolítica ofrece diversos sitios blanco los cuales pueden ser atacados terapéuticamente y así conseguir un mejor efecto.

Se escogieron tres fármacos como prototipo de cada una de las familias como lo son el aliskirén, el captoprilo y el losartán, de los cuales se resaltan sus ventajas y desventajas como fármacos prototipo, su eficacia antihipertensiva, propiedades y demás información que va enfocada hacia el personal del área de la salud para que de ésta manera puede elegir y/o prescribir el fármaco más adecuado según sus necesidades.

## ABSTRACT

Keywords: RAAS, angiotensinogen, antihypertensive.

Now recognized to hypertension as the most important cardiovascular disease , which causes few symptoms until it reaches an advanced stage due to its prolonged development time, more frequently attacked elderly adults and generating the highest rates of morbidity and mortality in the country from cardiovascular causes .

This research project focused on a particular route , the renin- angiotensin -aldosterone system, that being a proteolytic cascade offers various target sites which can be attacked therapeutically and thus get a better effect.

Three drugs were chosen as the prototype of each of the families as they are the aliskiren, captopril and losartan , which highlights its advantages and disadvantages as prototype drugs , antihypertensive efficacy , properties and other information that is geared towards the Personal health area so this way you can choose and / or prescribe the drug most appropriate for your needs.

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Farmacología, del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de nuestra magna casa de estudios, la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, bajo la dirección de la Maestra en Farmacología Básica Blanca Nateras Marín.

## **AGRADECIMIENTOS**

**A MIS PADRES Y HERMANOS, POR TRANSMITIRME SUS CONOCIMIENTOS CON AMOR DENTRO DE UN HOGAR.**

**A MI ABUELITA, A MIS TÍAS, PRIMOS Y EN GENERAL A TODA MI FAMILIA POR EL CARIÑO Y APOYO INCONDICIONAL QUE HE RECIBIDO TODA MI VIDA.**

**A BRIS, JAIME, FIDEL, BELEN Y GALI QUE DE CERCA O DE LEJOS SIEMPRE ME DAN SU CARIÑO Y CONSEJOS EN EL MOMENTO EXACTO, A TODOS Y A CADA UNO DE USTEDES POR SER PARTE DE MI VIDA, POR APOYARME, ALENTARME Y ESCUCHARME SIEMPRE QUE LO HE REQUERIDO, LOS AMO AMIGOS.**

**AL INGENIERO HORACIO NATERAS MARÍN POR SER ESA PERSONA EXCEPCIONAL QUE ESTIMO Y ADMIRO MUCHO, AL IGUAL QUE A SU APRECIABLE FAMILIA, POR TODO EL CARIÑO Y APOYO QUE HE RECIBIDO DE TODOS USTEDES.**

**A MIS SINODALES POR TOMARSE EL TIEMPO Y COMPARTIR CONMIGO PARTE DE SU BASTA EXPERIENCIA Y CONOCIMIENTOS Y ASÍ MISMO CONTRIBUIR A LA REALIZACIÓN DE ÉSTE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN, CON CARIÑO Y ADMIRACIÓN LES DOY LAS GRACIAS.**

**A LA MAESTRA BLANCA NATERAS MARÍN POR DIRIGIRME EN ÉSTE CAMINO, POR SU PACIENCIA Y EMPEÑO QUE CONTRIBUYERON A LA REALIZACIÓN DE ESTA META.**

**A DIOS POR DARME LA DICHA DE LLEGAR HASTA ÉSTE PUNTO DE MI VIDA, LLENA DE BENDICIONES.**

**COMO PERSONA Y AHORA COMO PROFESIONISTA LES AGRADEZCO CON EL CORAZÓN, A TODAS ESAS PERSONAS QUE HAN CREIDO EN MÍ.**

**DEDICATORIA**

**A LA PERSONITA QUE LLENA DE LUZ Y VIDA MI  
EXISTIR...CON TODO MI AMOR...**

**A TI MI PEQUEÑA HIJA,  
MISCHA VALENTINA.**

<b>CONTENIDO</b>	<b>Página</b>
<b>APARTADO I.....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>APARTADO II.....</b>	<b>3</b>
<b>OBJETIVO GENERAL .....</b>	<b>3</b>
<b>OBJETIVOS PARTICULARES .....</b>	<b>4</b>
<b>APARTADO III .....</b>	<b>5</b>
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>5</b>
<b>TIPO DE ESTUDIO .....</b>	<b>6</b>
<b>APARTADO IV.....</b>	<b>7</b>
<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>7</b>
<i>Sistema cardiovascular (SCV).....</i>	<i>7</i>
Corazón .....	7
Arterias .....	8
Arteriolas .....	9
Meta-arteriolas .....	9
Capilares.....	9
Vénulas.....	9
Venas.....	10
Músculo liso vascular.....	10
<b>APARTADO V .....</b>	<b>11</b>
<i>Presión arterial.....</i>	<i>11</i>
<i>Hipertensión arterial sistémica.....</i>	<i>11</i>
Hipertensión arterial primaria .....	12
Hipertensión arterial secundaria.....	12
<b>APARTADO VI.....</b>	<b>14</b>
<i>Sistema renina-angiotensina-aldosterona .....</i>	<i>14</i>
Pro-renina.....	16
Renina .....	16
Enzima convertidora de angiotensina .....	18
Receptor de angiotensina tipo 1 (AT1) .....	20
Receptor de angiotensina tipo 2 (AT2) .....	21

<b>APARTADO VII</b> .....	<b>23</b>
<b><i>Farmacología clínica de compuestos utilizados en la insuficiencia cardiaca</i></b> .....	<b>23</b>
Digitálicos .....	23
Bipiridinas .....	23
Estimulantes de los receptores beta adrenérgicos .....	23
Diuréticos .....	24
Vasodilatadores .....	24
 <b>APARTADO VIII</b> .....	 <b>25</b>
<b><i>Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona</i></b> .....	<b>25</b>
Inhibidores de la renina (IR) .....	25
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) .....	25
Antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAI) .....	27
 <b>APARTADO IX</b> .....	 <b>30</b>
<b><i>Aliskirén</i></b> .....	<b>30</b>
Mecanismo de acción .....	30
Propiedades farmacológicas .....	31
Eficacia antihipertensiva .....	32
Protección cardiovascular .....	36
Descripción .....	38
Sinónimos.....	38
Marcas comerciales .....	38
Mezclas comerciales .....	38
Categorías.....	38
Fórmula química .....	38
Nombre de la IUPAC .....	38
Indicación .....	38
Farmacodinamia .....	39
Mecanismo de acción .....	39
Absorción .....	39
Unión a proteínas .....	39
Metabolismo.....	39
Ruta de eliminación.....	40
Tiempo de vida media .....	40
Toxicidad.....	40
Formas de dosificación .....	40
Costos .....	40
Propiedades .....	40
 <b>APARTADO X</b> .....	 <b>41</b>
<b><i>Captoprilo</i></b> .....	<b>41</b>

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).....	42
Efectos adversos de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.....	44
Descripción .....	45
Sinónimos.....	45
Marcas comerciales .....	45
Mezclas comerciales .....	46
Categorías.....	46
Fórmula química .....	46
Nombre IUPAC.....	46
Indicación.....	46
Farmacodinamia.....	46
Mecanismo de acción.....	47
Absorción .....	48
Unión a proteínas .....	48
Metabolismo.....	48
Ruta de eliminación.....	48
Tiempo de vida media.....	48
Toxicidad.....	48
Formas de dosificación .....	49
Costos.....	49
Propiedades .....	49
<b>APARTADO XI.....</b>	<b>50</b>
<b><i>Losartán</i>.....</b>	<b>50</b>
Mecanismo de acción.....	51
Absorción y eliminación del fármaco .....	51
Efectos adversos.....	51
Descripción .....	52
Sinónimos.....	52
Marcas comerciales .....	52
Mezclas comerciales .....	52
Categorías.....	52
Fórmula química .....	52
Nombre de la IUPAC .....	53
Indicaciones.....	53
Farmacodinamia.....	53
Mecanismo de acción.....	54
Absorción .....	54
Unión a proteínas .....	54
Metabolismo.....	54
Ruta de eliminación.....	55
Tiempo de vida media.....	55
Toxicidad.....	55

Formas de dosificación .....	55
Costos .....	55
Propiedades .....	55
<b>APARTADO XII .....</b>	<b>56</b>
<i>Comparativos entre los fármacos prototipo de cada sitio blanco que presenta el sistema renina-angiotensina-aldosterona.....</i>	<i>56</i>
<b>APARTADO XIII.....</b>	<b>57</b>
<b>CONCLUSIÓN Y PROPUESTAS .....</b>	<b>57</b>
<b>APARTADO XIV.....</b>	<b>58</b>
<b>ABREVIATURAS .....</b>	<b>58</b>
<b>ABREVIATURAS DE FUENTES .....</b>	<b>59</b>
<b>UNIDADES.....</b>	<b>59</b>
<b>ESTUDIOS .....</b>	<b>59</b>
<b>APARTADO XV .....</b>	<b>61</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>61</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Corazón.....	8
Figura 2. Corte transversal de arteria y vena.....	10
Figura 3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	15
Figura 4. Células yuxtaglomerulares y de la macula densa.....	17
Figura 5. Representacion esquemática de la ECA somatica.....	19
Figura 6. Representación esquemática de la ECA testicular.....	19
Figura 7. Representación esquemática de la ECA plasmática.....	20
Figura 8. Sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	22
Figura 9. Estructura química del Aliskirén.....	30
Figura 10. Estructura química del Captoprilo.....	41
Figura 11. Estructura química del Losartán.....	50



## **INTRODUCCIÓN**

En 2008, la Secretaría de Salud dio a conocer las principales causas de mortalidad en México, las cuales fueron diabetes y cardiopatía isquémica; actualmente se reconoce a la hipertensión arterial sistémica (HAS), como la enfermedad cardiovascular más importante, de afección multiorgánica, que se presenta con mayor frecuencia en adultos y ancianos, generando las mayores tasas de morbilidad y mortalidad en el país.

Existen diversos tratamientos, los cuales convergen en tratar la enfermedad, por lo que este proyecto de investigación se enfocó en una ruta en particular. Se escogieron tres fármacos como prototipo de cada familia, como lo son el aliskirén, el captoprilo y el losartán; los cuales tienen acción sobre determinado sitio blanco de la cascada proteolítica que representa el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

La descripción se realizó con el fin de que el personal responsable del área de salud tenga un panorama más amplio y así poder elegir y/o prescribir el fármaco más adecuado según las necesidades del paciente, lo que podría reducir la tasa de morbilidad y mortalidad causada por la enfermedad cardiovascular (CV).

Los temas a tratar en este proyecto de investigación se encuentran por apartados para una ubicación más fácil; separados de la siguiente manera, dentro del apartado número II encontramos los objetivos a cumplir. El marco teórico comprende del apartado número IV al apartado número XII tocando diversos subtemas. El apartado número IV habla de conceptos básicos del sistema cardiovascular, así como las características de cada uno de sus componentes, el apartado V trata de la hipertensión arterial sistémica y su clasificación de acuerdo a la etiología, el apartado VI inicia el tema con una tabla de sucesos que iniciaron alrededor del año de 1733 y desencadenaron los descubrimientos que llevaron al conocimiento de la actualidad y a las técnicas empleadas hoy en día, con dichos antecedentes se describe al sistema renina-angiotensina-aldosterona y cada uno de sus componentes.

El apartado número VII se abordó dando un bosquejo en general de las otras clases de fármacos empleados en la terapéutica antihipertensiva utilizados en la insuficiencia cardíaca. En el apartado VIII se habla de los inhibidores del sistema

renina-angiotensina-aldosterona, los cuales son de suma importancia ya que es el tema de investigación de éste trabajo. Estos apartados son incluidos en este proyecto con el objetivo de que el lector tenga la información completa sin tener que recurrir a otras fuentes.

Por otro lado, el apartado número IX aborda los objetivos particulares, los cuales están establecidos de la siguiente manera, como primer objetivo particular se caracterizó al aliskirén, como fármaco utilizado para inhibir la acción de la enzima renina; como segundo objetivo particular, se trató al captoprilo como fármaco empleado para inhibir la acción de la enzima convertidora de angiotensina; cumpliendo un tercer objetivo particular tenemos al losartán como fármaco antagonista de los receptores AT1; estos fármacos son los prototipo de su familia debido a sus características, propiedades y orígenes según el caso; cumpliendo el cuarto objetivo particular, concluimos este apartado haciendo un comparativo entre las propiedades de los fármacos prototipos señalados anteriormente que intervienen en la terapéutica antihipertensiva.

También se incluye el apartado número XIV, este contiene una lista de abreviaturas citadas dentro del texto y las referencias bibliográficas para que el lector tenga la oportunidad de revisar la fuente original y de esta manera realizar una consulta más exhaustiva.

## APARTADO II

### **OBJETIVO GENERAL**

Describir los fármacos implicados en la terapéutica antihipertensiva a nivel del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

## **OBJETIVOS PARTICULARES**

1. Conocer las características del aliskirén, como fármaco prototipo empleado en la terapéutica antihipertensiva bloqueando la enzima renina.
2. Conocer las características del captoprilo, como fármaco prototipo en la terapéutica antihipertensiva el cual es bloqueador de la enzima convertidora de la angiotensina.
3. Conocer las características del losartán, como fármaco prototipo utilizado en la terapéutica antihipertensiva a nivel del receptor AT1.
4. Realizar una comparación entre los fármacos prototipo que intervienen en la terapéutica antihipertensiva que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

**APARTADO III**

**JUSTIFICACIÓN**

Debido a que la hipertensión arterial es considerada actualmente la enfermedad cardiovascular más importante en el país, abordamos el tema de antihipertensivos, siguiendo en particular la ruta del SRAA, que al ser una cascada proteolítica ofrece diversos sitios blanco, que pueden ser atacados terapéuticamente y de esta manera conseguir el mayor efecto.

## **TIPO DE ESTUDIO**

La construcción metodológica de éste proyecto de investigación se basó en una recopilación documental, no experimental de tipo descriptivo, en el cual se recurrió al empleo de una base de datos sustentada por la biblioteca virtual del National Center for Biotechnology Information (PubMed, PubChem y PubQuim).

## **MARCO TEÓRICO**

### **Sistema cardiovascular (SCV)**

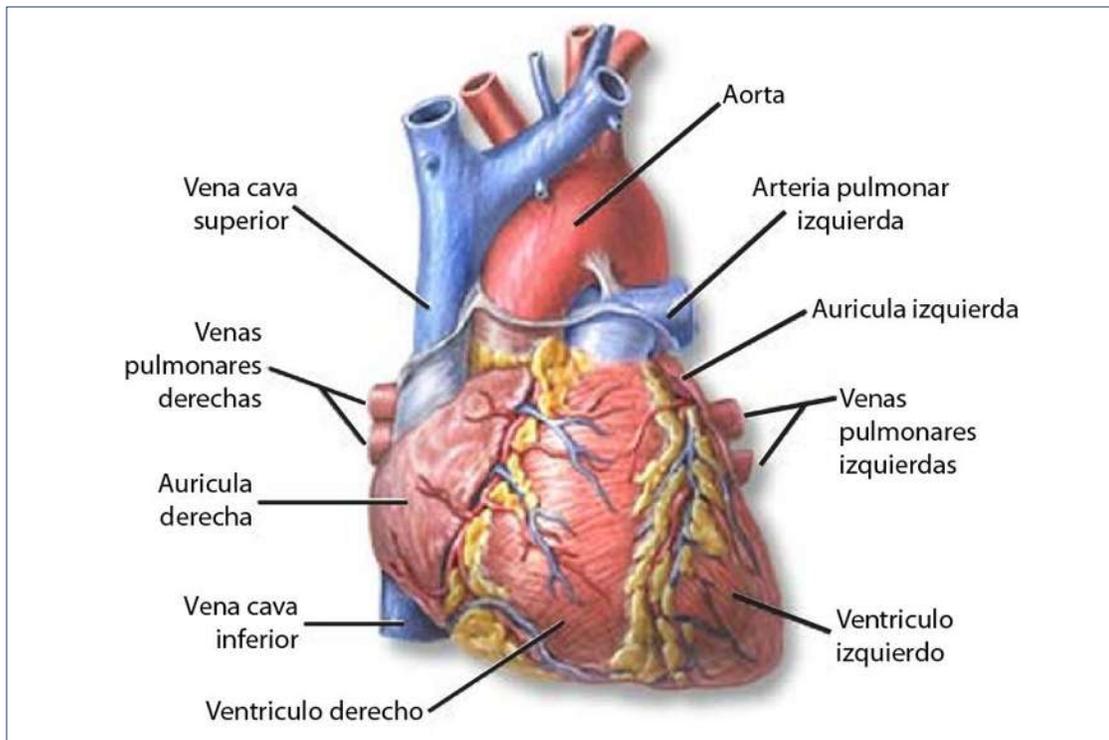
Las células requieren un aporte de oxígeno y nutrientes, así como la remoción de sus desechos metabólicos en forma continua, por lo que es crucial el mantenimiento de una perfusión tisular (Duarte y Dvorkin, 2010). El sistema consta de una bomba (corazón) y una serie de tubos interconectados (vasos sanguíneos), estos son de variada constitución histológica y de diferentes calibres y funciones (Pocock y Richards, 2005).

El corazón y los vasos sanguíneos muestran un plan estructural general representado por tres capas o tunicas concéntricas: una capa interna, una media y otra externa.

#### ***Corazón***

El corazón funciona como una bomba que moviliza la sangre y genera el flujo requerido a la columna, con el objetivo de asegurar la oferta distal de oxígeno a los tejidos (Dvorkin, 2010).

Funciona como 2 bombas separadas (Pocock y Richards, 2005), el corazón derecho bombea sangre hacia los pulmones, luego la recibe el corazón izquierdo, que la bombea al resto del organismo (Dvorkin, 2010), por lo que podríamos decir que nos encontramos con dos circuitos que trabajan en serie. La sangre abandona el corazón e ingresa en el sistema arterial, inicialmente en vasos de gran calibre que reducen su diámetro en forma progresiva hasta llegar a los capilares.



**Figura 1. Corazón. Vista frontal de un corazón humano, en el cual las flechas indican las principales venas y cavidades cardíacas.**

### *Arterias*

La función de las arterias es transportar la sangre a alta presión a los tejidos, por lo que cuentan con fuertes paredes vasculares. Los vasos arteriales de gran calibre son expandibles, elásticos y absorben buena parte de la energía que otorga el ventrículo a la sangre para devolverla con retroceso elástico durante la diástole.

A medida que el sistema arterial se divide en arterias de menor calibre se modifica su pared, con reducción de la cantidad de fibras elásticas y aumento en la cantidad de músculo liso vascular. Cuando el sistema arterial pierde propiedades elásticas, el ventrículo debe impartir mucha más energía (Dvorkin, 2010)

La elasticidad aórtica es una propiedad que se pierde en forma progresiva con la edad o por procesos ateroscleróticos, lo que provoca cambios en la rigidez del vaso y en la composición del colágeno y la elastina de su pared (Pocock y Richards, 2005).

### ***Arteriolas***

Las arteriolas son vasos de resistencia responsables de regular el flujo sanguíneo a través, de lechos vasculares concretos (Pocock y Richards, 2005). Tienen una pared muscular importante que, ante estímulos adecuados, puede cerrar el flujo hacia un lecho determinado o bien dilatarse y aumentarlo. Las arteriolas son las ramas terminales más pequeñas del sistema arterial, que actúan como válvulas de control de flujo hacia los capilares y convierten el flujo cardíaco intermitente en un flujo continuo en el nivel capilar (Dvorkin, 2010). Las arteriolas se ramifican una y otra vez hasta formar vasos muy pequeños, los capilares.

### ***Meta-arteriolas***

Son ramas más pequeñas que las arteriolas, las cuales existen en algunos lechos vasculares, tienen parte de su pared rodeada por músculo y pueden dirigir el flujo hacia el lecho capilar o derivarlo y llevarlo en forma directa a la circulación venosa si los esfínteres precapilares están cerrados.

### ***Capilares***

Son los vasos más pequeños del sistema, carecen de tejido muscular o elástico y su función es intercambio de líquidos, nutrientes, electrolitos, hormonas y otras sustancias entre el líquido intravascular y el líquido intersticial (Dvorkin, 2010).

### ***Vénulas***

Son similares a los capilares con una pared delgada compuesta por un tejido epitelial y una capa pequeña de tejido conectivo. Recolectan sangre desde los capilares y confluyen de manera gradual en troncos venosos de mayor diámetro, para conducir la sangre de regreso hacia el corazón.

Debido a que las presiones son bajas en el sistema venoso, sus paredes son delgadas, pero contienen una capa muscular que, mediante su contracción y según las necesidades, permitirá disponer de este reservorio sanguíneo extra (Dvorkin, 2010).

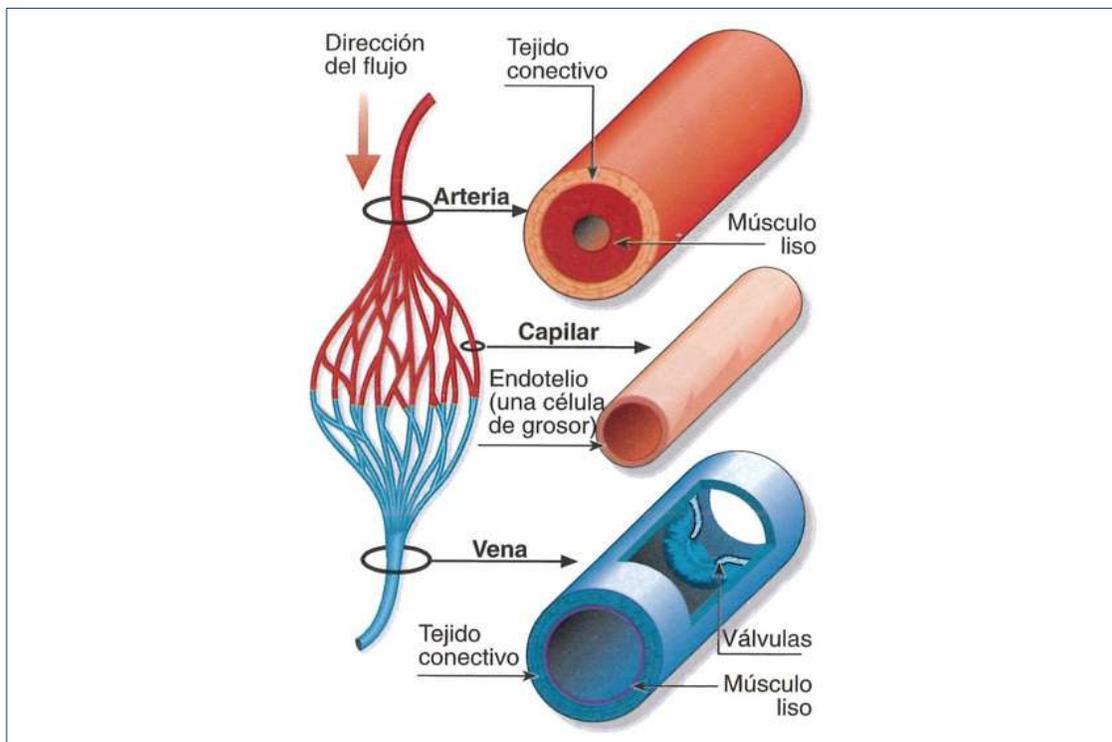
## ***Venas***

Las venas se unen y conducen la sangre de retorno al corazón, su pared es similar al de las arterias desde el punto de vista estructural, pero son mucho más finas en comparación con el diámetro del vaso sanguíneo.

Las venas de mayor calibre poseen válvulas a lo largo de su recorrido. Estas válvulas se distribuyen de tal modo que la sangre puede ascender libremente hacia el corazón, al mismo tiempo que se previene el flujo retrógrado (Pocock y Richards, 2005)

## ***Músculo liso vascular***

El músculo liso vascular (MLV) permite la reducción del diámetro del vaso por medio de la contracción, así la relajación produce vasodilatación. El MLV mantiene un estado de semicontracción llamado tono vascular, resultado de un equilibrio de estímulos relajantes y constrictores que actúan en forma simultánea. El principal estímulo constrictor del MLV es el sistema simpático (Dvorkin, 2010)



**Figura 2. Corte transversal de arteria y vena.** Donde se muestran las tres capas principales que componen a cada vaso: túnica íntima, túnica media y túnica externa; así mismo muestra las diferencias entre las capas dependiendo del vaso.

## **Presión arterial**

La presión arterial (PA) se define como la fuerza ejercida por la sangre contra cualquier área de la pared arterial y se expresa a través de parámetros tales como la presión arterial sistólica y presión arterial diastólica. Con frecuencia se señala que la presión arterial está controlada por el gasto cardiaco (GC) el cual está determinado por la frecuencia cardiaca y la fuerza de contracción, los cuales a su vez están en función del retorno venoso que depende de factores como la actividad constrictora o dilatadora de las venas, la actividad del sistema renal y la resistencia vascular periférica total, que es igual al producto de ambas presiones y dependerá de la actividad constrictora o dilatadora de las arteriolas, del SRAA y de la propia magnitud del GC, entre otros (Secretaría de Salud, 2001, 2002).

La función de bomba del corazón es cíclica, por lo tanto, las presiones oscilan entre un valor en la presión arterial sistólica (PAS) de alrededor de 120mmHg y una presión arterial diastólica (PAD) de 80mmHg en el adulto normal.

La presión arterial es un parámetro que puede brindarnos información del funcionamiento del sistema cardiovascular, pero debemos saber que tiene sus limitaciones, más aún como una determinación aislada. Cuando la presión arterial es demasiado baja o alta indica alguna anormalidad del SCV (Dvorkin, 2010).

## **Hipertensión arterial sistémica**

La hipertensión arterial sistémica (HAS), es la enfermedad cardiovascular más importante, que causa pocos síntomas hasta alcanzar una etapa avanzada (Dvorkin, 2010), debido a su prolongado tiempo de evolución (ENSA, 2003).

Se considera hipertensión arterial sistémica cuando la presión arterial sistólica es superior a 140mmHg y la presión arterial diastólica es superior a 90mmHg, como promedio de dos o más mediciones de la presión arterial en cada una de dos o más consultas (Chobanian *et al.*, 2003).

Varios reportes epidemiológicos señalan que la presión elevada suele deberse a factores hereditarios, factores ambientales, el estrés, el consumo excesivo de sal, el consumo excesivo de alcohol, el sedentarismo, el tabaquismo, la obesidad, así como la edad pueden predisponer al individuo al desarrollo de la hipertensión (Hansson *et al.*, 2002).

La hipertensión según su etiología se clasifica en dos categorías:

**1) Hipertensión arterial primaria**

La hipertensión arterial primaria (idiopática o esencial) la padecen aproximadamente del 90 al 95% de los pacientes con hipertensión. La causa de este desorden no se conoce aún, pero los distintos estudios indican que los factores genéticos y ambientales juegan un papel importante en el desarrollo de la hipertensión arterial primaria. Esta enfermedad puede ser dañina por efectos primarios como el aumento del trabajo del corazón y la lesión de las propias arterias (Secretaría de Salud, 2001).

**2) Hipertensión arterial secundaria**

Es la hipertensión de causa conocida, la padecen aproximadamente del 5 al 10% del total de los pacientes con hipertensión. Es importante diagnosticarla a tiempo debido a que en algunos casos pueden ser tratados con cirugía o con tratamiento médico específico del padecimiento que está originando la hipertensión (Secretaría de Salud, 2001).

Una vez que se establece la presencia de hipertensión que requiera de tratamiento, deben considerarse los fármacos a utilizar, con base en la cifra de presión arterial, edad del paciente, gravedad del daño orgánico si lo hay por la presión arterial alta y presencia de factores de riesgo cardiovascular (Dvorkin, 2010).

A continuación se muestra una tabla que presenta la cronología de los hallazgos más relevantes acerca de la presión arterial, las técnicas que se desarrollaron para llegar a determinar dicho parámetro y las modificaciones que sufrieron dichas técnicas hasta llegar a la que en la actualidad utilizamos, el descubrimiento de los componentes del

sistema renina-angiotensina-aldosterona y la conexión que tiene dicho sistema con el problema de hipertensión arterial.

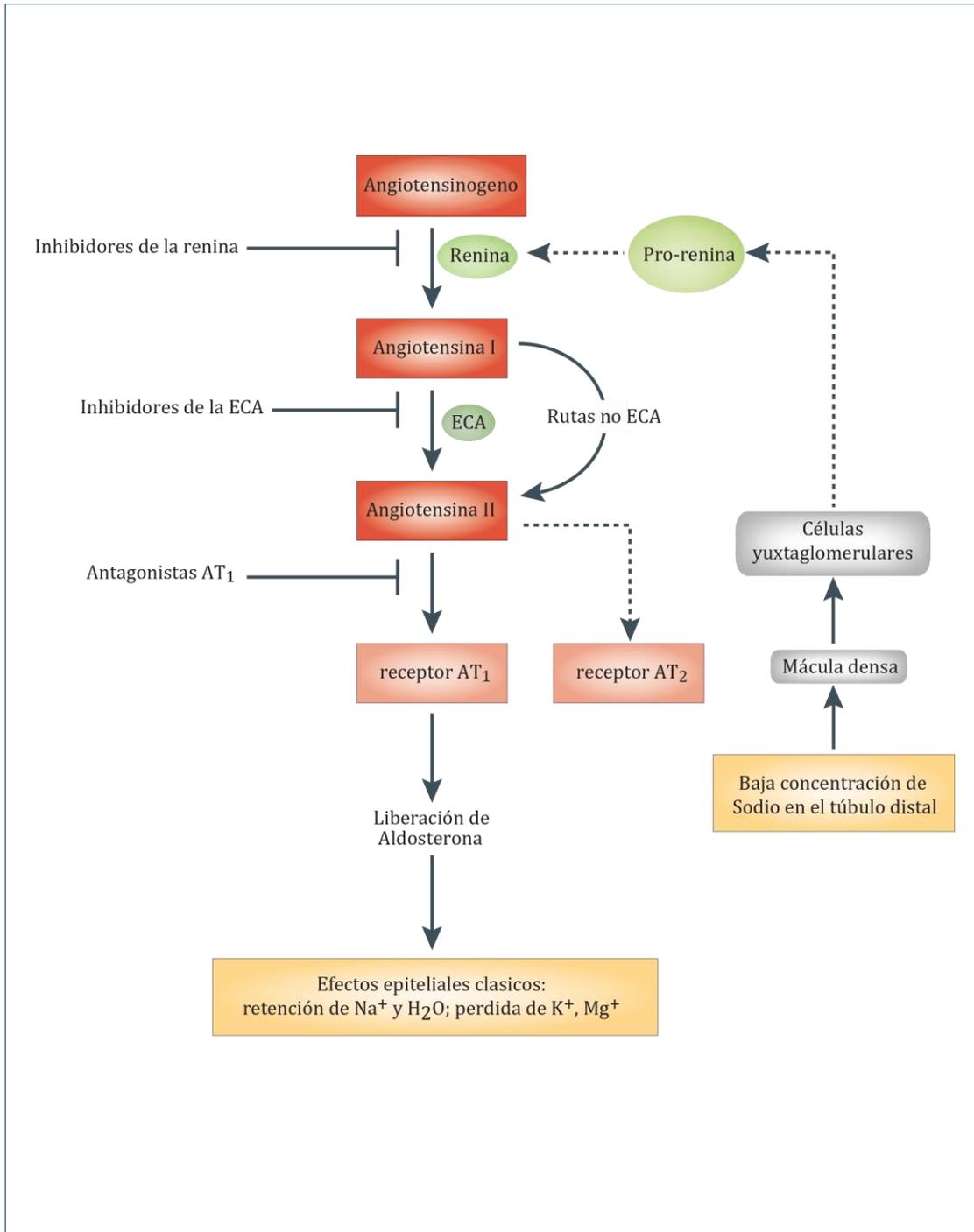
**Tabla 1. Cronología de los hallazgos relacionados con la angiotensina y presión arterial** (Jackson, 2007; Méndez-Durán, 2011; Santeliz *et al.*, 2008).

<b>1733</b>	Stephen Hales	Publicó sobre la medición de presión arterial en animales; por lo que se inició el interés por medir dicho parámetro en humanos.
<b>1827</b>	Richard Bright	Pudo relacionar sus observaciones sobre la importancia de medir la presión sanguínea a los pacientes enfermos de los riñones que presentaban anomalías cardiovasculares.
<b>1840</b>	Richard Bright	Descubrió una sustancia presora relacionada con la microalbuminuria, el crecimiento ventricular y las alteraciones renales histológicas que presentaban los pacientes hipertensos.
<b>1883</b>	Samuel Von Basch	Ideó el esfigmomanómetro, primer sistema no invasivo para la medición de la presión arterial.
<b>1896</b>	Riva Rocci	Modificó el esfigmomanómetro.
<b>1898</b>	Tiegerstedt y Bergman	Encontraron que los extractos salinos de riñón sin refinar contienen una sustancia presora denominada renina. Su descubrimiento tuvo conexión con el problema de hipertensión arterial.
<b>1905</b>	Korotkoff	Completó la técnica para la determinación de la presión arterial por medio de la auscultación.
<b>1940</b>	Braun-Menéndez et al Page y Helmer	Se informó que la renina era una enzima que actuaba sobre un sustrato de proteína plasmática para catalizar la información del material presor renal. El primer grupo lo llamó hipertensina y el segundo angiotonina.
<b>1950</b>		Se reconocieron dos formas de angiotensina, un decapeptido y un octapeptido.
<b>1957</b>	Schwyzzer y Bumpus	Descubrieron que el octapeptido es la forma activa de la angiotensina.

**APARTADO VI****Sistema renina-angiotensina-aldosterona**

En el sistema renina-angiotensina-aldosterona el angiotensinógeno llamado sustrato plasmático, es transformado en el decapeptido angiotensina I (sustancia presora), éste es catalizado por la renina con mecanismo propiamente intrarrenal y la transformación de ésta en un octapeptido llamada angiotensina II, a través de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y diversas aminopeptidasas. La angiotensina II actúa a través de por lo menos dos receptores, los AT1 y los AT2. La angiotensina II no es capaz de discriminar entre los receptores y la acción funcional dependerá de que receptor se encuentre con mayor expresión en el organismo (Santeliz *et al.*, 2008)

La angiotensina II con una corta vida de tan solo 1 minuto, es un péptido excitador del simpático, a nivel central genera efectos sobre el volumen minuto (Cuadra *et al.*, 2010), participa en la regulación de la presión arterial a través de la vasoconstricción e indirectamente a través de la aldosterona (secreción regulada por los riñones), la cual participa en el mecanismo de inhibición de la excreción de agua y sodio, lo que incrementa la osmolaridad sérica, el incremento del tono arterial y la hipervolemia, que de manera simultánea a la vasoconstricción constituyen el mecanismo perfecto para incrementar la turbulencia del flujo sanguíneo, generar estrés endotelial, liberar sustancias pro-inflamatorias y contribuir al fenómeno de la aterosclerosis. La angiotensina II puede incrementar el tono simpático de manera directa así como la liberación de noradrenalina al estimular terminaciones nerviosas simpáticas que contribuyen a una mayor vasoconstricción (Méndez-Durán, 2011).



**Figura 3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona.** El nivel de renina circulante está regulado por las células de la mácula densa, que censan la carga de sodio que llega al túbulo distal. Una baja cantidad de sodio provoca un aumento de la secreción de renina por parte de las células yuxtaglomerulares (modificado de Pocok, 2002).

### ***Pro-renina***

Existe una preproenzima de 406 aminoácidos que se procesa en pro-renina (la forma madura, pero inactiva de la enzima). La pro-renina es producida en las suprarrenales, los ovarios, testículos, placenta, retina y en el riñón (Campbell, 2008). El riñón es el único sitio donde la pro-renina es convertida en renina y única fuente de renina plasmática. La concentración de pro-renina es 10 veces mayor que de la enzima activa. La pro-renina es activada por acción de una enzima no caracterizada que elimina 43 aminoácidos para producir renina activa (Sielecki *et al.*, 1989).

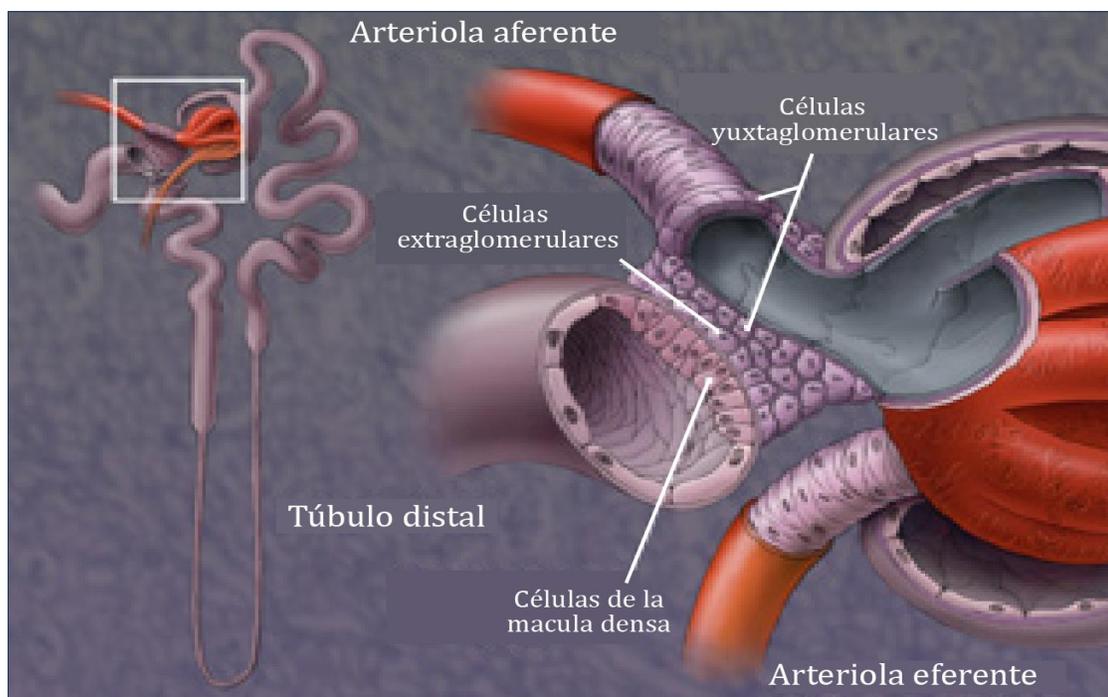
### ***Renina***

A partir del precursor pro-renina, la renina se sintetiza, almacena y secreta hacia la circulación renal, mediante las células yuxtaglomerulares granulares que yacen en las paredes de las arteriolas aferentes; conforme entran en los glomérulos, se almacena en gránulos y se secreta por exocitosis (De la Serna y Peral, 2012).

La renina segmenta el enlace 10 y 11 en el amino terminal del angiotensinógeno para producir angiotensina I. La forma activa de renina es una glicoproteína con 340 aminoácidos, con un tiempo de vida media de casi 15 minutos, la cual tiene una estructura bilobular con una hendidura que forma el sitio activo.

La secreción de la renina está controlada por tres vías, dos que actúan a nivel local dentro de los riñones vía mácula densa (figura 4), y la tercera que actúa en todo el sistema nervioso central, mediada por la liberación de noradrenalina a partir de nervios noradrenérgicos renales (Harris *et al.*, 1994; Ito, 1997).

La mácula densa se encuentra adyacente a las células yuxtaglomerulares y está compuesta por células epiteliales que se encuentran en la pared que pasa entre las arteriolas aferentes y eferentes del glomérulo (Harris *et al.*, 1994; Ito, 1997).



**Figura 4. Células yuxtaglomerulares y de la mácula densa.** Un cambio en la resorción de [NaCl] en la mácula densa, la cual se encuentra adyacente a las células yuxtaglomerulares; da como resultado la transmisión de señales químicas, hacia dichas células, las cuales se encargan de la síntesis, almacenamiento y secreción de renina.

Los estímulos de secreción de renina son:

1. La disminución de flujo en la arteria aferente del glomérulo renal.
2. La disminución de  $\text{Na}^+$  plasmático.
3. Estímulos simpáticos (estimulación beta-1-adrenérgica) de las células yuxtaglomerulares.
4. Factores locales como son: prostaglandinas, dopamina, adenosina y óxido nítrico.

Un cambio en la resorción de NaCl por la mácula densa da como resultado la transmisión de señales químicas hacia las células yuxtaglomerulares, que modifican la secreción de renina. Incrementos del flujo de NaCl, a través de la mácula densa, inhiben la liberación de renina y las disminuciones la estimulan. La adenosina y las prostaglandinas median la vía mácula densa; la primera se libera cuando aumenta el transporte de NaCl y la última al disminuir éste último. La adenosina inhibe la

liberación de renina, mientras que las prostaglandinas la estimulan (Harris *et al.*, 1994; Ito, 1997; Peti-Peterdi y Harris, 2010).

### ***Enzima convertidora de angiotensina***

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es una metalopeptidasa de Zinc, que escinde el dipéptido carboxilo terminal His-Leu de la angiotensina I, para de esa manera producir el octapéptido que sería la angiotensina II, que se degrada subsecuentemente por proteólisis adicional (Fabiani *et al.*, 2002).

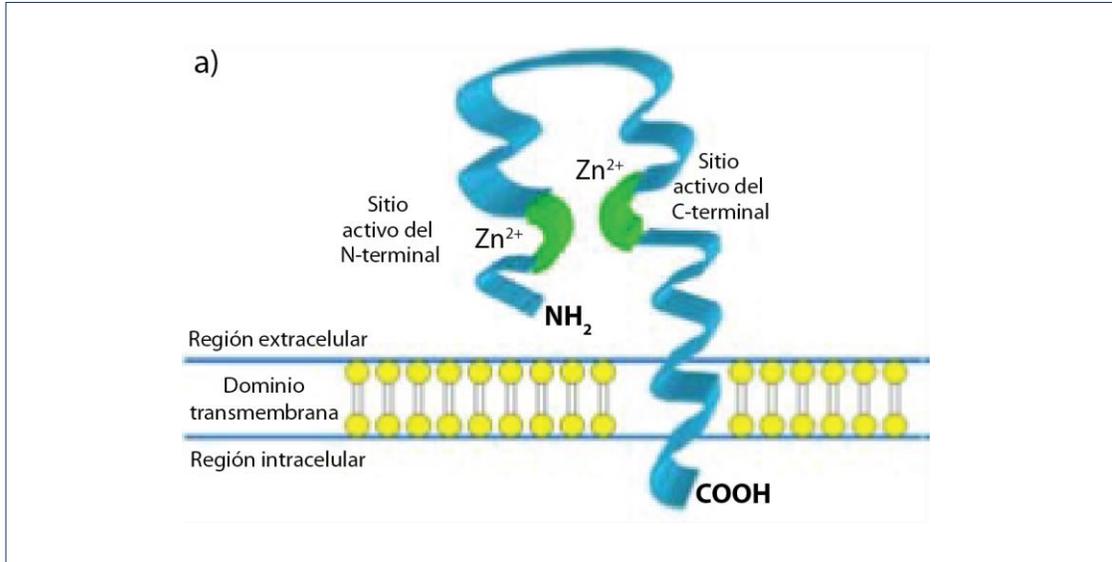
Así mismo la ECA influye en la degradación metabólica de bradicinina, un vasodilatador potente que se sabe libera sustancias vasoactivas desde el endotelio; además la bradicinina inhibe la proliferación celular del músculo liso al estimular la liberación de factores endoteliales como óxido nítrico y prostaciclina.

La actividad de la ECA tiene un pH óptimo de 7-8 y cae rápidamente con la disminución de éste, más probablemente debido a la protonización de las regiones de unión del zinc de la ECA.

Existen tres isoformas de la ECA, que han sido designadas como:

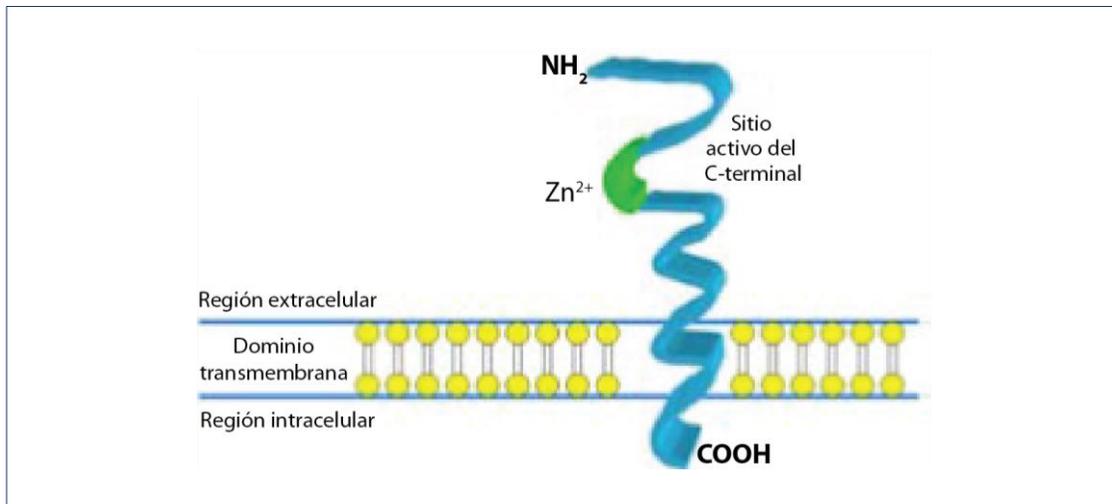
1. ECA somática
2. ECA testicular o germinal
3. ECA plasmática o soluble

La ECA somática es una glucoproteína de 170kDa, se encuentra en vasos sanguíneos, riñones, corazón y cerebro principalmente (Santeliz *et al.*, 2008). Es una ectoenzima bilobulada unida a la membrana celular, con una región hemodimérica extracelular, un dominio de anclaje transmembrana y una cola corta de carboxilo intracelular. La región extracelular consta de dos dominios homólogos, cada uno de los cuales contiene un sitio catalítico N y C terminal activo. Ambos sitios catalíticos de la ECA son capaces de convertir la angiotensina I en angiotensina II. Sin embargo, los dos sitios activos muestran una cinética enzimática diferente. Alrededor del 75% de la actividad total de la ECA es debida a su sitio C-terminal, mientras que el sitio N-terminal, es el responsable del 25% restante (Fabiani *et al.*, 2002).



**Figura 5. Representación esquemática de la ECA somática.**

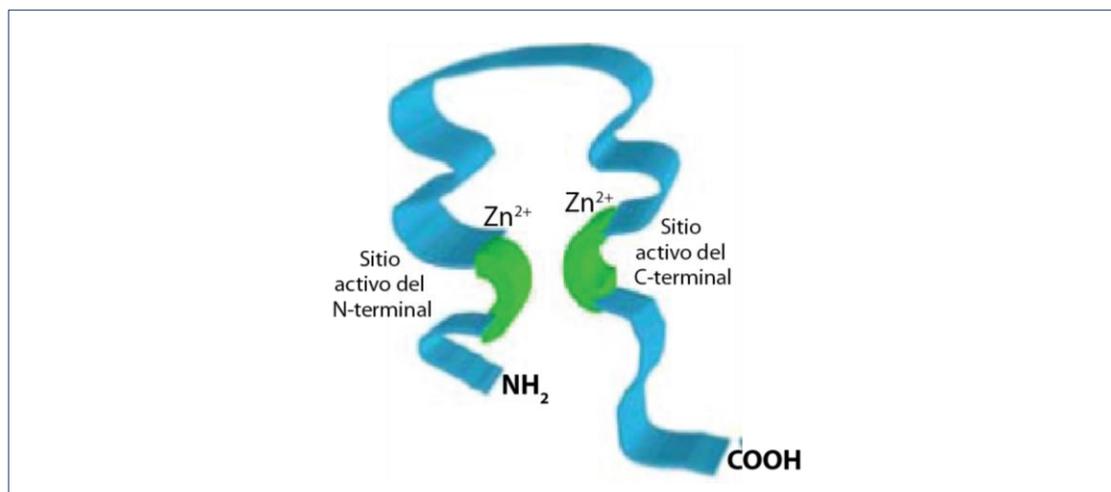
La ECA testicular o germinal es una glucoproteína de 90kDa que se encuentra en las células germinales en los testículos. Tiene únicamente un sitio catalítico C-terminal activo en el dominio extracelular.



**Figura 6. Representación esquemática de la ECA testicular.**

La ECA plasmática o soluble, se piensa que es derivada de la segmentación proteolítica de la región C-terminal de la ECA somática desde la membrana celular, pero carece del dominio transmembrana en la porción intracelular. Como tal, la ECA

soluble corresponde a la región extracelular de la ECA somática y tiene dos sitios activos (Fabiani *et al.*, 2002).



**Figura 7. Representación esquemática de la ECA plasmática.**

Hay caminos alternativos de transformación de la angiotensina I en angiotensina II que no requieren la presencia de la ECA, dicha transformación se lleva a cabo a través de diversas enzimas como la quimasa, la catepsina G, la CAGE, tonina, elastasa y tPA.

### ***Receptor de angiotensina tipo 1 (AT1)***

Con masa molecular de 41kDa, codificado por un gen en el cromosoma 3, se localiza en suprarrenales, músculo liso vascular, riñón, corazón y cerebro. La estimulación del receptor AT1 produce la activación de la fosfolipasa C y la movilización de  $\text{Ca}^{+}$ , estimula la transcripción génica y la activación de la oxidasa de NADH/NADPH, formando el ión superóxido de hidrógeno.

La estimulación del receptor AT1 por la angiotensina II, inicia una serie de efectos sistémicos que actúan de dos formas:

1. Como hormona circulante, produciendo vasoconstricción, estimulación de la síntesis de aldosterona y vasopresina.
2. Estimulando la proliferación celular de miocitos y de músculo liso vascular, formación de colágeno e induciendo la apoptosis celular.

Al inhibir la regulación transcripcional de la proteína antiapoptósica Bcl-2 y fomentando la expresión de la proteína proapoptósica Bax.

El receptor AT1 altera la eNOS con lo que disminuye la síntesis de ON. La activación de AT1 promueve la apoptosis celular endotelial, inhibe la apoptosis por activación de la proteína P-13 cinasa, la cual estimula la expresión de una proteína antiapoptótica. Lo cual nos indica que la angiotensina tiene un efecto regulador tanto en la apoptosis como en la angiogénesis.

El receptor AT1 también incrementa la expresión de PAI-1, el cual inhibe al activador del plasminógeno y juega un papel importante en la trombosis inhibiendo al sistema fibrinolítico. El AT1 induce y activa al COX-2 y ésta a su vez cataliza la formación de prostaglandinas y del tromboxano A-2. Estos efectos brindan al AT1 un papel inflamatorio, remodelador y patológico importante.

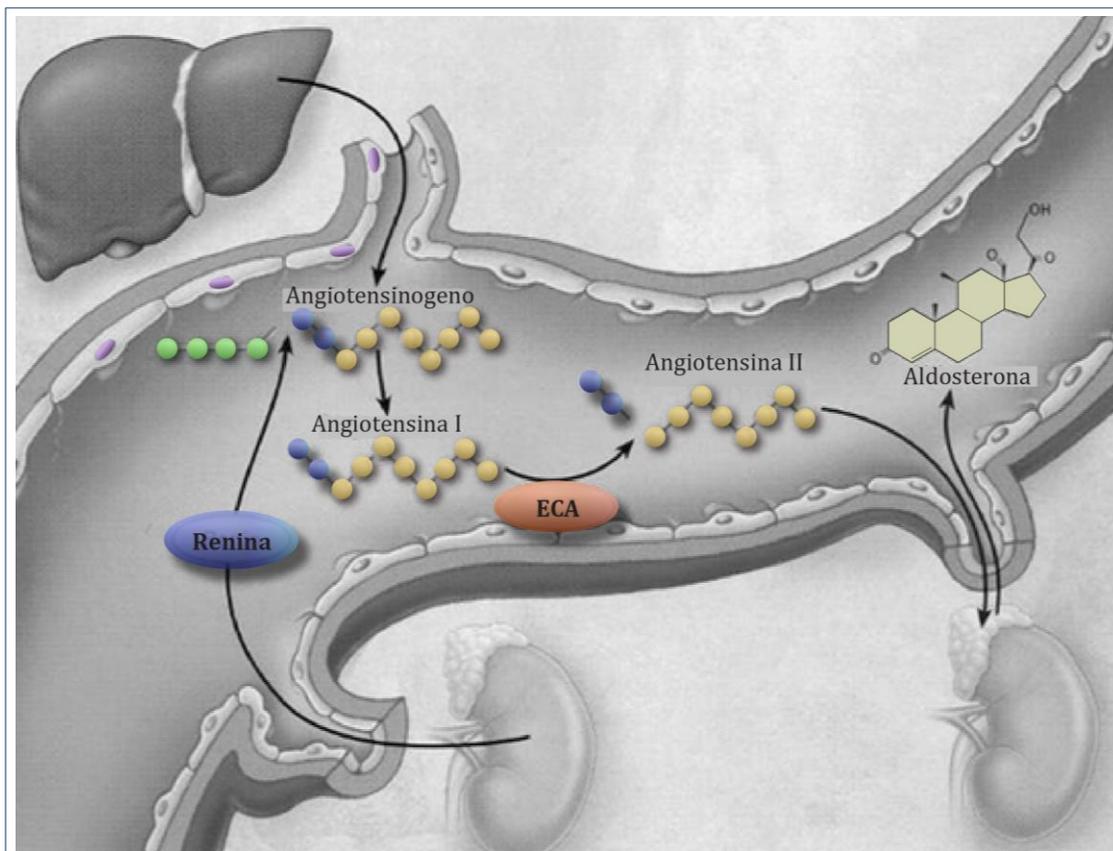
### ***Receptor de angiotensina tipo 2 (AT2)***

El receptor AT2 tiene una masa molecular de 41kDa, está presente en cromosoma X compuesto de 3 exones y la secuencia codificadora se encuentra en el tercer exón, se encuentra expresada en tejidos fetales; por lo que tiene una distribución amplia en el feto y ésta disminuye con la edad, permaneciendo expresado en el adulto en tejidos como la aorta y arterias coronarias y con una densidad mucho menor en la médula suprarrenal, cerebro y tejidos reproductores.

Su activación estimula mecanismos intracelulares involucrados con las fosfatasa de tirosina, serina e inactivación de la cinasa MAPK, también regula la apoptosis, fomenta la apertura de canales rectificadores de potasio y cierre de los canales de calcio de tipo T en neuronas, participa en la diferenciación neuronal y modulación de proteínas de matriz y estructurales en las células endoteliales y neuronales. El AT2 compensa el efecto del AT1 desempeñando una función en el desarrollo, diferenciación celular y la reparación de tejidos. La angiotensina II fomenta la fosforilación de varias proteínas mediante AT1, por lo que la desfosforilación ocurre a través de los receptores de AT2, sus efectos más visibles son la vasodilatación, antiproliferación de células endoteliales y modulación en la formación de matrices.

Al estimular el AT2 en músculo liso vascular o en células endoteliales bloquea el intercambio de sodio por hidrógeno en la pared celular, resultando una elevación de iones hidrógeno en el interior de la célula, lo cual activa los cininógenos, con el consiguiente aumento de la síntesis de bradicinina, éstas se unen al receptor B2K estimulando la actividad de la eNOS incrementando la concentración de ON, estimulando la relajación vascular.

Cuando hay un bloqueo del receptor AT1 en diabéticos e hipertensos, se incrementa la expresión del AT2 generando vasodilatación. Cuando se elimina el B2K se incrementa la expresión de SOD, lo cual disminuye o bloquea la formación de moléculas superóxido (radicales libres), también hay un incremento de la biodisponibilidad de ON, lo cual disminuye la expresión del RNAm del AT1.



**Figura 8. Sistema renina-angiotensina-aldosterona.** Tomado de Weber (2001).

**APARTADO VII****Farmacología clínica de compuestos utilizados en la insuficiencia cardiaca**

Existen diversos fármacos que intervienen en la terapéutica antihipertensiva, los cuales se clasifican por familias según sus propiedades farmacológicas y su mecanismo de acción. Los cuales son opciones para atacar la patología en base a las necesidades del paciente.

***Digitálicos***

Son cardioglucósidos (tipo digoxina) que se obtienen de una familia de plantas. William Withering en 1785, descubrió los efectos clínicos de un extracto de la dedalera (*Digitalis purpurea*). Los cardiotónicos inhiben la ATPasa de sodio y potasio, es a lo que denominamos bomba de sodio. Ejemplo: Digoxina

***Bipiridinas***

Son compuestos biperidínicos que inhiben la isoenzima 3 de fosfodiesterasa. Actúan incrementando la contractilidad del miocardio al hacer que aumente la penetración de calcio en el corazón, poseen un efecto vasodilatador notable. Ejemplo: Milrinona

***Agonistas de los receptores beta adrenérgicos***

Son fármacos que su objetivo es el aumentar el gasto cardíaco, junto con una disminución de la presión de llenado ventricular.

Se han señalado algunos casos de taquicardia y de aumento en el consumo de oxígeno por el miocardio. Por esas razones, existe una gran posibilidad de causar angina de pecho, arritmias en personas con arteropatía coronaria y taquifilaxia. Ejemplo: Propanolol o atenolol.

### ***Diuréticos***

Este grupo de fármacos no ejercen efecto directo sobre la contractilidad del miocardio, y su principal mecanismo de acción en la insuficiencia cardiaca es disminuir la tensión venosa y la precarga ventricular. Ejemplo: Hidroclorotiazida.

### ***Vasodilatadores***

Los vasodilatadores son eficientes porque disminuyen la precarga (por medio de venodilatación) o la poscarga (por dilatación arteriolar), o por tener ambas acciones. El efecto adverso más frecuente es la hipotensión excesiva que llega a generar en algunos pacientes. Ejemplo: Nitroglicerina.

**APARTADO VIII****Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona**

Los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona son un grupo de medicamentos con efectos adicionales sobre otras clases terapéuticas.

***Inhibidores de la renina (IR)***

Por cincuenta años se ha perseguido la idea de bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona, mediante la inhibición de la actividad enzimática de la renina, sin embargo, esto se hizo realidad recientemente, con la síntesis de aliskirén, el primer inhibidor directo de renina disponible para uso clínico.

A principios de los años 80's, se realizaron grandes esfuerzos con la finalidad de desarrollar péptidos análogos del angiotensinógeno, los cuales a través de refinamientos químicos llevaron a la producción de numerosos compuestos (por ejemplo: el enalkiren, ramkiren y zankiren). Sin embargo, ninguno de estos llegó al punto de ser utilizado para el tratamiento de pacientes, debido a su baja actividad de inhibición, falta de biodisponibilidad oral y su corta vida-media. El aliskirén es el primer inhibidor viable directo de renina para la administración oral (Morganti y Lonati, 2011).

***Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)***

Durante el decenio de 1960 (Ferreira *et al.*, 1965), observaron que los venenos de serpientes de la familia de los crótalos, que presentan una depresión en la cabeza, contienen factores que intensifican la respuesta de la bradicinina. Tales factores que potencian esta última resultaron ser una familia de péptidos que inhiben a la cininasa II, que inactivan a la bradicinina. Erdös y su grupo (Erdos *et al.*, 1962; 1967) establecieron que la ECA y la cininasa II en realidad son la misma enzima que cataliza tanto la síntesis de angiotensina II (una potente sustancia presora), como la destrucción de bradicinina, un potente vasodilatador.

Después del descubrimiento de factores que potencian la bradicinina, se sintetizó el nonapéptido teprótido, y se probó en seres humanos. Se encontró que disminuye la presión arterial en muchos pacientes con hipertensión esencial. El teprótido también ejerció efectos beneficiosos en sujetos con insuficiencia cardíaca. Esas observaciones clave estimularon la búsqueda de los IECA.

El inhibidor prototipo de la ECA, eficaz por vía oral, es el captoprilo que es un fármaco de múltiples acciones, disminuye la resistencia periférica y con ello también la poscarga; aminora la retención de sodio y agua (al disminuir la secreción de aldosterona) y por ese mecanismo, reducen la precarga. El efecto esencial de este compuesto sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona es inhibir la conversión de angiotensina I relativamente inactiva, en angiotensina II activa (Katzung, 2009). Los inhibidores de la ECA son fármacos altamente selectivos y no interactúan con otros componentes del sistema renina-angiotensina.

La ECA es una enzima con muchos sustratos; por ende la inhibición de la misma puede inducir efectos no relacionados con la reducción de las concentraciones de angiotensina II. Dado que los IECA incrementan las concentraciones de bradicinina, y puesto que esta última estimula la biosíntesis de prostaglandinas, la bradicinina, o ambas, pueden contribuir a los efectos farmacológicos de los IECA (Gainer *et al.*, 1998) y aumenta el flujo sanguíneo en el antebrazo (Witherow *et al.*, 2001).

Los IECA aumentan cinco veces las concentraciones circulantes del regulador natural de células madre N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina (Ac-SDKP) (Azizi *et al.*, 1997), que puede contribuir a los efectos cardioprotectores de los IECA (Rhaleb *et al.*, 2001). Por lo que se dice que ofrecen un efecto cardio y además nefroprotector, lo cual reduce la morbilidad y mortalidad de causa CV (Méndez-Durán, 2011).

Se han sintetizado muchos inhibidores de la ECA, que pueden clasificarse dentro de tres grupos amplios con base en la estructura química:

1. Fármacos que contienen sulfhidrilo, relacionados desde el punto de vista estructural con el captoprilo (por ejemplo: fentiaprilo, pivaloprilo, zofenoprilo, alaceprilo)

2. Compuestos que contienen dicarboxilo relacionados en el aspecto estructural, con el enalaprilato (por ejemplo: el lisinoprilato, benazeprilato, quinaprilato, moexiprilato, ramiprilato,trandolaprilato, espiraprilato, perindoprilato, pentoprilato, cilazaprilato).
3. Fármacos que contienen fósforo y muestran relación estructural con el fosinoprilato.

En la actualidad, hay 11 IECA aprobados para su uso clínico en Estados Unidos. En general, dichos fármacos difieren en cuanto a tres propiedades:

1. Potencia
2. Con respecto a si la inhibición de la ECA se debe de manera primaria al fármaco en sí o a la conversión de un profármaco en un metabolito activo.
3. Farmacocinética, (esto es, magnitud de la absorción, efecto de los alimentos sobre esta última, tiempo de vida media plasmática, distribución de los tejidos, y mecanismo de eliminación).

Todos bloquean con eficacia la conversión de angiotensina I en angiotensina II, y todos tienen indicaciones terapéuticas, perfil de efectos adversos y contraindicaciones similares.

Los IECA se eliminan principalmente por riñones. Por ende, la función renal alterada disminuye mucho la depuración plasmática de casi todos los IECA, y en sujetos con deterioro renal es necesario reducir las posologías de esos compuestos.

### ***Antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAII)***

Los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAII), se ligan al receptor AT1 con gran afinidad, presentan una selectividad por dicho receptor mayor de 10,000 veces, causan efectos hemodinámicos beneficiosos semejantes a los que generan los inhibidores de la ECA (Katzung, 2009). Los ARAII activan a los receptores que son activados por proliferadores de peroxisomas conocidos como PPAR gamma; al aumentar los PPAR gamma aumentan los GLUT-4 que son transportadores de glucosa, mejorando el transporte de esta al interior de la célula y disminuyendo la resistencia de

la insulina (Santeliz *et al.*, 2008). Sin embargo, grandes estudios en seres humanos sugieren que los ARAII, deben utilizarse sólo en personas que no toleran los inhibidores de ECA (por la tos).

Sus características farmacocinéticas les confiere ventajas como sobresalir en la capacidad para inhibir la degradación de cininas y la estimulación de la producción de prostaciclina y óxido nítrico (ON), que les confiere efecto vasodilatador sin afectar el gasto cardiaco, así como para evitar la remodelación ventricular, bloquear la producción de citocinas pro-inflamatorias y brindar efectos pleotrópicos que otro tipo de medicamentos no han demostrado (Méndez-Durán, 2011).

Los ARAII son generalmente indicados en pacientes con factores de riesgo que impliquen por si solo alteraciones metabólicas e inflamatorias como son los pacientes con síndrome metabólico, pacientes diabéticos o pacientes con ambos padecimientos.

Estudios como LIFE y SCOPE, tienen como resultado la reafirmación de que los ARAII muestran un gran potencial en las regulaciones de los procesos proinflamatorios endoteliales, además de bloquear los AT1, disminuir la expresión génica de estos y fomentando en forma secundaria la expresión de los AT2 (Santeliz *et al.*, 2008).

El empleo de los ARAII ofrece que no se genere un efecto de rebote con estos fármacos, ya que al inhibir la expresión de los receptores AT1 estos disminuyen en el organismo; por lo tanto al suspender el ARAII, la angiotensina II seguirá uniéndose a los receptores AT2 (Santeliz *et al.*, 2008).

La biodisponibilidad de los ARAII recién ingeridos por lo común es pequeña (<50%; excepto el irbesartán [70%]) y su unión con proteínas es grande (>90%).

La unión de los ARAII al receptor AT1, es competitiva pero el bloqueo o antagonismo de los ARAII sobre las respuestas biológicas a la angiotensina II suelen ser insalvables; es decir, es imposible restaurar la respuesta máxima a la angiotensina II en presencia de ARAII.

Todos los ARAII están aprobados para el tratamiento de la hipertensión. Además, inhiben *in vitro* e *in vivo* de manera potente y selectiva casi todos los efectos biológicos de la angiotensina II, incluidos los inducidos por ella:

- Contracción del músculo de fibra lisa de vasos
- Respuestas presoras rápidas y lentas
- Sed
- Liberación de vasopresina
- Secreción de aldosterona
- Liberación de catecolaminas
- Intensificación de la neurotransmisión noradrenérgica
- Intensificación del tono simpático
- Cambios en la función renal
- Hipertrofia e hiperplasia de células

La eficacia de los ARAII para disminuir la presión arterial es comparable a la de otros antihipertensivos establecidos, con un perfil de efectos adversos similar al del placebo (Mimran *et al.*, 1999).

Los ARAII son nefroprotectores en la diabetes mellitus tipo 2, en parte, a través de mecanismos independientes de la presión arterial (Brenner *et al.*, 2001; Lewis *et al.*, 2001; Parving y Rossing, 2001; Viberti y Wheeldon, 2002).

**APARTADO IX****Aliskirén**

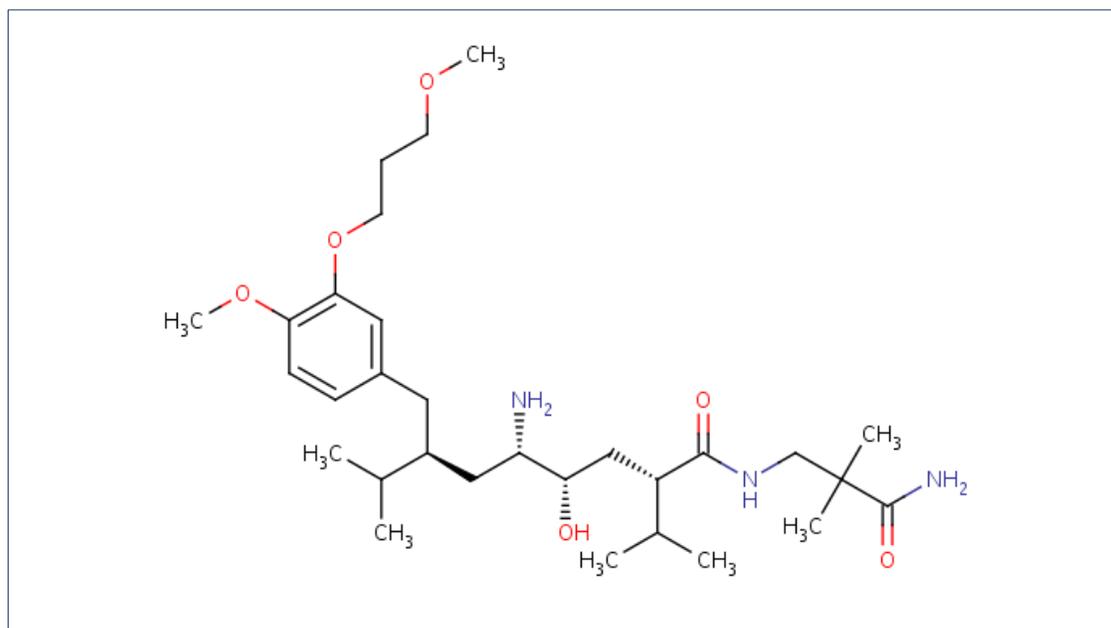
La evidencia actual indica que el aliskirén (figura 9) en dosis de 150-300mg/día, disminuye la presión sanguínea en la misma proporción que otros agentes antihipertensivos de primera línea, con la ventaja adicional de tener un efecto prolongado, aun habiendo abandonado el tratamiento.

Se descubrió que el aliskirén trabaja de manera sinérgica no solo con diuréticos, sino con otro tipo de drogas, como los IECA y los ARAII.

El aliskirén además de ser un agente antihipertensivo, ofrece propiedades cardiovasculares y renales benéficas (Morganti y Lonati, 2011).

***Mecanismo de acción***

La inhibición que proporciona el aliskirén sobre la acción catalítica de la renina reduce la actividad de la renina plasmática, la angiotensina I y la angiotensina II, por lo que se dice que el aliskirén tiene el potencial para una mayor supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona.



**Figura 9.** Estructura química del aliskirén.

***Propiedades farmacológicas***

El aliskirén es el primer representante de una clase de inhibidores no-peptídicos directos de renina, diseñado mediante modelos moleculares análogos del angiotensinógeno, que son efectivos oralmente (Wood *et al.*, 2003).

La identificación de un subespacio denotado como S3, que es peculiar de la renina humana, es lo que llevó al diseño de aliskirén proporcionando un mayor grado de afinidad y selectividad para la renina comparada con otras proteasas de aspartilo. La hidrofobicidad aumentada comparada con otros inhibidores directos de renina ha hecho al aliskirén el inhibidor de renina más potente actualmente, con una capacidad de inhibición media a máxima.

A pesar de su baja biodisponibilidad, el aliskirén rápidamente se acumula en el plasma y en los tejidos, debido a su lento metabolismo y excreción, alcanzando en su estado estable, las concentraciones de plasma que exceden la IC50 de 15 a 50 veces (Waldmeier *et al.*, 2007). Estas características farmacológicas explican porque incluso en presencia de niveles muy altos de presión arterial, un bloqueo completo del sistema renina-angiotensina-aldosterona puede conseguirse con una dosis diaria de 150-300mg.

Además el aliskirén tiene una vida media de 24 a 40 horas que lo hace ideal para ser administrado solo una vez al día. Dado que menos del 1% de la carga oral del aliskirén es excretado por los riñones, no hay necesidad de ajustar la dosis en relación a los niveles de la función renal.

El aliskirén es pobremente metabolizado por el citocromo P450 y no tiene interacciones significativas con un número de compuestos que son comúnmente utilizados en pacientes con hipertensión y enfermedades cardiovasculares (Vaidyanathan *et al.*, 2008).

Estudios del grupo Hollenberg (2008), demostraron en jóvenes sanos, el efecto vasodilatador que ofrece el aliskirén con una dosis de 300 mg en 160 ml/min, un incremento aproximado al doble del inducido por los IECA y 30% mayor que el causado por los ARAII, sugiriendo que el aliskirén puede proveer un bloqueo más efectivo del sistema renina-angiotensina en el riñón (Fisher *et al.*, 2008).

Los cambios en el flujo del plasma renal inducidos por el aliskirén, están asociados con una reducción de la velocidad de filtrado glomerular en promedio de

4ml/min (Heerspink *et al.*, 2009), lo que indica que este compuesto antagoniza de manera efectiva la vasoconstricción mediada de angiotensina II en las arteriolas eferentes. Los efectos del aliskirén en los vasos sanguíneos renales, de acuerdo a su larga vida media, persisten por más de 48 horas luego de la última dosis administrada (Fisher *et al.*, 2008).

Además, Krop *et al.* (2008) en un estudio *in vitro*, encontraron que cerca del 30% del medicamento es integrado a la renina y pro-renina en células lisadas de células mesangiales, lo que sugiere que la inhibición puede ocurrir previamente a la liberación de la enzima en la circulación.

### ***Eficacia antihipertensiva***

Nussberger y colaboradores (2002), fueron los primeros en reportar los efectos humorales del aliskirén, en un estudio comparativo con enalapril y un placebo. En voluntarios sanos, encontraron una reducción dosis-dependiente de la actividad de la renina plasmática, angiotensina I y angiotensina II en respuesta al aumento de las dosis de aliskirén de 40 a 640mg/día.

Se observó una reducción del 80% de todos los componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona observado después de 8 días de tratamiento con la dosis máxima de aliskirén. La aldosterona plasmática también se redujo, mientras que, de manera no sorprendente en sujetos con presión normal no se modificó la presión arterial.

Stanton *et al.* en el 2003, probaron el aliskirén en pacientes con hipertensión leve, asignados al azar a dosis crecientes de aliskirén desde 37.5 hasta 300 mg/día o losartán 100 mg/día. En pacientes tratados con aliskirén, encontraron una caída de presión arterial sistólica, dependiente de la dosis, que alcanzó su nivel máximo de 8-11mmHg, con dosis de 150 y 300 mg/día y el decremento en la presión sistólica fue similar a la producida por el losartán. La actividad de la renina plasmática se redujo del 50 hasta un 80% con aliskirén, mientras que con losartán se duplicó.

En el estudio de Stanton *et al.* (2003), las pruebas clínicas realizadas en más de 14,000 pacientes hipertensos han demostrado que la monoterapia de aliskirén provee en promedio un decremento de placebo ajustado en presión sistólica y diastólica de

9.2/5.4mmHg y 11.2/7.4mmHg, respectivamente con dosis de 150-300 mg/día (Gradman *et al.*, 2005).

En numerosos estudios comparativos con hidroclorotiazida (HCTZ), amlodipino, ramiprilo, lisinopril, valsartán, losartán e irbesartán, administrados en dosis terapéuticas se ha demostrado de manera clara que la eficacia antihipertensiva del aliskirén es similar o ligeramente mayor que aquellos compuestos (Schmieder *et al.*, 2009; Stanton *et al.*, 2003; Strasser *et al.*, 2007). Además, el efecto antihipertensivo que presenta el aliskirén no se ve afectado por el género o edad del paciente (Gradman *et al.*, 2010).

En un estudio realizado recientemente (AGELESS), se empleó aliskirén para disminuir la hipertensión sistólica en población geriátrica (Duprez *et al.*, 2010), el cual ha examinado los efectos de 150-300 mg/día de aliskirén en 901 pacientes hipertensos mayores o igual a 65 años, con hipertensión sistólica, en comparación con 5-10 mg/día de ramiprilo. En esta población, los decrementos promedio de la presión sistólica y diastólica inducidos por el aliskirén fueron significativamente mayores contra los observados con el ramiprilo (14.0 contra 11.6mmHg y 5.1 contra 3.6mmHg), respectivamente y el porcentaje de pacientes que consiguieron controlar su presión sanguínea fue mayor con el aliskirén que con el ramiprilo (42% contra 33%); también un menor número de pacientes tratados con aliskirén requirieron un tratamiento extra con diuréticos y antagonistas de calcio. De igual manera en pacientes con obesidad (IMC>30) e hipertensos tratados con 150-300mg/día de aliskirén, consiguieron una mayor reducción de presión sanguínea, que con la hidroclorotiazida en dosis de 12.5-25 mg/día (Schmieder *et al.*, 2009).

Una característica adicional del aliskirén es que su efecto antihipertensivo persiste por más de 24 horas y se mantiene incluso cuando se olvida la administración de una dosis de éste, en mayor grado que en los pacientes tratados con irbesartán o ramiprilo (Palatini *et al.*, 2010). La gran persistencia de aliskirén fue confirmada por Andersen *et al.* (2009), que demostraron la reducción de la actividad de renina plasmática y presión sanguínea, y sus efectos siguieron hasta por 4 semanas después de suspender el tratamiento con aliskirén, lo que sugiere un efecto inhibidor de renina el cual va más allá de la terminación del tiempo de vida media del medicamento. Estos

hallazgos concuerdan con la inhibición de la renina por el aliskirén la cual ocurre dentro de las células secretoras de renina del aparato yuxtaglomerular.

Dado que los pacientes hipertensos requieren dos o más agentes para conseguir un buen control de la presión sanguínea, el aliskirén fue probado en combinación con numerosos medicamentos antihipertensivos. La combinación más conveniente fue la del aliskirén con un diurético (Villamil *et al.*, 2007), administraron aleatoriamente a 2776 pacientes hipertensos, un tratamiento de “una vez al día”, con aliskirén con dosis (75, 150 y 300 mg/día) e hidroclorotiazida (6.25, 12.5 o 25 mg/día), la combinación de aliskirén e HCTZ, o placebo, en un diseño factorial. Descubrieron que el tratamiento combinado era superior a ambas monoterapias en la reducción de la presión sistólica y diastólica en 21.2/14.3mmHg, respectivamente, con aliskirén a una dosis de 300 mg e HCTZ a 25 mg. Además, la combinación, de manera consistente, resultó en mejores condiciones de control que cualquiera de las monoterapias. La monoterapia de aliskirén redujo la actividad de la renina plasmática en un 65% desde la línea base y la terapia combinada de aliskirén 300 mg e HCTZ 25 mg la redujo en un 62%, aunque la monoterapia de HCTZ aumentó la actividad de la renina plasmática en un 72%. Estos hallazgos fueron esencialmente confirmados en dos estudios publicados recientemente (Black *et al.*, 2010). El aliskirén solo, o en combinación con HCTZ en pacientes con hipertensión grado 2 para proporcionar un control rápido e intensivo de la presión sanguínea (ACQUIRE) (Black *et al.*, 2010), estudio realizado en 688 pacientes con hipertensión grado 2, demostró que la combinación de aliskirén 150 mg/día con HCTZ 12.5 mg/día proporcionan una reducción importante de la presión sanguínea (30.0/12.6mmHg), significativamente mayor a la alcanzada solo con aliskirén (20.3/8.2mmHg). Estos decrementos en la presión sanguínea fueron de magnitud similar en subgrupos de pacientes con presión sistólica alta y obesidad.

En el estudio de aliskirén y el amlodipino que es un bloqueador de canales de calcio como estrategia inicial en el tratamiento para el control de la hipertensión (ACCELERATE) (Brow *et al.*, 2011), se trataron 1254 pacientes hipertensos, en el cual se asignó aleatoriamente un tratamiento con aliskirén o con amlodipino (solos o combinados). Luego de 16 semanas, los pacientes con la combinación (aliskirén 300mg/día y amlodipino 10 mg/día), tuvieron una reducción mayor de presión arterial

de 6.5/3.7mmHg en la presión sistólica y diastólica comparado con las monoterapias a dosis equivalentes. Después de 24 semanas, los pacientes fueron tratados con la combinación durante 8 semanas, la diferencia en las reducciones de la presión eran aún favorables para los pacientes que iniciaron el estudio con la combinación, por 1.4/0.9mmHg de presión sistólica y diastólica, lo que sugirió que es más conveniente iniciar el tratamiento con la combinación de medicamentos para obtener un control de presión más rápido. Además, los efectos secundarios observados en el grupo tratado con la combinación fueron parecidos a aquellos que solo fueron tratados con aliskirén, pero menos frecuentes que los del grupo tratado con amlodipino y, en particular, puede reducir la discontinuación del tratamiento debido al edema periférico.

La combinación de aliskirén con IECA o ARAII es menos efectiva en la reducción de la presión sanguínea que la combinación con diuréticos. En una prueba realizada en 837 pacientes con hipertensión y diabetes mellitus, la adición de ramiprilo 10 mg con aliskirén 300 mg/día dio un decremento mayor en la media de presión sistólica y diastólica de 2.1/0.5mmHg comparada con la monoterapia de aliskirén. Con la terapia combinada, la actividad de la renina plasmática se redujo en un 48% a pesar de los grandes incrementos en la concentración de renina plasmática (Uresin *et al.*, 2007). En otro estudio realizado en 1797 pacientes con hipertensión grado 2, se examinaron los efectos antihipertensivos del aliskirén (150-300 mg/día) y valsartán (160-320 mg/día) sólo o en combinación, encontraron que con la dosis más alta de ambos medicamentos, la combinación disminuyó la presión diastólica solo ligeramente más que con las monoterapias (12.2 contra 9 y 9.7mmHg, respectivamente, para aliskirén y valsartán por si solos) sin ningún incremento en la razón clínica de efectos secundarios clínicos y de laboratorio (Oparil *et al.*, 2007).

Para explicar el efecto antihipertensivo adicional de la combinación, la explicación ha avanzado de tal forma, que niveles exageradamente altos de concentración de renina plasmática inducidos por el doble bloqueo puede superar la inhibición de la actividad enzimática de la renina, ocasionando incrementos paradójicos de presión sanguínea (Sealey y Laragh, 2007, 2009). Además, se encontró en un estudio aleatorio de 4875 pacientes, que la incidencia de incrementos paradójicos en la presión sanguínea por encima de 10/5mmHg fue del 3.9% para el aliskirén,

parecido a lo observado con el irbesartán, losartán, valsartán, ramiprilo e HCTZ en dosis terapéuticas convencionales (Stanton *et al.*, 2010). Por otra parte, ninguno de los 536 pacientes que recibieron aliskirén 300 mg/día, exhibieron un incremento en la presión sistólica (mayor a 10mmHg) que se asoció con un incremento significativo en la actividad de la renina plasmática. Los beta-bloqueadores aún son ampliamente utilizados para tratar la hipertensión, estos fármacos contribuyen a la secreción de renina medida normalmente con la disminución de la actividad de renina plasmática. Por lo tanto, hay motivos para combinar beta-bloqueadores con aliskirén para mitigar el incremento en la concentración de renina plasmática inducido por la inhibición de renina. Para probar esta hipótesis, Dietz *et al.* (2008), asignaron aleatoriamente a 634 pacientes hipertensos, aliskirén (150 mg/día), atenolol (50 mg/día) o una combinación de ambos. Después de 12 semanas de tratamiento las reducciones en la presión sanguínea fueron mayores con la combinación que con cualquiera de las monoterapias (17.3/14.1 contra 14.3/11.3 para aliskirén y 14.3/13.7mmHg para atenolol). Como se esperaba, al adicionar atenolol se reduce el incremento en la actividad de renina plasmática inducido por aliskirén y reducida tanto por la combinación, como por el aliskirén o por el atenolol de manera individual (un 61%, 65% y 52%) (Solomon *et al.*, 2009).

### ***Protección cardiovascular***

Para examinar si el aliskirén posee acciones de protección cardiovascular, se implementó un vasto programa de pruebas químicas (ASPIRE-HIGHER), en el cual se involucraron más de 35,000 pacientes en 14 estudios a doble ciego. Estas investigaciones tienen la intención de dirigir los efectos del aliskirén en opciones clínicas relacionadas con paros cardíacos, insuficiencia renal, diabetes e infarto al miocardio.

El estudio “El aliskirén en hipertrofia ventricular izquierda” (ALLAY) dirigió los efectos del aliskirén 300mg y losartán 100mg, en forma individual y combinados. La masa ventricular izquierda fue analizada y evaluada por resonancia magnética (Solomon *et al.*, 2009). Se realizaron estudios en 400 pacientes hipertensos con sobrepeso e hipertrofia ventricular izquierda, a los que se les dio seguimiento durante

36 semanas. Con la combinación resultó una reducción ligeramente mayor en la masa ventricular comparado con el losartán y el aliskirén por si solos (5.8 contra 4.8 y 4.9 g/m<sup>2</sup>), mientras que la presión sanguínea fue igualmente reducida en las 3 grupos de tratamiento del estudio. La velocidad de los efectos secundarios también fue similar entre los grupos del tratamiento. Estos resultados sugieren que un bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona tiene el potencial para inducir una mayor regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, pero se requiere una mayor observación para corroborar este efecto benéfico (McMurray *et al.*, 2008).

El aliskirén tiene un excelente nivel de tolerabilidad a cualquier edad incluyendo a personas de la tercera edad. En estudios con duración de 26 a 52 semanas, se observaron los efectos adversos que genera el aliskirén, los cuales fueron hipotensión y edema periférico; la incidencia de angioedema y urticaria; la tos fue menos frecuente con el aliskirén en comparación con otros antihipertensivos, la frecuencia de disfunción renal e hipercalemia fueron también muy bajas. El tratamiento con 600 mg de aliskirén se reportó asociado con diarrea. No se observaron evidencias de incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal o úlceras (White *et al.*, 2010).

## FICHA DESCRIPTIVA

### ***Descripción***

Aliskirén es un inhibidor de la renina. Fue aprobado en 2007 en E.U. por la Administración de Drogas y Alimentos de E.U. (FDA), para el tratamiento de la hipertensión.

### ***Sinónimos***

Rasilez o SPP 100.

### ***Marcas comerciales***

Rasilez y Tekturna.

### ***Mezclas comerciales***

No hay disponibles.

### ***Categorías***

Agente antihipertensivo.

### ***Fórmula Química***

$C_{30}H_{53}N_3O_6$

### ***Nombre de la IUPAC***

(2S, 4S, 5S, 7S)-5 amino-N-(2-carbamil-2,2,dimetil)-4-hidroxi-7-{{4-metoxi-3-(3-metoxipropoxil fenil]metil}-8-metil-2-(propano-2-)nonaminamida.

### ***Indicación***

Indicado para el tratamiento de la hipertensión leve a moderada. Puede ser utilizado solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

### ***Farmacodinamia***

Aliskirén es un inhibidor no peptídico de la renina, comercializado bajo el nombre de Tekturna por Novartis.

### ***Mecanismo de acción***

Aliskirén es un inhibidor directo de la actividad de renina plasmática y la inhibición de la conversión de angiotensinógeno a Ang I. Aliskirén suprime la realimentación negativa, que conduce a un aumento compensatorio en la concentración de renina en plasma. Cuando este aumento se produce durante el tratamiento con IECA y los inhibidores de renina, el resultado es un aumento de la actividad de la renina plasmática. Durante el tratamiento con aliskirén, el aumento de los niveles de renina está bloqueado, por lo que la actividad de renina plasmática, la Ang I y Ang II son reducidos, si aliskirén se utiliza como monoterapia o en combinación con otros agentes antihipertensivos. Reducciones de la actividad de renina plasmática en los ensayos clínicos van desde aproximadamente un 50% - 80%, no relacionada con la dosis y no se correlacionan con la reducción de la presión arterial. Se desconocen las implicaciones clínicas de las diferencias en el efecto sobre el aliskirén.

### ***Absorción***

El aliskirén se absorbe rápidamente tras la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de 2.6%.

### ***Unión a proteínas***

47% - 51%.

### ***Metabolismo***

La oxidación por parte del citocromo P450 (CYP) 3A4 produce dos metabolitos que representan aproximadamente el 5% del fármaco en el plasma. El aliskirén se elimina principalmente a través de la vía biliar/fecal como fármaco inalterado y en menor medida a través del metabolismo oxidativo a través de CYP 3A4. Sólo el 0.6% de la dosis oral se recuperó en la orina.

***Ruta de eliminación***

Cerca del 78% de la dosis absorbida, se elimina por vía biliar-fecal.

***Tiempo de vida media***

Va de 24 a 41 horas.

***Toxicidad***

La manifestación más probable de una sobredosis sería una hipotensión.

***Formas de dosificación***

FORMA	RUTA	DOSIS
Tableta recubierta	Oral	150 mg.
Tableta recubierta	Oral	300 mg.

***Costos***

Los costos varían, según la marca, la mezcla que ofrece el laboratorio farmacéutico y la dosis del fármaco; los cuales van desde los 2.92 USD hasta los 3.76 USD por tableta.

***Propiedades***

Estado sólido.

PROPIEDAD	VALOR
Solubilidad en agua	Muy soluble
logP	3.3

(Gradman *et al.*, 2005; 2006; 2008).

## Captoprilo

Por vía oral, el captoprilo se absorbe con rapidez y tiene una biodisponibilidad de 75%, aproximadamente. Las concentraciones plasmáticas máximas ocurren en el transcurso de 1 h, y el fármaco se elimina con rapidez (la semivida es de unas 2h.). La mayor parte del fármaco se elimina en orina, 40 a 50% como captoprilo, y el resto como dímeros disulfuro de este último y disulfuro de captoprilo-cisteína. La dosis de captoprilo varía de 6.25 a 150mg, dos a tres veces al día; 6.25mg tres veces al día o 25 mg dos veces al día son apropiados al inicio del tratamiento de la insuficiencia cardiaca e hipertensión, respectivamente, la mayoría de los enfermos no debe recibir dosis diarias de más de 150 mg. Dado que los alimentos disminuyen de 25 a 30% la biodisponibilidad oral del captoprilo, este último se proporciona 1 h antes de las comidas.

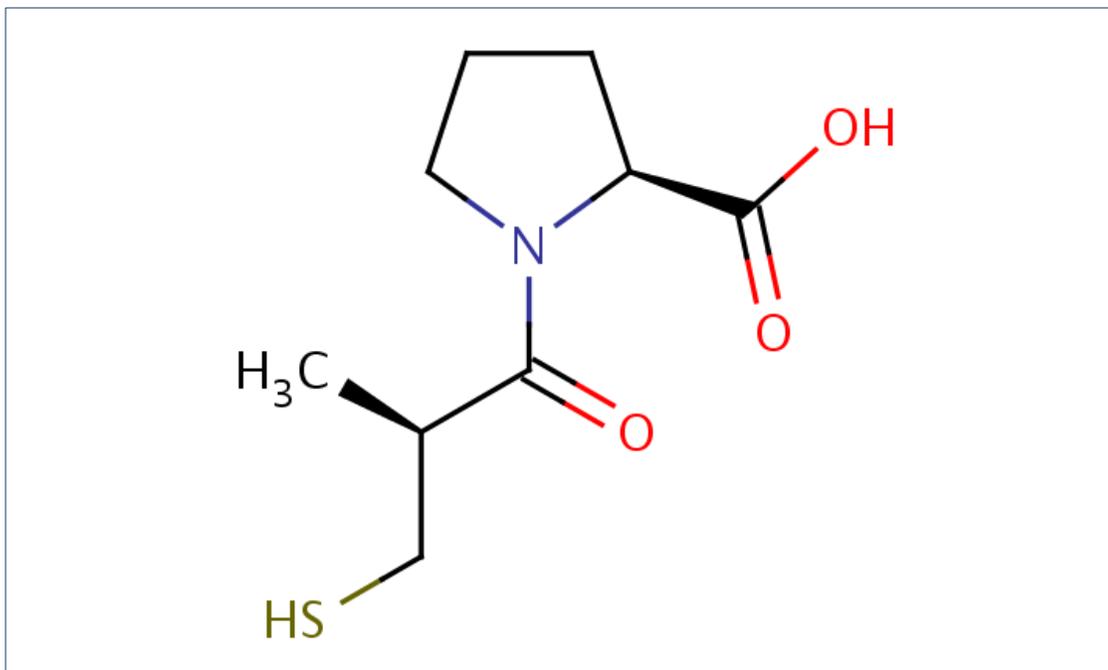


Figura 10. Estructura química del captoprilo.

***Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).***

Además de causar dilatación arteriolar general, los IECA incrementan la adaptabilidad de arterias de gran calibre, lo cual contribuye a reducir la presión sistólica.

La frecuencia cardíaca y las concentraciones plasmáticas de catecolaminas por lo general aumentan poco, si es que lo hacen.

Los IECA reducen, pero no cambian mucho, la secreción de aldosterona. Dicha secreción se conserva en cifras adecuadas mediante otros estímulos esteroideogénicos como hormona adrenocorticotrópica y  $K^+$ .

Además normalizan la presión arterial en un 50% de los pacientes con hipertensión leve a moderada. En el 90% de los enfermos con hipertensión leve a moderada, la hipertensión se controla mediante la combinación de IECA con un bloqueador de los canales de  $Ca^{2+}$ , un bloqueador de los receptores adrenérgicos beta, o algún diurético (Zusman, 1993).

Hay un número cada vez mayor de pruebas de que los IECA son mejores que otros antihipertensivos en sujetos hipertensos con diabetes, y en ellos mejoran la función endotelial (O'Driscoll *et al.*, 1997), y disminuyen el número de trastornos cardiovasculares en mayor grado de como lo hacen los bloqueadores de canales del calcio (Estacio y Schrier, 1998; Tatti *et al.*, 1998) o diuréticos y antagonistas de receptores adrenérgicos beta aplicados en la monoterapia (Hansson *et al.*, 1999).

Ahora está claro que, a menos que estén contraindicados, deben administrarse IECA a todo paciente con alteraciones de la función sistólica del ventrículo izquierdo, independientemente de si presenta o no síntomas de insuficiencia cardíaca manifiesta.

En varios estudios clínicos importantes, prospectivos, aleatorizados, se confirma la utilidad de los IECA en sujetos con diversos grados de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

Tales investigaciones demuestran que la inhibición de la ECA en sujetos con disfunción sistólica evita o retrasa la progresión de insuficiencia cardíaca, aminora la incidencia de muerte súbita e infarto de miocardio, disminuye la hospitalización y mejora la calidad de vida.

La inhibición de la ECA por lo general reduce la poscarga y la tensión sistólica de pared, y aumentan tanto el gasto cardíaco como la frecuencia cardíaca, al igual que los índices de trabajo y de volumen sistólico (Lage *et al.*, 2002).

Por lo general, se conservan bien los flujos sanguíneos cerebral y coronario, incluso cuando la presión arterial de la circulación general se reduce.

En la insuficiencia cardíaca, los IECA reducen la dilatación ventricular y tienden a restituir la forma elíptica normal del corazón. Los IECA pueden lograr la reestructuración ventricular a través de cambios en la precarga/poscarga, previniendo los efectos de crecimiento de la Ang II en miocitos y atenuando la fibrosis cardíaca inducida por Ang II y aldosterona (Harada *et al.*, 2001).

Algunos estudios de gran magnitud, prospectivos y con asignación aleatoria en miles de pacientes han aportado pruebas convincentes de que los IECA disminuyen la mortalidad global si el tratamiento se comienza en un periodo muy cercano al infarto. Los efectos beneficiosos de los inhibidores mencionados en el infarto agudo de miocardio son particularmente importantes en sujetos hipertensos (Borghi *et al.*, 1999) y en diabéticos (Gustafsson *et al.*, 1999; Zuanetti y Latini, 1997).

El estudio HOPE demostró que los pacientes con riesgo alto de fenómenos cardiovasculares se beneficiaron de modo considerable mediante el tratamiento con los IECA.

El estudio clínico EUROPA demostró que la inhibición de la ECA redujo la mortalidad por enfermedad CV e infarto de miocardio (European Trial, 2003). El estudio APRES señaló que los efectos beneficiosos de la inhibición de la ECA, en pacientes con alto riesgo de fenómenos CV se expresaban incluso después de la revascularización coronaria (Kjoller-Hansen *et al.*, 2000). En consecuencia, los estudios HOPE, EUROPA y APRES sugieren que debe expandirse el uso de los IECA a la población de pacientes con riesgo de acontecimiento cardiovascular isquémico.

La diabetes mellitus es la principal causa de enfermedad renal; en pacientes con diabetes mellitus tipo I y nefropatía diabética el captoprilo previene o retarda la progresión de la afección renal (Lewis *et al.*, 1993; Euclid Study Group, 1997). Los efectos nefroprotectores de los IECA en la diabetes tipo I, son en parte independientes

de la disminución de la presión arterial. Es más difícil demostrar la nefroprotección específica por IECA en diabéticos tipo 2 (Ravid *et al.*, 1998; 1996; 1993).

El incremento de la presión capilar glomerular induce lesión glomerular y dichos fármacos reducen este parámetro tanto al disminuir la presión arterial como al dilatar las arteriolas eferentes renales.

Antes de utilizar los IECA, los pacientes con crisis renales por esclerodermia por lo general fallecían en el transcurso de varias semanas, tales inhibidores mejoraron considerablemente este fenómeno (Steen y Medsger, 1990).

***Efectos adversos de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.***

Son raras las reacciones indeseables importantes a los IECA y en general se toleran bien estos medicamentos, los posibles efectos adversos que podrían presentarse en el consumo de IECA son: hipotensión, tos, hiperpotasemia, insuficiencia renal aguda, potencial fetopático, exantema cutáneo, proteinuria, angioedema, disgeusia, neutropenia, glucosuria, hepatotoxicidad interacciones farmacológicas (Guazzi *et al.*, 1998; Tenenbaum *et al.*, 1997; Hagley *et al.*, 1993; Israili y Hall, 1992; Brent y Beckman, 1991; Cressman *et al.*, 1982).

## FICHA DESCRIPTIVA

**Descripción**

Captoprilo es un potente inhibidor competitivo de la ECA, la enzima responsable de la conversión de Ang I a Ang II. La Ang II regula la presión arterial y es un componente clave en el SRAA. El captoprilo se puede utilizar en el tratamiento de la hipertensión arterial.

**Sinónimos**

Captopril del latín Captoprilum, L-Captopril.

**Marcas Comerciales**

NOMBRE	COMPAÑÍA
Acepress	Bernofarm (Indonesia)
Acepril	BMS (Reino Unido)
Capoten	Bristol-Myers
Captolane	Sanofi-Aventis (Francia)
Captoril	Novopharm (Canadá)
Cesplon	Esteve (España)
Dilabar	Qualigen (España)
Garranil	Aristegui (España)

**Mezclas comerciales**

NOMBRE COMERCIAL	INGREDIENTES
Acediur	Captopril+ HCTZ
Aceplus	Captopril+ HCTZ
Capozide	Captopril+ HCTZ

**Categorías**

Agente antihipertensivo, inhibidor de la ECA.

**Fórmula química****Nombre IUPAC**

(2S)-1-[(2S)-2-metil-3 sulfanilpropanol]-pirrolidina-2-ácido carboxílico.

**Indicación**

Para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial o renovascular (por lo general se administra con otros fármacos, particularmente, diuréticos tiacídicos). Puede ser utilizado para tratar la insuficiencia cardiaca congestiva en combinación con otros fármacos (por ejemplo: glucósidos cardiacos, diuréticos, bloqueadores beta-adrenérgicos). Puede mejorar la supervivencia en pacientes con disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio. Puede ser utilizado para el tratamiento de la nefropatía diabética.

**Farmacodinamia**

El captoprilo, inhibidor de la ECA, antagoniza el efecto del SRAA. El SRAA es un sistema homeostático de regulación hemodinámica, el agua y el equilibrio electrostático. Durante la estimulación simpática o cuando se reduce la presión sanguínea o el flujo de sangre renal, la renina se libera de las células granulares del

aparato yuxtaglomerular en los riñones. En la corriente de la sangre escinde el angiotensinógeno circulante a Ang I, que posteriormente se escinde para generar Ang II por la ECA.

La Ang II aumenta la PA inicialmente estimulando la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal. La aldosterona viaja al túbulo contorneado distal y túbulo colector de nefronas en el que aumenta la reabsorción de sodio y agua mediante el aumento del número de canales de sodio y ATPasa de sodio y potasio en las membranas celulares. Además, la Ang II, estimula la secreción de vasopresina (conocida como hormona antidiurética, HAD) de la glándula pituitaria posterior. La HAD estimula aún más la reabsorción de agua desde los riñones a través de la inserción de los canales de acuaporina-2 en la superficie apical de las células del túbulo contorneado distal y los túbulos colectores. La Ang II aumenta la PA a través de la vasoconstricción arterial directa. La estimulación del receptor AT1, por la Ang II en las células del músculo liso vascular conduce a una cascada de eventos que resultan. Además de estos importantes efectos, la Ang II induce la respuesta de sed a través de la estimulación de las neuronas hipotalámicas. Los IECA inhiben la conversión rápida de Ang I en Ang II y antagonizan los aumentos inducidos por el SRAA en la PA.

La ECA también conocida como cininasa II está implicada en la desactivación enzimática de la bradicinina. La inhibición de la desactivación de los niveles de bradicinina, provoca mayor vasodilatación y disminución de la PA.

### ***Mecanismo de acción***

Existen 3 isoformas de la ECA, las cuales cuentan con alguno de los sitios activos C o N-terminal o con ambos sitios. Aunque los dos dominios tienen una alta similitud de secuencia, desempeñan funciones fisiológicas distintas. El dominio C es predominantemente involucrado en la regulación de la PA, mientras que el dominio N desempeña un papel en la diferenciación de células madre hematopoyéticas y la proliferación. Los IECA se unen e inhiben la actividad de ambos dominios, pero tienen mucha más afinidad al dominio C.

El captoprilo, uno de los pocos IECA que no es un profármaco, compite con Ang I por la unión con la ECA e inhibe la proteólisis enzimática de Ang I para

convertirse en Ang II. La disminución de los niveles de Ang II en el cuerpo disminuye la presión sanguínea mediante la inhibición de los efectos presores de la Ang II. El captoprilo también provoca un aumento en la actividad de renina en plasma probablemente debido a una pérdida de retroalimentación mediada por la inhibición por Ang II sobre la liberación de renina y/o la estimulación de mecanismos reflejos a través de barorreceptores. La afinidad del captoprilo por la ECA es aproximadamente 30,000 veces mayor que la de Ang I.

### ***Absorción***

Se absorbe del 60% -75% en ayunas.

### ***Unión a proteínas***

Del 25% - 30% del fármaco se liga a proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina.

### ***Metabolismo***

El metabolismo es hepático. Los principales metabolitos son disulfuro de captopril-cisteína y el dímero de disulfuro de captoprilo. Los metabolitos pueden someterse a interconversiones reversibles.

### ***Ruta de eliminación***

Más del 95% de la dosis absorbida se elimina por orina; del 40 al 50% como fármaco inalterado y el resto como metabolitos.

### ***Tiempo de vida media***

Es de 2 horas.

### ***Toxicidad***

Los síntomas de sobredosis incluyen vómitos y disminución de la presión arterial. Los efectos secundarios incluyen sarpullido dependiente de la dosis (generalmente

maculopapular), alteraciones del gusto, hipotensión, irritación gástrica, tos y angioedema.

### ***Formas de dosificación***

<b>FORMA</b>	<b>RUTA</b>	<b>DOSIS</b>
Tableta	Oral	12.5 mg
Tableta	Oral	25 mg
Tableta	Oral	50 mg
Tableta	Oral	100 mg

### ***Costos***

Varían según la marca y el laboratorio farmacéutico, los costos van desde los 0.22 USD hasta los 4.53 USD por cada tableta.

### ***Propiedades***

Estado sólido.

<b>PROPIEDAD</b>	<b>VALOR</b>
Solubilidad en agua	Gradualmente soluble
logP	0.34

(Atkinson *et al.*, 1979; Patchett *et al.*, 1980; Smith y Vane 2003).

**APARTADO XI****Losartán**

A principios del decenio de 1980 ocurrió un avance importante con la publicación de patentes de una serie de derivados del ácido imidazol-5-acético que atenuaban las respuestas presoras a la Ang II en ratas, el S-8307 y el S-8308, eran antagonistas no peptídicos de los receptores de angiotensina II.

Se sintetizó el losartán (fig. 11), potente antagonista no peptídico de los receptores AT1, activo por vía oral y selectivo (Timmermans *et al.*, 1993). Fue hasta 1995, que en Estados Unidos se aprobó el losartán para uso clínico (Perlman *et al.*, 1997).

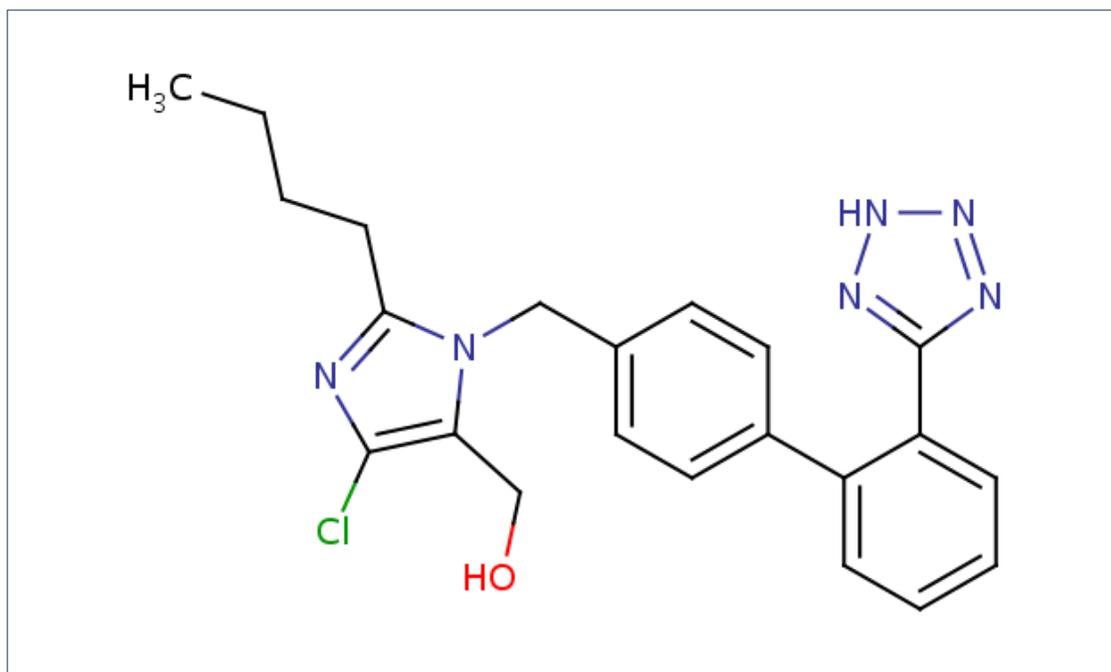


Figura 11. Estructura química del losartán.

***Mecanismo de acción***

El losartán por sí mismo muestra antagonismo no superable, pero el EXP3174, que es el metabolito activo de dicho fármaco, origina cierto grado de bloqueo no superable. El mecanismo del antagonismo no superable quizá dependa de la cinética de disociación lenta de los compuestos del receptor AT1; sin embargo, pudieran contribuir otros factores como la internalización del receptor inducida por la unión con el antagonista AT1 (McConnaughey e Ingenito, 1999). El antagonismo no superable tiene la ventaja teórica de originar bloqueo sostenido del receptor incluso si aumentan los niveles de ligando endógeno y por alguna situación no se administran algunas dosis del fármaco (Csajka *et al.*, 1997; Timmermans *et al.*, 1993).

***Absorción y eliminación del fármaco***

El 14% de una dosis de losartán se transforma en el metabolito llamado EXP3174, más potente que el losartán, antagonista del receptor AT1 (Levy *et al.*, 2000).

Por vía oral se obtienen valores plasmáticos máximos de losartán y del metabolito en un periodo de 1-3 horas, presenta un tiempo de vida media de 2.5 y 6-9 horas, mientras que su eliminación desde el plasma se debe a la depuración por los riñones e hígado. La dosis recomendada es de 1 a 2 veces/día con dosis total de 25-100 mg/día (Levy *et al.*, 2000).

***Efectos adversos***

A diferencia de los IECA, los ARAII no originan tos y la incidencia de angioedema es mucho menor, los ARAII tienen capacidad teratógena y es mejor no utilizarlos antes del segundo trimestre de embarazo. Los ARAII deben utilizarse con cautela en personas cuya presión arterial o función renal dependen netamente del sistema renina-angiotensina (por ejemplo: en la estenosis de arteria renal). En tales pacientes, los ARAII originan, hipotensión, oliguria, hiperazoemia progresiva o insuficiencia renal aguda. Pueden causar hiperpotasemia en sujetos con nefropatía o en individuos que reciben complementos de potasio o diuréticos ahorradores de este ion.

Los ARAII intensifican el efecto hipotensor de otros antihipertensivos, efecto deseable pero que a veces obliga a hacer ajustes de la dosis.

## FICHA DESCRIPTIVA

**Descripción**

El losartán es un bloqueador del receptor de Ang II (tipo I), que puede ser utilizado solo o con otros agentes para tratar la hipertensión. El losartán y su metabolito el EXP3174, pueden reducir la presión arterial ya que actúan como antagonistas del SRAA, que compiten con la Ang II por la unión al receptor tipo 1 (AT1).

A diferencia de los IECA, los ARAII no tienen el efecto de la tos seca. El losartán puede ser utilizado para tratar la hipertensión arterial, la hipertensión sistólica aislada, la hipertrofia ventricular izquierda y la nefropatía diabética. También puede ser utilizado como un agente alternativo para el tratamiento de la disfunción sistólica, infarto de miocardio, enfermedad de la arteria coronaria y la insuficiencia cardiaca.

**Sinónimos**

DUP 89 o losartán potásico.

**Marcas comerciales**

Cozzar Merck & Co., Hyzzar, Lacidipino y Lortaan.

**Mezclas comerciales**

MARCA	INGREDIENTES
Anzaplus	Losartán + HCTZ
Hyzaar	Losartán + HCTZ

**Categorías**

Agente antihipertensivo, antagonista del receptor de angiotensina II, agente antiarrítmico y bloqueador de los receptores tipo 1 de angiotensina II.

**Fórmula química**

$C_{22}H_{23}ClN_6O$

**Nombre de la IUPAC**

[2-butyl-4-cloro-1-({4[2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5yl)fenil]fenil}metil)-1H-imidazol-5yl]metanol.

**Indicaciones**

Puede ser utilizado como agente de primera línea para el tratamiento de la hipertensión arterial no complicada, la hipertensión sistólica aislada y la hipertrofia ventricular izquierda. Puede ser utilizado como agente de primera línea para retrasar la progresión de la nefropatía diabética. El losartán puede también ser utilizado como un agente de segunda línea en el tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva, disfunción sistólica, infarto de miocardio y enfermedad de la arteria coronaria en aquellos intolerantes de los IECA.

**Farmacodinamia**

El losartán es el primero de una clase de agentes antihipertensivos llamados bloqueadores del receptor de la angiotensina II (ARAII). El losartán y su metabolito activo, el EXP3174, son de tipo-1 específicos y selectivos del receptor de angiotensina II a través del SRAA. El SRAA es un sistema homeostático para la regulación de la hemodinámica, el agua y el equilibrio electrolítico. Durante la estimulación simpática o cuando se reduce la presión sanguínea o el flujo sanguíneo renal, la renina se libera de las células granulares del aparato yuxtaglomerular en los riñones. La renina escinde el angiotensinógeno circulante a Ang I, que se escinde por la ECA en Ang II. La Ang II aumenta la presión sanguínea mediante el aumento de la resistencia periférica total, el aumento de la reabsorción de sodio y agua en los riñones a través de la secreción de aldosterona, y la alteración de la estructura cardiovascular. La Ang II se une a 2 receptores: AT1 y los tipo-2 del receptor de Ang II (AT2). El receptor AT1 es un receptor acoplado proteína G (GPCR) que media los efectos vasoconstrictores y secretores de aldosterona de la angiotensina II. Los estudios realizados en los últimos años sugieren que los receptores AT2 antagonizan los efectos mediados por el receptor AT1 y afecta directamente a largo plazo de la presión arterial, mediante la inducción de vasodilatación y el aumento de la excreción urinaria de sodio.

Los ARAII son antagonistas competitivos no peptídicos del receptor AT1, bloquean la capacidad de la Ang II para estimular efectos proliferativos, presoras y celulares. A diferencia de los IECA, los ARAII no afectan a la vasodilatación inducida por bradicinina. El efecto global de los ARAII es una disminución de la presión arterial.

### ***Mecanismo de acción***

El losartán inhibe competitivamente la unión de Ang II al receptor AT1 en muchos tejidos incluyendo el músculo liso vascular. El losartán se metaboliza a su metabolito activo, el EXP3174, que es de 10 a 40 veces más potente que el losartán y actúa como un antagonista no competitivo del receptor AT1. El losartán es 1,000 veces más selectivo con el receptor AT1 que para el receptor AT2. La inhibición de la secreción de aldosterona puede aumentar la excreción de sodio y agua. El losartán es eficaz para la reducción de la presión arterial y puede ser utilizado para tratar la hipertensión esencial, la hipertrofia ventricular izquierda y la nefropatía diabética.

### ***Absorción***

Se absorbe bien, la biodisponibilidad sistémica del losartán es de aproximadamente 33%.

### ***Unión a proteínas***

Del 99.7% principalmente a la albúmina.

### ***Metabolismo***

El losartán se metaboliza a un derivado del ácido 5-carboxílico (EXP3174) a través de un intermedio aldehído (EXP3179), principalmente por el citocromo P450 (CYP) 2C9 y CYP3A4. EXP3174 es un metabolito activo con la potencia de 10 a 40 veces mayor que su antecesor, el losartán. Aproximadamente el 14% del losartán se convierte en EXP3174, sin embargo, el AUC de EXP3174 se encontró que era de 4 a 8 veces mayor que el losartán. El EXP3174 se considera el principal contribuyente de los efectos farmacológicos de éste medicamento.

***Ruta de eliminación***

Después de las dosis únicas de losartán administradas por vía oral, aproximadamente el 4% de la dosis se excreta sin cambios en la orina y aproximadamente el 6% se excreta en la orina en forma del metabolito activo. La excreción biliar contribuye a la eliminación de losartán y de sus metabolitos.

***Tiempo de vida media***

Es de 2 horas y el del EXP3174 es de 6-9 horas.

***Toxicidad***

Hipotensión y taquicardia, podría ocurrir bradicardia por estimulación parasimpática (vagal), LD50= 1000mg/kg por vía oral en ratas.

***Formas de dosificación***

FORMA	RUTA	DOSIS
Tableta, película revestida	Vía oral	25mg
Tableta, película revestida	Vía oral	50 mg
Tableta, película revestida	Vía oral	100 mg

***Costos***

Los costos varían según la descripción de la formulación, que van desde los 78.05 dólares hasta los 211.78 dólares por frasco.

***Propiedades***

PROPIEDAD	VALOR
Punto de fusión	184 °C
Solubilidad	0.82 mg/l

(Dahlo *et al.*, 2002; Guo y Qiu 2003; Bader 2004; Sica 2005; Habashi *et al.*, 2006; Stanfield *et al.*, 2008).

**APARTADO XII****Comparativos entre los fármacos prototipo de cada sitio blanco que presenta el sistema renina-angiotensina-aldosterona**

Para saber si los ARAII muestran equivalencia en su eficacia terapéutica con los IECA, debido a que las dos clases de fármacos bloquean el SRAA, deben considerarse algunos aspectos importantes:

Los ARAII disminuyen la activación de los receptores AT1 con mayor eficacia que los IECA. Estos últimos aminoran la biosíntesis de Ang II, producida por la acción de ECA en la angiotensina I, pero no inhiben otras vías que no dependen de ECA y que generan angiotensina II. Los ARAII bloquean al receptor AT1, razón por la cual los ARAII, a través del receptor mencionado, son antagonistas independientemente de la vía bioquímica que culmine en la formación de angiotensina II.

A diferencia de los IECA, los ARAII activan de manera indirecta los receptores AT2. Los IECA incrementan la liberación de renina; no obstante, dado que dichos inhibidores bloquean la conversión de Ang I en Ang II, la inhibición de ECA no se acompaña de mayores niveles de Ang II. Los ARAII también estimulan la liberación de renina; de todas maneras, en el caso de los ARAII ello se traduce en un incremento en los niveles circulantes de Ang II. Debido a que los receptores AT2 no son bloqueados por los ARAII disponibles clínicamente, esta concentración mayor de Ang II está disponible para activar receptores AT2.

Los IECA incrementan los niveles de diversos sustratos de ECA, incluidos bradicinina y Ac-SDKP. La ECA es una enzima “no discriminadora” que actúa en muy diversos sustratos; por tal razón, la inhibición de ECA ocasiona que aumenten los niveles de los sustratos de dicha enzima y aminora los de sus productos correspondientes.

En la actualidad, los expertos consideran a los ARAII como los medicamentos más adecuados para nefroprotección en diabéticos.

Finalmente, se dice que en base a las nuevas aportaciones, el aliskirén, al ofrecer un mayor potencial de supresión del SRAA, puede representar una ventaja para pacientes tratados con otros agentes que estimulan la actividad de la renina plasmática, tales como diuréticos, vasodilatadores, IECA y los ARAII.

## **CONCLUSIÓN Y PROPUESTAS**

Por lo que hemos visto y repasado nos damos cuenta de que el sistema renina-angiotensina-aldosterona al tener varias implicaciones en vías inflamatorias, apoptoicas, proliferativas, regenerativas de matriz celular y metabólicas, nos obliga a profundizar en el estudio sobre los fármacos implicados en la terapéutica antihipertensiva, para de esta manera tratar de obtener los mayores beneficios posibles que éstos nos otorgan.

Al realizar esta investigación descriptiva, nos damos cuenta de que los tres fármacos son sumamente efectivos sobre el restablecimiento de la presión arterial, sin embargo al realizar el comparativo nos damos cuenta que unos ofrecen mayores ventajas sobre el resto de los fármacos.

En cuanto a eficacia antihipertensiva, que es el objetivo que más nos compete, el captoprilo y el losartán ofrecen una eficacia de hasta un 50%, mientras que el aliskirén presenta una eficacia antihipertensiva ligeramente mayor o igual al de los IECA y ARAII. Dentro de los beneficios que provee el aliskirén es el bloqueo más efectivo del SRAA en el riñón, ya que la inhibición puede ocurrir previamente a la liberación de la enzima en circulación.

Refiriéndonos a posología el aliskirén es el más recomendado ya que la administración es una vez al día. Una dosis de 300 mg de aliskirén ofrece un mayor efecto vasodilatador, al doble que el que ofrecen los IECA y hasta en un 30% superan el efecto de los ARAII, el género y la edad del paciente hipertenso no afecta ni se requiere ajustar la dosis en relación a los niveles de la función renal.

## APARTADO XIV

### ABREVIATURAS

Ac-SDKP: N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina.

ARAI: antagonistas de los receptores de angiotensina II.

ATPasa: adenosil trifosfatasa.

Ca<sup>2+</sup>: ión calcio.

CI<sub>50</sub>: concentración inhibitoria media.

COX: ciclooxigenasa.

COX2: ciclooxigenasa 2.

CV: cardiovascular.

C-terminal: carbono terminal.

ECA: enzima convertidora de angiotensina.

eNOS: síntesis de óxido nítrico endotelial.

EXP3174: metabolito activo del losartán.

GC: gasto cardiaco.

HAS: hipertensión arterial sistémica.

HCTZ: hidroclorotiazida.

His-Leu: aminoácidos esenciales histidina-leucina.

IC: insuficiencia cardiaca.

IDR: inhibidores directos de renina.

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

IR: inhibidor de la renina.

K<sup>+</sup>: ión potasio.

MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinases; proteínas cinasas activadas por mitógenos.

MLV: músculo liso vascular.

ARNm: ácido ribonucleico mensajero.

Na<sup>+</sup>: ión sodio.

NaCl: cloruro de sodio.

NO: óxido nítrico.

N-terminal: amino terminal.

PA: presión arterial.

pH: potencial de hidrógeno.

PPAR gamma: receptores activados por proliferadores de peroxisomas gamma.

SCV: sistema cardiovascular.

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

## **ABREVIATURAS DE FUENTES**

ENSA: Encuesta Nacional de Salud.

NYHA: New York Heart Association.

SSA: Secretaria de Salud.

## **UNIDADES**

mmHg: milímetros de mercurio.

mg/día: miligramos al día.

g/m<sup>2</sup>: gramos sobre metro cuadrado.

nM: nanomolar.

h: hora.

g: gramos.

%: porcentaje, tanto por ciento

## **ESTUDIOS**

ACQUIRE: Aliskiren Alone or in Combination with Hydrochlorothiazide in Patients with State 2 Hypertension to Provide Quick Intensive Control of Blood Pressure.

AGELESS: Aliskiren for Geriatric Lowering of Systolic Hypertension.

ALLAY: Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy.

EUROPA: European Trial, 2003.

HOPE: Heart Outcomes Prevention Study Investigators, 2000.

LIFE: Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension on Study.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Andersen, K., Weinberger, M. H., Constance, C. M., Ali, M. A., Jin, J., Prescott, M. F., & Keefe, D. L. (2009). Comparative effects of aliskiren-based and ramipril-based therapy on the renin system during long-term (6 months) treatment and withdrawal in patients with hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, *10*(3), 157-167. doi: 10.1177/1470320309342407
- Azizi, M., Ezan, E., Nicolet, L., Grognet, J. M., & Menard, J. (1997). High plasma level of N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline: a new marker of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension*, *30*(5), 1015-1019.
- Black, H. R., Kribben, A., Aguirre Palacios, F., Bijarnia, M., Laflamme, A. K., & Baschiera, F. (2010). Aliskiren alone or in combination with hydrochlorothiazide in patients with the lower ranges of stage 2 hypertension: The ACQUIRE randomized double-blind study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, *12*(12), 917-926. doi: 10.1111/j.1751-7176.2010.00378.x
- Borghetti, C., Bacchelli, S., Esposti, D. D., Bignamini, A., Magnani, B., & Ambrosioni, E. (1999). Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation. *Am J Hypertens*, *12*(7), 665-672.
- Brenner, B. M., Cooper, M. E., de Zeeuw, D., Keane, W. F., Mitch, W. E., Parving, H. H., . . . Investigators, Renal Study. (2001). Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, *345*(12), 861-869. doi: 10.1056/NEJMoa011161
- Brent, R. L., & Beckman, D. A. (1991). Angiotensin-converting enzyme inhibitors, an embryopathic class of drugs with unique properties: information for clinical teratology counselors. *Teratology*, *43*(6), 543-546. doi: 10.1002/tera.1420430602
- Brown, M. J., McInnes, G. T., Papst, C. C., Zhang, J., & MacDonald, T. M. (2011). Aliskiren and the calcium channel blocker amlodipine combination as an initial

- treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomised, parallel-group trial. *Lancet*, 377(9762), 312-320. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62003-X
- Campbell, D. J. (2008). Critical view of prorenin and (pro)renin receptor research. *Hypertension*, 51, 1259-1264.
- Cressman, M. D., Vidt, D. G., & Acker, C. (1982). Renal glycosuria and azotemia after enalapril maleate (MK-421). *Lancet*, 2(8295), 440.
- Csajka, C., Buclin, T., Brunner, H. R., & Biollaz, J. (1997). Pharmacokinetic-pharmacodynamic profile of angiotensin II receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet*, 32(1), 1-29.
- Cuadra, A. E., Shan, Z., Sumners, C., & Raizada, M. K. (2010). A current view of brain renin angiotensin system: Is the (Pro) renin receptor the missing link? *Pharmacol Ther*, 125, 27.
- Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo, J. L., Jr., . . . National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. (2003). Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 42(6), 1206-1252. doi: 10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2
- Dahlof, B., Zanchetti, A., Diez, J., Nicholls, M. G., Yu, C. M., Barrios, V., . . . Investigators, Regaal Study. (2002). Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens*, 20(9), 1855-1864.
- de Gasparo, M., Whitebread, S., Mele, M., Motani, A. S., Whitcombe, P. J., Ramjouw, H. P., & Kamber, B. (1990). Biochemical characterization of two angiotensin II receptor subtypes in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol*, 16(Suppl 4), S31-35.
- de la Serna, Fernando, & Peral, de Bruno María. (2012). Angiotensina. In F. d. l. Serna (Ed.), *Insuficiencia Cardíaca Crónica* (3ra ed., pp. 49-82). Argentina: Editorial Federación Argentina de Cardiología.
- Dietz, R., Dechend, R., Yu, C. M., Bheda, M., Ford, J., Prescott, M. F., & Keefe, D. L. (2008). Effects of the direct renin inhibitor aliskiren and atenolol alone or in

- combination in patients with hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 9(3), 163-175. doi: 10.1177/1470320308096411
- Duarte, Mariano, & Dvorkin, Mario A. (2010). Sistema vascular. Presión o tensión arterial. Hipertensión arterial sistémica. In M. A. Dvorkin, D. P. Cardinali & R. H. Iermoli (Eds.), *Best & Taylor. Bases fisiológicas de la práctica médica* (14a ed.). Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana, S.A.
- Duprez, D. A., Munger, M. A., Botha, J., Keefe, D. L., & Charney, A. N. (2010). Aliskiren for geriatric lowering of systolic hypertension: a randomized controlled trial. *J Hum Hypertens*, 24(9), 600-608. doi: 10.1038/jhh.2009.107
- Dvorkin, Mario A. (2010). *Best & Taylor. Bases fisiológicas de la práctica médica* (M. A. Dvorkin, D. P. Cardinali & R. H. Iermoli Eds. 14a ed.). Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana, S.A.
- ENSA. (2003). *Encuesta Nacional de Salud 2000. Tomo 2. La salud en los adultos* (G. Olaiz, R. Rojas, S. Barquera, T. Shamah, C. Aguilar, P. Cravioto, P. López, M. Hernández, R. Tapia & J. Sepúlveda Eds. 1ra ed. Vol. 2). Cuernavaca, Morelos, México: Instituto Nacional de Salud Pública.
- Erdos, E. G., & Sloane, E. M. (1962). An enzyme in human blood plasma that inactivates bradykinin and kallidins. *Biochem Pharmacol*, 11, 585-592.
- Erdos, E. G., & Yang, H. Y. (1967). An enzyme in microsomal fraction of kidney that inactivates bradykinin. *Life Sci*, 6(6), 569-574.
- Estacio, R. O., & Schrier, R. W. (1998). Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the appropriate blood pressure control in diabetes (ABCD) trial. *Am J Cardiol*, 82(9B), 9R-14R.
- Fabiani, Maurice E., Dinh, Diem T., Nassis, Labrini, & Johnston, Colin I. (2002). Enzima convertidora de angiotensina: propiedades básicas, distribución y papel funcional. In S. Oparil & M. Weber (Eds.), *Hipertensión el riñón de Brenner y Rector* (1ra ed.). México, D. F.: McGraw-Hill.
- Ferreira, S. H. (1965). A Bradykinin-Potentiating Factor (Bpf) Present in the Venom of Bothrops Jararaca. *Br J Pharmacol Chemother*, 24, 163-169.

- Ferreira, S. H., & Rocha e Silva, M. (1965). Potentiation of bradykinin and eledoisin by BPF (bradykinin potentiating factor) from *Bothrops jararaca* venom. *Experientia*, *21*(6), 347-349.
- Fisher, N. D., Jan Danser, A. H., Nussberger, J., Dole, W. P., & Hollenberg, N. K. (2008). Renal and hormonal responses to direct renin inhibition with aliskiren in healthy humans. *Circulation*, *117*(25), 3199-3205. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.767202
- Gainer, J. V., Morrow, J. D., Loveland, A., King, D. J., & Brown, N. J. (1998). Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N Engl J Med*, *339*(18), 1285-1292. doi: 10.1056/NEJM199810293391804
- Gradman, A. H., Schmieder, R. E., Lins, R. L., Nussberger, J., Chiang, Y., & Bedigian, M. P. (2005). Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation*, *111*(8), 1012-1018. doi: 10.1161/01.CIR.0000156466.02908.ED
- Gradman, A. H., Weir, M. R., Wright, M., Bush, C. A., & Keefe, D. L. (2010). Efficacy, safety and tolerability of aliskiren, a direct renin inhibitor, in women with hypertension: a pooled analysis of eight studies. *J Hum Hypertens*, *24*(11), 721-729. doi: 10.1038/jhh.2010.11
- Guazzi, M. D., Campodonico, J., Celeste, F., Guazzi, M., Santambrogio, G., Rossi, M., . . . Alimento, M. (1998). Antihypertensive efficacy of angiotensin converting enzyme inhibition and aspirin counteraction. *Clin Pharmacol Ther*, *63*(1), 79-86. doi: 10.1016/S0009-9236(98)90123-0
- Gustafsson, I., Torp-Pedersen, C., Kober, L., Gustafsson, F., & Hildebrandt, P. (1999). Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Trace Study Group. *J Am Coll Cardiol*, *34*(1), 83-89.
- Hagley, M. T., Hulisz, D. T., & Burns, C. M. (1993). Hepatotoxicity associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ann Pharmacother*, *27*(2), 228-231.

- Hansson, Lennard, Kilander, Lena, & Öhrvall, Margareta. (2002). Epidemiología de la hipertensión. In S. Oparil & M. Weber (Eds.), *Hipertensión el riñón de Brenner y Rector* (1ra ed.). México, D. F.: McGraw-Hill.
- Hansson, Lennard, Lindholm, L. H., Niskanen, L., Lanke, J., Hedner, T., Niklason, A., . . . Bjorck, J. E. (1999). Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*, *353*(9153), 611-616.
- Harada, E., Yoshimura, M., Yasue, H., Nakagawa, O., Nakagawa, M., Harada, M., . . . Ogawa, H. (2001). Aldosterone induces angiotensin-converting-enzyme gene expression in cultured neonatal rat cardiocytes. *Circulation*, *104*(2), 137-139.
- Harris, R. C., McKanna, J. A., Akai, Y., Jacobson, H. R., Dubois, R. N., & Breyer, M. D. (1994). Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J Clin Invest*, *94*(6), 2504-2510. doi: 10.1172/JCI117620
- Israili, Z. H., & Hall, W. D. (1992). Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med*, *117*(3), 234-242.
- Ito, S. (1997). Kidney and hypertension: role of the juxtaglomerular apparatus. *Tohoku J Exp Med*, *181*(4), 411-429.
- Jackson, Edwin K. (2007). Renina y angiotensina (J. R. B. Pinto, J. O. Samperio & A. M. P.-T. Ruiz, Trans.). In L. L. Burton (Ed.), *Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica* (Undécima ed.). México, D. F.: McGraw-Hill.
- Katzung, Bertram G. (2009). *Farmacología básica y clínica*: McGraw-Hill.
- Kjoller-Hansen, L., Steffensen, R., & Grande, P. (2000). The Angiotensin-converting Enzyme Inhibition Post Revascularization Study (APRES). *J Am Coll Cardiol*, *35*(4), 881-888.
- Kramer, C., Sunkomat, J., Witte, J., Luchtefeld, M., Walden, M., Schmidt, B., . . . Schieffer, B. (2002). Angiotensin II receptor-independent antiinflammatory and antiaggregatory properties of losartan: role of the active metabolite EXP3179. *Circ Res*, *90*(7), 770-776.

- Krop, M., Garrelts, I. M., de Bruin, R. J., van Gool, J. M., Fisher, N. D., Hollenberg, N. K., & Jan Danser, A. H. (2008). Aliskiren accumulates in Renin secretory granules and binds plasma prorenin. *Hypertension*, *52*(6), 1076-1083. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.123042
- Lage, S. G., Kopel, L., Medeiros, C. C., Carvalho, R. T., & Creager, M. A. (2002). Angiotensin II contributes to arterial compliance in congestive heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, *283*(4), H1424-1429. doi: 10.1152/ajpheart.00820.2001
- Lambers Heerspink, H. J., Perkovic, V., & de Zeeuw, D. (2009). Renal and cardioprotective effects of direct renin inhibition: a systematic literature review. *J Hypertens*, *27*(12), 2321-2331. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283310f92
- Levy, P. J., Yunis, C., Owen, J., Brosnihan, K. B., Smith, R., & Ferrario, C. M. (2000). Inhibition of platelet aggregability by losartan in essential hypertension. *Am J Cardiol*, *86*(11), 1188-1192.
- Lewis, E. J., Hunsicker, L. G., Bain, R. P., & Rohde, R. D. (1993). The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*, *329*(20), 1456-1462. doi: 10.1056/NEJM199311113292004
- Lewis, E. J., Hunsicker, L. G., Clarke, W. R., Berl, T., Pohl, M. A., Lewis, J. B., . . . Collaborative Study, Group. (2001). Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*, *345*(12), 851-860. doi: 10.1056/NEJMoa011303
- McConnaughey, M. M., McConnaughey, J. S., & Ingenito, A. J. (1999). Practical considerations of the pharmacology of angiotensin receptor blockers. *J Clin Pharmacol*, *39*(6), 547-559.
- McMurray, J. J., Pitt, B., Latini, R., Maggioni, A. P., Solomon, S. D., Keefe, D. L., . . . Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment, Investigators. (2008). Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail*, *1*(1), 17-24. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.107.740704

- Méndez-Durán, Antonio. (2011). Inhibidores del sistema renina-angiotensinaaldosterona. Diferencias farmacológicas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 49(1), 45-52.
- Mimran, A., Ribstein, J., & DuCailar, G. (1999). Angiotensin II receptor antagonists and hypertension. *Clin Exp Hypertens*, 21(5-6), 847-858.
- Morganti, A., & Lonati, C. (2011). Aliskiren: the first direct renin inhibitor available for clinical use. *J Nephrol*, 24(5), 541-549. doi: 10.5301/jn.5000008
- Nussberger, J., Wuerzner, G., Jensen, C., & Brunner, H. R. (2002). Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor Aliskiren (SPP100): comparison with enalapril. *Hypertension*, 39(1), E1-8.
- O'Driscoll, G., Green, D., Rankin, J., Stanton, K., & Taylor, R. (1997). Improvement in endothelial function by angiotensin converting enzyme inhibition in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 100(3), 678-684. doi: 10.1172/JCI119580
- Oparil, S., Yarows, S. A., Patel, S., Fang, H., Zhang, J., & Satlin, A. (2007). Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 370(9583), 221-229. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61124-6
- Palatini, P., Jung, W., Shlyakhto, E., Botha, J., Bush, C., & Keefe, D. L. (2010). Maintenance of blood-pressure-lowering effect following a missed dose of aliskiren, irbesartan or ramipril: results of a randomized, double-blind study. *J Hum Hypertens*, 24(2), 93-103. doi: 10.1038/jhh.2009.38
- Parving, H. H., & Rossing, P. (2001). Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 24(1), 177-180.
- Perlman, S., Costa-Neto, C. M., Miyakawa, A. A., Schambye, H. T., Hjorth, S. A., Paiva, A. C., . . . Schwartz, T. W. (1997). Dual agonistic and antagonistic property of nonpeptide angiotensin AT1 ligands: susceptibility to receptor mutations. *Mol Pharmacol*, 51(2), 301-311.

- Peti-Peterdi, J., & Harris, R. C. (2010). Macula densa sensing and signaling mechanisms of renin release. *J Am Soc Nephrol*, *21*(7), 1093-1096. doi: 10.1681/ASN.2009070759
- Pocock, Gillian, & Richards, Christopher D. (2005). *Fisiología Humana: la base de la medicina* (S. M. García, Trans. 2a ed.). México D. F.: Masson Doyma.
- Ravid, M., Brosh, D., Levi, Z., Bar-Dayana, Y., Ravid, D., & Rachmani, R. (1998). Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, *128*(12 Pt 1), 982-988.
- Ravid, M., Lang, R., Rachmani, R., & Lishner, M. (1996). Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med*, *156*(3), 286-289.
- Ravid, M., Savin, H., Jutrin, I., Bental, T., Katz, B., & Lishner, M. (1993). Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med*, *118*(8), 577-581.
- Rhaleb, N. E., Peng, H., Yang, X. P., Liu, Y. H., Mehta, D., Egan, E., & Carretero, O. A. (2001). Long-term effect of N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline on left ventricular collagen deposition in rats with 2-kidney, 1-clip hypertension. *Circulation*, *103*(25), 3136-3141.
- Santeliz, Contra Hermelando, Romano, Estrada Lorena, González, Chávez Antonio, & Hernández, y Hernández Héctor. (2008). El sistema renina-angiotensina-aldosterona y su papel funcional más allá del control de la presión arterial. *Rev Mex Cardiol*, *19*(1), 21-29.
- Schmieder, R. E., Philipp, T., Guerediaga, J., Gorostidi, M., Bush, C., & Keefe, D. L. (2009). Aliskiren-based therapy lowers blood pressure more effectively than hydrochlorothiazide-based therapy in obese patients with hypertension: sub-analysis of a 52-week, randomized, double-blind trial. *J Hypertens*, *27*(7), 1493-1501. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832be593
- Schmieder, R. E., Philipp, T., Guerediaga, J., Gorostidi, M., Smith, B., Weissbach, N., . . . van Ingen, H. (2009). Long-term antihypertensive efficacy and safety of the

- oral direct renin inhibitor aliskiren: a 12-month randomized, double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide. *Circulation*, 119(3), 417-425. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.750745
- Schneider, A. W., Kalk, J. F., & Klein, C. P. (1999). Effect of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. *Hepatology*, 29(2), 334-339. doi: 10.1002/hep.510290203
- Sealey, J. E., & Laragh, J. H. (2007). Aliskiren, the first renin inhibitor for treating hypertension: reactive renin secretion may limit its effectiveness. *Am J Hypertens*, 20(5), 587-597. doi: 10.1016/j.amjhyper.2007.04.001
- Sealey, J. E., & Laragh, J. H. (2009). Using plasma renin (PRA) testing to design follow-up drug treatment strategies in hypertensive patients already taking antirenin system drugs. *Am J Hypertens*, 22(9), 950. doi: 10.1038/ajh.2009.123
- Secretaría de Salud, SSA. (2001). *Programa de Acción: Enfermedades Cardiovasculares e Hipertensión Arterial* (Primera ed.). México, D.F.: Secretaría de Salud.
- Secretaría de Salud, SSA. (2002). *Manual de Procedimientos. Toma de Medidas Clínicas y Antropométricas en el Adulto y Adulto Mayor*. México, D.F.: Secretaría de Salud.
- Sielecki, A. R., Hayakawa, K., Fujinaga, M., Murphy, M. E., Fraser, M., Muir, A. K., . . . James, M. N. (1989). Structure of recombinant human renin, a target for cardiovascular-active drugs, at 2.5 Å resolution. *Science*, 243(4896), 1346-1351.
- Solomon, S. D., Appelbaum, E., Manning, W. J., Verma, A., Berglund, T., Lukashevich, V., . . . Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy Trial, Investigators. (2009). 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*, 119(4), 530-537. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.826214
- Stanton, A. V., Gradman, A. H., Schmieder, R. E., Nussberger, J., Sarangapani, R., & Prescott, M. F. (2010). Aliskiren monotherapy does not cause paradoxical

- blood pressure rises: meta-analysis of data from 8 clinical trials. *Hypertension*, 55(1), 54-60. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.135772
- Stanton, A. V., Jensen, C., Nussberger, J., & O'Brien, E. (2003). Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension*, 42(6), 1137-1143. doi: 10.1161/01.HYP.0000101688.17370.87
- Steen, V. D., & Medsger, T. A., Jr. (1990). Epidemiology and natural history of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*, 16(1), 1-10.
- Strasser, R. H., Puig, J. G., Farsang, C., Croket, M., Li, J., & van Ingen, H. (2007). A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. *J Hum Hypertens*, 21(10), 780-787. doi: 10.1038/sj.jhh.1002220
- Tatti, P., Pahor, M., Byington, R. P., Di Mauro, P., Guarisco, R., Strollo, G., & Strollo, F. (1998). Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*, 21(4), 597-603.
- Tenenbaum, A., Fisman, Z., & Motro, M. (1997). [Aortic atheromas as a risk factor for stroke and embolism]. *Harefuah*, 133(9), 368-370.
- Timmermans, P. B., Wong, P. C., Chiu, A. T., Herblin, W. F., Benfield, P., Carini, D. J., . . . Smith, R. D. (1993). Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev*, 45(2), 205-251.
- Timmermans, P. B., Wong, P. C., Chiu, A. T., Herblin, W. F., & Smith, R. D. (1993). New perspectives in angiotensin system control. *J Hum Hypertens*, 7 Suppl 2, S19-31.
- Uresin, Y., Taylor, A. A., Kilo, C., Tschope, D., Santonastaso, M., Ibram, G., . . . Satlin, A. (2007). Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 8(4), 190-198. doi: 10.3317/jraas.2007.028
- Vaidyanathan, S., Jarugula, V., Dieterich, H. A., Howard, D., & Dole, W. P. (2008). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of aliskiren. *Clin Pharmacokinet*, 47(8), 515-531.

- Viberti, G., Wheeldon, N. M., & MicroAlbuminuria Reduction With, VALsartan Study Investigators. (2002). Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*, *106*(6), 672-678.
- Villamil, A., Chrysant, S. G., Calhoun, D., Schober, B., Hsu, H., Matrisciano-Dimichino, L., & Zhang, J. (2007). Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens*, *25*(1), 217-226. doi: 10.1097/HJH.0b013e3280103a6b
- Waldmeier, F., Glaenzel, U., Wirz, B., Oberer, L., Schmid, D., Seiberling, M., . . . Vaidyanathan, S. (2007). Absorption, distribution, metabolism, and elimination of the direct renin inhibitor aliskiren in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos*, *35*(8), 1418-1428. doi: 10.1124/dmd.106.013797
- Weber, K. T. (2001). Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med*, *345*(23), 1689-1697. doi: 10.1056/NEJMra000050
- White, W. B., Bresalier, R., Kaplan, A. P., Palmer, B. F., Riddell, R. H., Lesogor, A., . . . Keefe, D. L. (2010). Safety and tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren: a pooled analysis of clinical experience in more than 12,000 patients with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, *12*(10), 765-775. doi: 10.1111/j.1751-7176.2010.00352.x
- Witherow, F. N., Helmy, A., Webb, D. J., Fox, K. A., & Newby, D. E. (2001). Bradykinin contributes to the vasodilator effects of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with heart failure. *Circulation*, *104*(18), 2177-2181.
- Wood, J. M., Maibaum, J., Rahuel, J., Grutter, M. G., Cohen, N. C., Rasetti, V., . . . Bedigian, M. P. (2003). Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*, *308*(4), 698-705.
- Zuanetti, G., & Latini, R. (1997). Impact of pharmacological treatment on mortality after myocardial infarction in diabetic patients. *J Diabetes Complications*, *11*(2), 131-136.

Zucker, I. H. (2006). Novel mechanisms of sympathetic regulation in chronic heart failure. *Hypertension*, 48, 1005-1011.

Zusman, R. M. (1993). Angiotensin-converting enzyme inhibitors: more different than alike? Focus on cardiac performance. *Am J Cardiol*, 72(20), 25H-36H.