

# Efectos de la inhibición crónica del sistema renina-angiotensina sobre el proceso de envejecimiento en el organismo normal

RICARDO J. GELPI

Los inhibidores del sistema renina-angiotensina se están utilizando ampliamente en la clínica cardiológica desde hace ya unos cuantos años para el tratamiento de ciertas formas de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y remodelado ventricular posinfarto. Sin embargo, y aunque parezca paradójico, el mecanismo de acción a través del que actúan permanece en discusión. (1) El mecanismo más conocido es el de la modificación de las condiciones de carga del corazón al actuar como vasodilatadores y, a partir de esto, generar un mecanismo en cascada que lleva a bajar el estrés parietal, el consumo de oxígeno miocárdico y aliviar la isquemia en forma relativa, ya sea transmural o endocárdica, con el mejor funcionamiento del corazón. Sin embargo, si éste fuera el único mecanismo por el cual actúan estos agentes farmacológicos, estos efectos podrían ser reproducidos por cualquier vasodilatador que baje la carga en magnitudes similares, y sabemos que esto no es así; es decir, para un efecto dado sobre la carga con un vasodilatador, por ejemplo del tipo de los nitratos, o con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), el efecto va a ser mucho más beneficioso con el inhibidor de la ECA que con el nitrato. En los últimos años se ha observado que los efectos de la angiotensina II van mucho más lejos que una simple (o quizá no tan simple) acción sobre las condiciones de carga, e incluyen una acción compleja a nivel celular del miocito y del fibroblasto, en una regulación de tipo autocrina y paracrina, además de la ya conocida endocrina. Este tipo de interacción está favorecida por la presencia en las células cardíacas, tanto miocitos como fibroblastos, de un sistema renina-angiotensina local. (2) En pocas palabras, la angiotensina II estimula la síntesis de colágeno por parte del fibroblasto, así como la hipertrofia del miocito. Podría decirse que los estímulos para estas acciones serían la isquemia y el estiramiento a los que está sujeto el miocardio cuando hay cambios en el estrés parietal. (3)

Los efectos de la inhibición del sistema renina-

angiotensina se han descrito en corazones enfermos, sin tener en cuenta que este sistema se activa no sólo en la enfermedad sino que en condiciones fisiológicas también regula la presión arterial, así como la función del miocito y del fibroblasto cardíaco y la estructura y la función de los vasos. Sin embargo, existe cierta evidencia experimental que sugiere que el papel del sistema renina-angiotensina en la regulación y el mantenimiento de la presión arterial normal sería más importante que lo aceptado previamente. Si analizamos los efectos mencionados de este sistema, veremos que están muy relacionados con el proceso de envejecimiento, tal como es el caso del efecto sobre la presión arterial o sobre la fibrosis del corazón y las arterias, que como es conocido aumentan con la edad. A su vez, esos cambios vasculares se han asociado con una disminución de la síntesis del óxido nítrico.

El trabajo de Inserra y colaboradores (4) muestra que la administración en forma crónica de losartán, un bloqueante de los receptores  $AT_1$  de la angiotensina II y el enalapril, un inhibidor de la ECA, aumentó la producción de óxido nítrico sintasa en el endotelio aórtico de los animales tratados, con aumento de la producción de óxido nítrico, mientras que disminuyó en los animales añosos sin tratar. Por otro lado, en este trabajo solamente el enalapril inhibió la fibrosis miocárdica y el aumento del espesor de la aorta. El efecto del enalapril podría estar vinculado al aumento de la bradiquinina, ya que este compuesto es un estimulante potente de la liberación de óxido nítrico tanto en las arterias como en las venas. (5) Otros trabajos, sin embargo, han mostrado que el losartán en dosis mayores también tendría un efecto antifibrosis.

Es claro que el trabajo de Inserra y colaboradores (4) aporta evidencia experimental sobre un efecto muy poco conocido de estos agentes, como es el hecho de que actúen como drogas que "retardan el envejecimiento" en el organismo normal. Si consideramos los mecanismos por los cuales estos compuestos ejercen ese efecto protector, veremos que no

son diferentes de los que llevan a un efecto beneficioso en las patologías cardíacas o vasculares, sino simplemente que la diferencia radica en la mantención en forma crónica de la inhibición del sistema renina-angiotensina. De esta forma, y con un criterio simplista, podemos decir que si evitamos el aumento de la poscarga que ocurre naturalmente con la edad podremos evitar la hipertrofia miocárdica como consecuencia del aumento "fisiológico" de la presión arterial en los pacientes añosos. Queda por dilucidar, como ocurre con las patologías convencionales tratadas por estos compuestos, si el efecto sobre los fenómenos del envejecimiento depende más de los efectos sobre las condiciones de carga del corazón o de un efecto a nivel celular tanto miocárdico como vascular. De todas maneras, y como ocurre muchas veces en medicina (aunque obviamente no es lo mejor), lo importante es el efecto logrado por el fármaco y no la forma en la que éste actúa.

Desde este punto de vista, quizá tendríamos que comenzar desde muy jóvenes a medicarnos con estos agentes inhibidores para lograr el sueño de algunos humanos de conseguir una juventud casi eterna.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Unger T, Culman J, Gohlke P. Angiotensin II receptor blockade and end-organ protection: Pharmacological rationale and evidence. *J Hypertens* 1998; 16 (Suppl 7): S3-S9.
2. Jan Danser AH, Saris JJ, Schuijt MP y col. Is there a local renin-angiotensin system in the heart? *Cardiovasc Res* 1999; 44: 252-265.
3. Bishop JE, Lindahl G. Regulation of cardiovascular collagen synthesis by mechanical load. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 27-44.
4. Inserra F, González Bosc LV, Stella I y col. Efecto de la inhibición crónica del sistema renina-angiotensina sobre el daño cardiovascular propio de la edad en la rata normal. *Rev Argent Cardiol* 2000; 68: 699-707.
5. Wollert KC, Studer R, Doerfer K y col. Differential effects of kinins on cardiomyocyte hypertrophy and interstitial collagen matrix in the surviving myocardium after myocardial infarction in the rat. *Circulation* 1997; 95: 1910-1917.