

Artículo de Revisión

El receptor cardíaco de mineralocorticoides: Pasado, presente y futuro

Heart mineralocorticoid receptor: Past, present and future

Horacio E Cingolani, Irene L Ennis

Centro de Investigaciones Cardiovasculares, Facultad de Ciencias Médicas, UNLP-CONICET, La Plata, Buenos Aires. Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Tres ensayos clínicos realizados en el transcurso de los últimos 20 años –RALES, EPHEBUS y EMPHASIS-HF– marcaron un nuevo hito en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC)¹⁻³. Demostraron que el uso de antagonistas del receptor de mineralocorticoides (MR) agregado a la terapia convencional era capaz de disminuir de forma muy significativa la morbi-mortalidad de estos pacientes. Por este motivo los antagonistas del MR han sido declarados drogas de clase I en las recomendaciones para el tratamiento de la IC. No obstante, no ha sido dilucidado aun con precisión el

mecanismo por el cual ejercen tan significativo beneficio. Por otro lado, y lamentablemente, persisten siendo drogas subutilizadas, prescritas solo a aproximadamente un tercio de los pacientes elegibles⁴⁻⁵.

En este artículo de revisión describiremos someramente el camino recorrido por los antagonistas del MR en el tratamiento de la IC, con particular interés en los mecanismos que podrían explicar los beneficios obtenidos con su uso y los desafíos para el futuro.

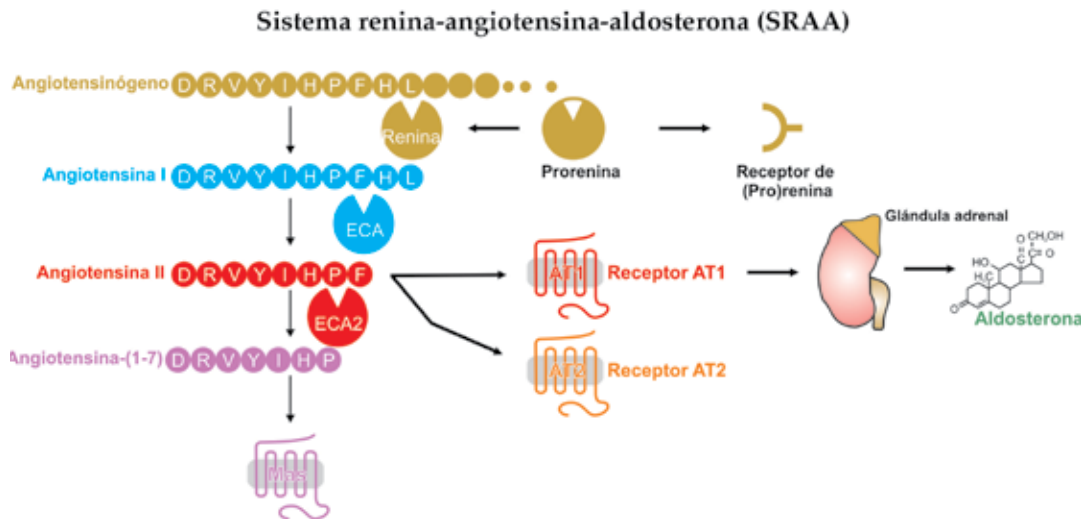


FIGURA 1.

El angiotensinógeno, de expresión fundamentalmente en el hígado es clivado por la renina de origen renal para liberar angiotensina I; ésta es a su vez sustrato de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), dando origen a la angiotensina II. Este octapéptido cumple una gran variedad de funciones en distintos órganos y tejidos principalmente interactuando con el receptor de tipo 1 (AT1), si bien en ciertas condiciones particulares algunas de sus acciones son mediadas por el receptor de tipo 2 (AT2). A su vez, la angiotensina II puede ser sustrato de la ECA2 originando angiotensina¹⁻⁷ con numerosas acciones a través del receptor Mas, que son objeto de intenso estudio en la actualidad. La Angiotensina II es el estímulo más potente para la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal.

PASADO

1.1. Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) y Mineracorticoide (MR)

El SRAA (esquemático en la *Figura 1*) genera una serie de hormonas de gran relevancia no solo en la regulación de la función cardiovascular sino también en la patogenia de las enfermedades cardiovasculares. Mientras que la renina, primer eslabón de este sistema, fue descrita por Tigersted y Bergman hace más de 115 años, un grupo de prestigiosos investigadores argentinos integrado por los Dres. Eduardo Braun Menéndez, Juan M. Muñoz, Juan C. Fasciolo y Luis F. Leloir, fue pionero (en forma simultánea aunque independiente con un grupo de Cleveland, EE.UU, comandado por Irving H. Page) en el descubrimiento de la angiotensina hace unos 75 años⁶⁻⁷. La angiotensina fue inicialmente denominada por el grupo argentino como "hipertensina" y por el grupo de Cleveland como "angiotonina". Casi dos décadas después se realizan en Ann Arbor, Michigan unas conferencias en conmemoración de los 25 años de los experimentos de H. Goldblatt induciendo hipertensión arterial por constricción unilateral de la arteria renal en perros que habían sido críticos en el proceso de descubrimiento de la angiotensina por los argentinos⁸. En dicha oportunidad se reúnen los Dres. Braun Menéndez (representando al equipo de investigadores argentinos) y Page (por el grupo de norteamericanos) y acuerdan unificar el nombre de la hormona que habían descubierto tomando la mitad de la denominación que cada grupo había acuñado originalmente; así surgió el término angiotensina⁹. La aldosterona, último eslabón de esta cascada enzimática, es un agonista fisiológico del MR y fue aislada y caracterizada por primera vez en 1953 a partir de un homogenato de 500 kg de glándulas adrenales¹⁰⁻¹¹. Es

una hormona esteroidea sintetizada mayoritariamente en la zona glomerular de la corteza adrenal, aunque también presente en otros órganos, entre ellos el sistema nervioso central, el tejido adiposo, los vasos sanguíneos y el propio corazón, ejerciendo funciones autócrinas y parácrinas¹²⁻¹⁶. El estímulo más potente para la secreción de aldosterona es la angiotensina, aunque también está regulada su secreción por la concentración plasmática de K^+ .

Unos 20 años más tarde del aislamiento de la aldosterona, el grupo de Edelman y colaboradores describió por primera vez al receptor al que se unía con alta afinidad esta hormona, el MR¹⁷. Clásicamente, una vez formado el complejo aldosterona/MR se dimeriza y trasloca al núcleo donde se comporta como un factor de transcripción dependiente de ligando. Allí interactúa con secuencias específicas (elemento de respuesta hormonal) en los promotores de ciertos genes blanco disparando su transcripción. Los efectos genómicos demoran aproximadamente 1 hora en comenzar a evidenciarse, y varias horas o incluso días en completarse la modificación génica. Sin embargo, en los últimos años han comenzado a describirse numerosos efectos no genómicos de la aldosterona, de desarrollo mucho más rápido (segundos a minutos); cuyo mecanismo y relevancia fisiopatológica aún no han sido completamente esclarecidos¹⁸. En algunos casos involucrarían la transactivación del receptor del factor de crecimiento epidérmico a través de la quinasa Src¹⁹⁻²¹. Además, existirían numerosas vías de entrecruzamiento y comunicación entre los efectos rápidos no genómicos y los más lentos que implican modificación de la transcripción génica, mediando en conjunto el efecto biológico final.

La activación del MR desencadena una amplia variedad de efectos en distintos órganos y tejidos que se representan so-

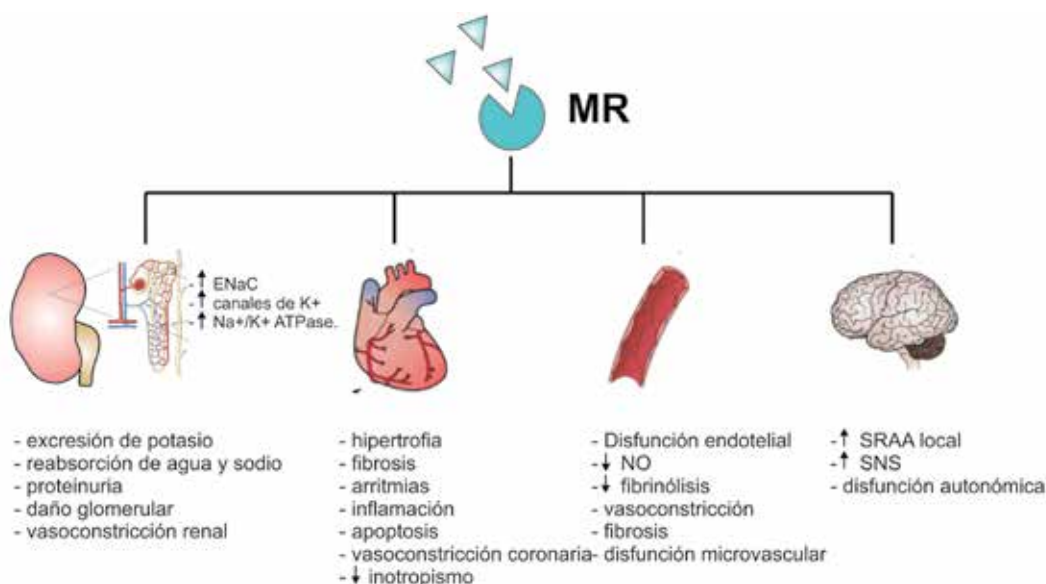


FIGURA 2.

La activación del MR además de jugar un papel crítico en la regulación de la homeostasis del Na^+ y del K^+ plasmáticos a través de sus acciones renales (especialmente en túbulo conector y colector cortical), desencadena una amplia variedad de efectos en distintos órganos y tejidos, a menudo en circunstancias fisiopatológicas. Estos efectos se representan someramente en la figura.

meramente en la **Figura 2**; siendo su función mejor conocida la de contribuir al mantenimiento de la homeostasis del Na^+ y del K^+ plasmáticos a partir de los efectos de la aldosterona sobre el túbulo conector y colector cortical renal que regulan su excreción urinaria.

Si bien la aldosterona, como ya dijimos, es el agonista fisiológico del MR, el cortisol se une al MR con la misma afinidad y sus concentraciones plasmáticas son ~ 1000 veces mayores que las de aldosterona. Aproximadamente el 95% del cortisol circula en plasma unido a proteínas mientras que la aldosterona lo hace en una proporción muy inferior, cercana al 50%, con lo cual la concentración efectiva de cortisol es unas 100 veces mayor que la de aldosterona. En condiciones fisiológicas el cortisol ocupa el MR pero no activa al receptor, sino que actúa como antagonista. Por lo tanto, resulta evidente que la aldosterona no podría interactuar y activar

al MR si no fuera por la presencia de algún mecanismo que evite la ocupación del receptor por el cortisol. En el caso del MR de los epitelios este mecanismo está representado por la coexpresión de la enzima 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11β -HSD2) que previene la sobreactivación del MR por el cortisol. Esta enzima convierte al cortisol en cortisona que posee mucha menor afinidad por el MR (**Figura 3**). Si bien la expresión de la enzima 11β -HSD2 ha sido reportada en corazón, sus niveles son muy bajos en los cardiomiocitos, motivo por el cual no jugaría un papel crítico. Por lo tanto, y tal como mencionáramos anteriormente, en el miocardio los glucocorticoides endógenos ocuparían al MR pero sin mimetizar los efectos de la aldosterona sino que actuando como antagonistas²²⁻²³. Resulta entonces difícil entender cómo en circunstancias patológicas como el infarto agudo de miocardio y la insuficiencia cardíaca la aldosterona logra activar al MR cardíaco (ocupado por cortisol). Este punto lo discutiremos más adelante en la Sección 2.1.

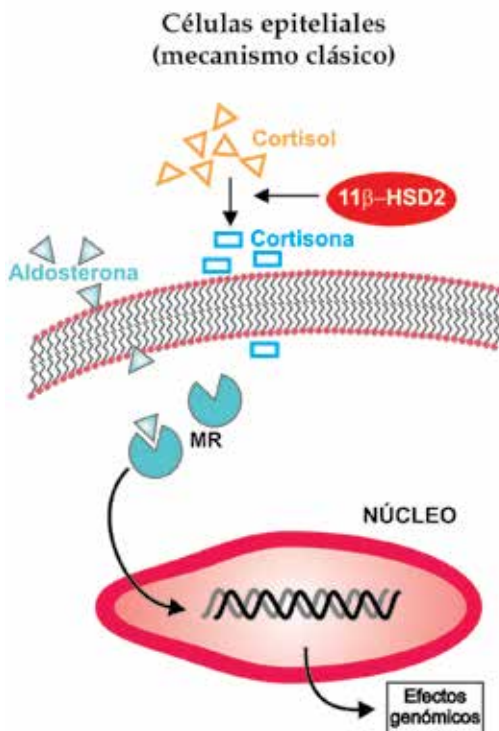


FIGURA 3.

La afinidad del MR por aldosterona y cortisol es muy similar, sin embargo la concentración plasmática efectiva de cortisol es unas 100 veces mayor que la de aldosterona y por ello resulta necesaria la presencia de un mecanismo que evite la sobreactivación del MR por cortisol y en cambio permita su activación selectiva por aldosterona. En el caso de los epitelios que son blanco de la aldosterona, este mecanismo está representado por la expresión de la enzima 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11β -HSD2) que convierte al cortisol en cortisona, con mucha menor afinidad por el MR. Una vez formado el complejo aldosterona/MR éste se dimeriza y trasloca al núcleo donde clásicamente se comporta como un factor de transcripción dependiente de ligando induciendo efectos genómicos específicos.

1.2. Antagonistas del MR

La espironolactona fue el primer antagonista del MR y surgió en la década de los '50s como resultado de la búsqueda de un diurético con un mecanismo de acción complementario al de los fármacos en uso, que permitiese potenciar el efecto de las tiazidas y revertir la hipopotasemia secundaria al tratamiento crónico con dichos compuestos²⁴. Si bien la espironolactona resultó un buen diurético, la presencia de efectos adversos derivados de su actividad androgénica y progesteronérgica (ginecomastia dolorosa, disturbios menstruales en mujeres no menopáusicas), limitó su uso clínico. Luego de más de 50 años de haberse comenzado a emplear en el tratamiento de pacientes, existen sólo otros dos compuestos farmacológicos antagonistas del MR disponibles para el uso clínico: la eplerenona (más selectivo, con menos efectos indeseados) y el canrenoato (un derivado de la espironolactona de uso endovenoso).

Dado que hallazgos más recientes, y que discutiremos más adelante, indican que no solo la aldosterona puede activar al MR, debería reemplazarse el término "antagonistas de la aldosterona" ampliamente difundido por "bloqueantes del receptor MR" que posiblemente refleje mejor la realidad.

PRESENTE

Aldosterona y MR como actores protagónicos en la enfermedad cardiovascular

La visión clásica acerca de los efectos de la aldosterona que ocurren como consecuencia de la activación del receptor mineralocorticoide (MR) y están limitados a la regulación del balance hidrosalino y de la presión arterial, está siendo progresivamente reemplazada a partir de evidencias tanto experimentales como clínicas que demuestran un rol pleiotrópico del MR en la fisiopatología cardiovascular. El MR además de encontrarse en las células epiteliales de los túbulos renales, del colon y de las glándulas salivales y sudoríparas, también se expresa en múltiples tipos celulares muchos de ellos presentes en el corazón, incluidos los car-

diomiocitos, las células del endotelio y del músculo liso de las arterias coronarias, los fibroblastos y células inflamatorias como los macrófagos²⁵. Más aun, en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) así como con fibrilación auricular (FA) se ha demostrado un aumento en la expresión miocárdica del MR²⁶⁻²⁷.

El rango normal de concentración plasmática de aldosterona en humanos es de 42 a 201 pg/ml²⁸. A pesar de que la mayoría de los estudios no detectaron niveles elevados de aldosterona plasmática en los pacientes hipertensos, salvo en una minoría, en el Estudio Framingham se observó una buena correlación entre los cuartiles de concentración de aldosterona plasmática y los niveles de presión arterial²⁹⁻³⁰. Además, ya hace algo más de 20 años se estableció la existencia de una correlación positiva entre los niveles de aldosterona plasmática y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca o con la masa ventricular izquierda y la morbimortalidad en pacientes con adenomas productores de aldosterona³¹⁻³². Más recientemente se demostró que no solo los niveles plasmáticos elevados de aldosterona sino también los de cortisol, otro agonista posible del MR, eran indicadores independientes de mortalidad, con valor pronóstico complementario en pacientes con IC crónica³³. Por otro lado, la presencia de concentraciones plasmáticas elevadas de aldosterona al momento del ingreso hospitalario de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) se correlaciona en forma fuerte e independiente con una mayor morbimortalidad²⁸. Esto confiere un gran valor pronóstico a los niveles plasmáticos de aldosterona al momento de la presentación del infarto agudo de miocardio. Si bien los beneficios conferidos por el bloqueo del MR resultan evidentes días a semanas después de haber iniciado el tratamiento, cuando los niveles de aldosterona plasmática ya han disminuido, es posible

especular que si se administrase el bloqueante del MR más precozmente, incluso en las primeras horas de evolución del infarto, los efectos podrían ser aún mayores.

Las concentraciones de aldosterona detectadas en corazones humanos son 0.1 nmol/L (25 pg/g) en corazones sanos y 15 nmol/L (5000 pg/g) en corazones insuficientes³⁴. Más aún, un estudio muy interesante realizado por Mizuno y col. demostró en sangre del seno coronario que la liberación cardíaca de aldosterona estaba aumentada en los corazones de individuos con IC, y que ello ocurría en forma proporcional a la severidad del fallo cardíaco¹³.

Entre los efectos cardíacos deletéreos directos derivados de la activación del MR se incluyen el remodelamiento cardíaco y el desarrollo de hipertrofia cardíaca, la prolongación del potencial de acción generando un sustrato proarritmogénico (prolongación del QT, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular no sostenida), la reducción del flujo coronario y la injuria e isquemia miocárdicas. Algunos de estos efectos son producto de la activación de la transcripción de ciertos genes (efecto genómico) mientras que otros son de desarrollo mucho más rápido, en segundos o minutos a partir de la activación de segundos mensajeros (efectos no genómicos)³⁵⁻³⁷. Lo que es interesante destacar es que estos efectos perjudiciales son en gran parte independientes de los efectos sobre la presión arterial sistémica³⁸.

En el marco de las enfermedades cardiovasculares persisten muchos interrogantes a resolver en cuanto al ligando que activa al MR, así como las vías de señalización intracelular involucradas. Resultados de un estudio experimental en animales demuestran que bajo condiciones de daño tisular, específicamente estrés oxidativo como ocurre por ejemplo en corazones insuficientes, el cortisol se comporta como un agonista del MR, mimetizando los efectos de la aldosterona³⁹. Estos estudios en corazones aislados de rata mostraron

TABLA 1.

Principales ensayos clínicos con antagonistas del MR en pacientes con IC.

	RALES ¹	EPHESUS ²	EMPHASIS-HF ³	TOPCAT ⁴
Año	1999	2003	2011	2014
Punto final principal	Mortalidad global	Mortalidad global, muerte por IC, hospitalización por IC	muerte por IC, hospitalización por IC	muerte por IC, hospitalización por IC
Nº de pacientes	1663	6642	2737	3445
Criterios de inclusión	IC severa (III-IV)	IC post IAM	IC leve	IC sintomática
FEy (%)	<35	<40	<35	>45
Antagonista del MR	espironolactona	eplerenona	eplerenona	espironolactona
Mortalidad total	30% reducción	15x reducción	34% reducción	NS*
Mortalidad CV	31% reducción	17% reducción	37% reducción	NS*
Hospitalización por IC	33% reducción	23% reducción	42% reducción	15% reducción

*No se observaron diferencias significativas respecto al grupo placebo.

que tanto la aldosterona como el cortisol en concentraciones similares (rango nanomolar, y por debajo de las necesarias para activar al receptor de glucocorticoides) aumentaban el tamaño del infarto miocárdico y el índice mitótico de forma equivalente. Dichos efectos eran revertidos por espironolactona pero no por un antagonista del receptor de glucocorticoides, confirmando la participación del MR. Además la espironolactona *per se* ejercía una acción cardioprotectora (en términos del tamaño del infarto y el índice apoptótico) aun en ausencia de aldosterona o cortisol. Es decir, la espironolactona al interactuar con el MR no sólo evitaría el efecto perjudicial de la aldosterona sino que además desencadenaría una respuesta beneficiosa, actuando de este modo como un agonista inverso (aquel agonista que al activar un receptor desencadena la respuesta opuesta a la del agonista natural)³⁹. La *Figura 4* esquematiza el mecanismo de activación del MR propuesto para células no epiteliales en condiciones fisiopatológicas.

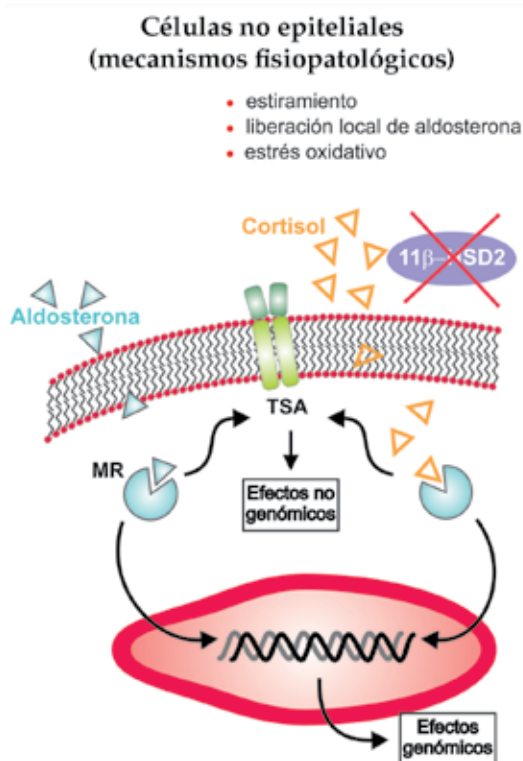


FIGURA 4.

La ausencia de la enzima 11β-HSD2 en tejidos no epiteliales que son blanco de efectos mediados por la activación del MR obliga a pensar en la existencia de algún mecanismo/s que permita la activación del receptor. Entre ellos, los que reúnen mayores evidencias en el caso de la fisiopatología cardíaca son el estiramiento del miocardio (por deformación del MR o por inducir la liberación de aldosterona), el aumento del estrés oxidativo (que podría permitir la activación del MR aun por cortisol) y la liberación local de aldosterona que podría alcanzar entonces concentraciones suficientes para desplazar al cortisol y activar al MR.

RALES, EPHEBUS, EMPHASIS-HF, TOPCAT

El **RALES** (*The Randomized Aldactone Evaluation Study*)¹ es un estudio doble ciego que incluyó entre los meses de marzo de 1995 y diciembre de 1996, 1663 pacientes con insuficiencia cardíaca severa y fracción de eyección del ventrículo izquierdo no mayor al 35%. Los pacientes fueron randomizados para recibir espironolactona (25 mg/día) o placebo, sumado a la terapia convencional con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), un diurético de asa y a menudo digoxina. El estudio se suspendió prematuramente a los 24 meses de seguimiento en promedio, al comprobarse la eficacia del tratamiento con el antagonista del MR en un análisis intermedio. Se observó una reducción de la mortalidad (~30%) que se atribuyó a un menor riesgo de muerte tanto por progresión de la falla cardíaca como de muerte súbita de origen cardíaco en los pacientes tratados con espironolactona. Además se evidenció una disminución significativa (~35%) en la frecuencia de hospitalización por progresión de la insuficiencia cardíaca y mejoría de los síntomas de acuerdo a la estratificación según las clases funcionales de la New York Heart Association. Estos beneficios ocurrieron en ausencia de efectos adversos severos y fueron evidentes a partir de los 2 a 3 meses de tratamiento persistiendo durante el tiempo que duró el estudio. Los investigadores consideraron muy poco probable que el beneficio del tratamiento se debiese a modificaciones hemodinámicas o en la excreción de sodio, en cambio especularon que se deberían a una reducción de la fibrosis miocárdica y vascular, reducción de la pérdida de potasio y aumento de la captación miocárdica de noradrenalina.

El **EPHEBUS** (*Eplerenone Post myocardial infarction Heart failure Efficacy and Survival Study*)² fue un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo destinado a evaluar el efecto de sumar al tratamiento convencional un antagonista selectivo del MR, la eplerenona, sobre la morbimortalidad de pacientes con infarto agudo de miocardio complicado con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca. El estudio incluyó más de seis mil pacientes entre los meses de diciembre de 1999 y diciembre de 2001, la eplerenona (25-50 mg/día) se incorporó al tratamiento entre los 3-14 días posteriores al infarto. Al cabo de un seguimiento promedio de 16 meses permitió observar una reducción significativa en la morbimortalidad de los pacientes con IAM e insuficiencia cardíaca a los que se incorporó eplerenona a su tratamiento. La mayor reducción de la mortalidad observada tanto en el RALES como en el EPHEBUS fue muy temprana luego de la randomización de los pacientes, por lo cual resulta improbable que se deba exclusivamente a la prevención del remodelado del VI. Por otro lado, el tratamiento con los bloqueantes del MR disminuyó la dispersión de QT así como la prevalencia de muerte súbita entre los sujetos incluidos en el RALES y en el EPHEBUS.

Otro aspecto muy importante para considerar es que en los pacientes de ambos estudios los niveles plasmáticos de aldosterona y sodio fueron normales. Esto sugiere la posibilidad de que en el marco de enfermedades cardiovasculares el MR se

active por mecanismos distintos de la aldosterona plasmática, tema que discutiremos más adelante en esta revisión. Además resulta una evidencia firme que sustenta la utilidad del tratamiento con antagonistas del MR en pacientes con IC aun con niveles normales de aldosterona plasmática. Subestudios del RALES y del EPHEsus realizados *post hoc* sugieren que los efectos beneficiosos a largo plazo de los antagonistas del MR observados en los pacientes con IC son independientes de su efecto como diuréticos ahorradores de potasio.

El **EMPHASIS-HF** (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure*)³¹ fue el tercer ensayo clínico que se llevó a cabo a fin de evaluar la eficacia de incorporar un antagonista del MR al tratamiento convencional de los pacientes con IC. En este caso específicamente el objetivo fue evaluar el efecto de la eplerenona (25-50 mg/día) sobre la morbimortalidad de pacientes con IC crónica con compromiso de la función sistólica (fracción de eyección no mayor de 35%), clase II de la NYHA. Nuevamente, de forma similar a lo ocurrido con el RALES, el estudio debió suspenderse en forma prematura, luego de un seguimiento promedio de 21 meses, al comprobarse que el tratamiento con eplerenona redujo tanto el riesgo de muerte como el de hospitalización.

A diferencia de los resultados beneficiosos detectados en los tres ensayos clínicos ya mencionados, se presentan los resultados del **TOPCAT** (*Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist*)⁴⁰, un estudio clínico diseñado para evaluar la eficacia del tratamiento con espironolactona en pacientes con IC sintomática con función sistólica del ventrículo izquierdo conservada (fracción de eyección $\geq 45\%$). Este ensayo clínico incorporó 3445 pacientes que fueron seguidos durante algo más de tres años sin poder demostrar una reducción significativa en el end-point combinado primario (mortalidad de causa cardiovascular, hospitalización por IC o paro cardíaco no mortal) en los pacientes tratados con espironolactona comparado con los que recibieron placebo. Sin embargo, se apreció una discreta disminución en el riesgo de hospitalización por IC en los pacientes tratados con espironolactona. Definitivamente resulta necesario continuar con la investigación en esta área a fin de precisar el papel del MR en la IC con función sistólica conservada. La **Tabla 1** resume las características principales de estos cuatro ensayos clínicos.

Un nuevo estudio clínico cuya recolección de datos finalizó a mediados del 2014 es el **ALBATROSS** (*Aldosterone Blockade Early After Acute Myocardial Infarction*)⁴¹. Fue designado con la intención de evaluar la superioridad del inicio tan pronto como sea posible (dentro de las primeras 72 hs.) luego de un infarto agudo de miocardio del antagonismo del MR sumado a la terapia convencional sobre el tratamiento estándar. La hipótesis del mismo es que el bloqueo precoz del MR es capaz de reducir los eventos cardiovasculares en el transcurso de los 6 meses posteriores. Aún no han sido publicados sus resultados.

FUTURO

Uno de los desafíos a enfrentar en el transcurso de los próximos años es dilucidar quién es realmente el responsable del daño cardiovascular: ¿la aldosterona, el MR o ambos?. Por un lado, el efecto beneficioso indudable obtenido con el tratamiento con antagonistas del MR demuestra claramente que la activación de este receptor es perjudicial en el contexto de enfermedades cardiovasculares como la insuficiencia cardíaca (IC), el infarto de miocardio (IAM) y las arritmias auriculares y ventriculares. No obstante, no está definitivamente establecido que sea la aldosterona la responsable de la activación. Ya hemos mencionado que el MR tiene igual afinidad por el cortisol que por la aldosterona, contando el primero con mayores concentraciones plasmáticas. Sin embargo son también numerosas las evidencias experimentales de efectos directos de la aldosterona sobre el miocardio^{20-21, 42-44}. ¿Cómo puede entonces ser la aldosterona el agonista que active al MR en tejidos en los que la expresión de la 11β HSD2 es mínima o nula como ocurre en los cardiomiocitos, y que por lo tanto el MR está ocupado, aunque no activado, por el cortisol?. Posiblemente exista algún otro mecanismo que permita la activación selectiva del MR por aldosterona. La compartimentalización de la aldosterona, modificaciones postraslacionales del MR y el aumento del estrés oxidativo podrían ser factores que influyan sobre la afinidad del MR, favoreciendo su activación por aldosterona. Otro punto importante en este sentido es la mayor eficiencia del complejo aldosterona-MR que cortisol-MR para inducir la transactivación, una de las vías intracelulares implicadas en numerosos efectos disparados por la activación del MR. El complejo aldosterona-MR es más estable y unas 200 veces más activo para transactivar que el cortisol-MR⁴⁵. Un gran desafío será dilucidar las distintas vías de señalización disparadas por la activación del MR por cada ligando. Incluso el reclutamiento de co-activadores o represores podría depender del ligando que active al MR y eso darle la especificidad de respuesta. Independientemente de cual sea el agonista del MR y el mecanismo de señalización exactos involucrados en la fisiopatología cardíaca, nosotros hemos propuesto recientemente que el estiramiento del miocardio es un activador del MR, al menos en animales⁴⁶⁻⁴⁷. Este no es un punto menor si se tiene en cuenta que tanto en el corazón que ha sufrido un IAM como en aquel con IC, el miocardio viable está estirado. El mecanismo por el cual el estiramiento del músculo cardíaco conduce a la activación del MR no ha sido completamente dilucidado aun. Posiblemente involucre la liberación local de aldosterona o incluso cortisol que, favorecidos por un aumento local de las especies reactivas del oxígeno que ocurre en estas condiciones patológicas activarían al receptor. Sin embargo, también existe la posibilidad de que el estiramiento, por un mecanismo físico estrictamente, deforme y active al MR tal como ha sido descrito por el grupo de Issei Komuro para el receptor AT1 de angiotensina²⁴⁸. La dificultad para detectar beneficios derivados del tratamiento con antagonistas del MR en los pacientes con IC con fracción de

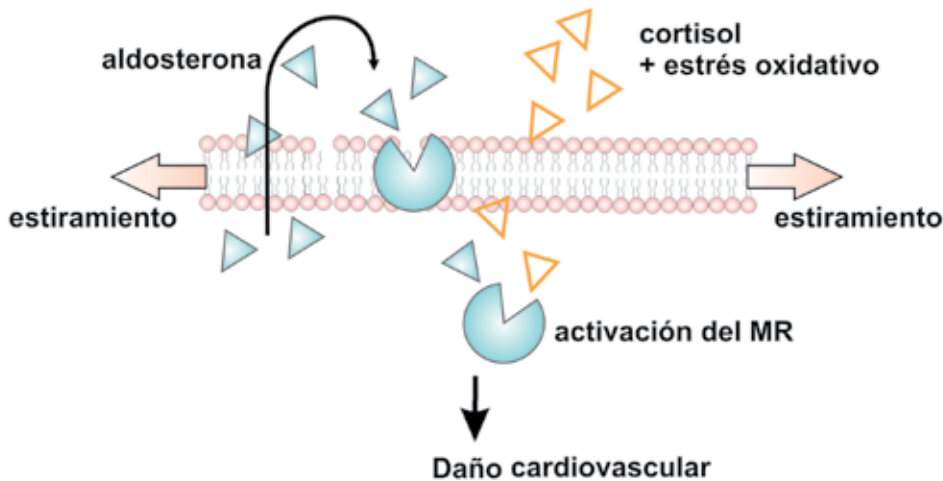


FIGURA 5.

El rol patogénico de la activación del receptor de mineralocorticoides (MR) cardíaco es indiscutido al momento actual, fundado no solo en las múltiples evidencias surgidas de la experimentación básica sino también en los resultados inequívocos de los ensayos clínicos RALES, EPHEBUS y EMPHASIS¹⁻³. No obstante ello, aún no se ha dilucidado el mecanismo de activación del MR, ni tampoco su localización ya que hay evidencias que sustentan que podría ser una fracción de receptores localizados en la membrana plasmática del cardiomiocito⁵². El estiramiento del miocardio es un fenómeno común a las patologías cardiovasculares en las que se demostró fehacientemente el beneficio de los antagonistas del MR. En este sentido, en experimentación animal nosotros hemos demostrado que el estiramiento del miocardio activa al MR⁴⁶⁻⁴⁷. Este proceso podría implicar la liberación local de aldosterona, alcanzando concentraciones suficientes para activar a su receptor (independientemente de las concentraciones plasmáticas de la hormona); activación del receptor por deformación física del mismo, tal como fuera propuesto para el receptor AT1 de angiotensina II activación del MR por cortisol, favorecida en este caso por un aumento en el estrés oxidativo inducido por el mismo estiramiento; o quizás algún otro mecanismo aun no dilucidado⁴⁸. En línea con nuestros hallazgos acerca de la activación del MR por estiramiento del miocardio se encuentran también los resultados de Mizuno y col. que detectan un aumento de la concentración plasmática de aldosterona en la sangre del seno coronario solo en los corazones de sujetos con IC, en los que además observaron una correlación positiva entre estos niveles de aldosterona y el grado de dilatación del ventrículo izquierdo¹³.

eyección conservada (TOPCAT) parecería sustentar el concepto de que el estiramiento del miocardio (ausente en esta condición) sería un disparador importante de la activación del MR⁴⁰. La Figura 5 esquematiza someramente este punto. Otro punto sumamente importante a esclarecer es el / los mecanismos que subyacen al efecto cardioprotector de los antagonistas del MR. Si bien a priori podría haberse pensado en su efecto diurético, tanto datos clínicos derivados de distintos estudios como así experimentales excluyen esta posibilidad. Numerosos modelos experimentales han demostrado que la aldosterona estimula la síntesis y depósito de colágeno (perivascular e intersticial) conduciendo al remodelamiento cardíaco. Este efecto es particularmente importante en la progresión de la IC así como en el favorecimiento de arritmias, las dos causas más importantes de morbimortalidad en los pacientes con IC. Por lo tanto, su prevención o atenuación mediante el tratamiento con antagonistas del MR podría ser, si no el único, uno de los mecanismos involucrados en el efecto beneficioso del tratamiento con antagonistas del MR. En este sentido es importante destacar que ha sido demostrado que la espirolactona suprime la dispersión del QT y que el tratamiento con antagonistas del MR disminuye significativamente la incidencia de muerte súbita (habitualmente debida a arritmias ventriculares) tanto en el RALES como en el EPHEBUS⁴⁹. Si bien al efecto an-

tiarrítmico de los antagonistas del MR pueden contribuir tanto a la prevención de la fibrosis como a la preservación del potasio y magnesio corporal, han sido descriptos efectos directos de la aldosterona sobre la fase de repolarización del potencial de acción ventricular. Además es probable que también contribuya al efecto antiarritmogénico la prevención del remodelamiento de las uniones gap principalmente por los efectos sobre la conexina 43⁵⁰⁻⁵¹.

Otro desafío para el futuro inmediato lo constituye el diseño e implementación de estrategias que permitan antagonizar al MR estrictamente en el miocardio, tal como recientemente hemos logrado hacerlo en animales de experimentación en nuestro grupo^{46,52}. De esta forma pueden evitarse los efectos deletéreos dependientes de la activación del MR miocárdico sin comprometer la función de otros órganos vitales. Tal es el caso, por ejemplo, de los pacientes con deterioro de la función renal en quienes los antagonistas del MR suelen empeorar la misma. Por lo tanto, el antagonismo órgano-específico del MR en la medicina asistencial es otro reto inminente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.

2. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* **2003**; 348: 1309-21.
3. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* **2011**; 364: 11-21.
4. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* **2009**; 119: 1977-2016.
5. Albert NM, Yancy CW, Liang L, et al. Use of aldosterone antagonists in heart failure. *JAMA* **2009**; 302: 1658-65.
6. Braun-Menéndez E FJ, Leloir LF, Muñoz JM. La sustancia hipertensora de la sangre del riñón isquemiado. *Rev Soc Arg Biol* **1939**: 6.
7. Page IH HO. A crystalline pressor substance: angiotonin. *Proc Center Soc Clin Invest* **1939**: 1.
8. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, et al. Studies on Experimental Hypertension : I. The Production of Persistent Elevation of Systolic Blood Pressure by Means of Renal Ischemia. *J Exp Med* **1934**; 59: 347-79.
9. Braun-Menendez E, Page IH. Suggested Revision of Nomenclature--Angiotensin. *Science* **1958**; 127: 242.
10. Bush IE. Species differences in adrenocortical secretion. *J Endocrinol* **1953**; 9: 95-100.
11. Tait SA, Tait JF, Coghlan JP. The discovery, isolation and identification of aldosterone: reflections on emerging regulation and function. *Mol Cell Endocrinol* **2004**; 217:1-21.
12. Silvestre JS, Robert V, Heymes C, et al. Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat. Physiological regulation. *J Biol Chem* **1998**; 273: 4883-91.
13. Mizuno Y, Yoshimura M, Yasue H, et al. Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans. *Circulation*. **2001**; 103: 72-7.
14. Takeda Y, Yoneda T, Demura M, et al. Cardiac aldosterone production in genetically hypertensive rats. *Hypertension* **2000**; 36: 495-500.
15. Young MJ, Clyne CD, Cole TJ, et al. Cardiac steroidogenesis in the normal and failing heart. *J Clin Endocrinol Metab* **2001**; 86: 5121-6.
16. Gomez-Sanchez EP, Ahmad N, Romero DG, et al. Origin of aldosterone in the rat heart. *Endocrinology* **2004**; 145: 4796-4802.
17. Funder JW, Feldman D, Edelman IS. Specific aldosterone binding in rat kidney and parotid. *J Steroid Biochem* **1972**; 3: 209-18.
18. Krug AW, Pojoga LH, Williams GH, et al. Cell membrane-associated mineralocorticoid receptors? New evidence. *Hypertension* **2011**; 57: 1019-25.
19. Grossmann C, Gekle M. Nongenotropic aldosterone effects and the EGFR: interaction and biological relevance. *Steroids* **2008**; 73: 973-8.
20. De Giusti VC, Nolly MB, Yeves AM, et al. Aldosterone stimulates the cardiac Na(+)/H(+) exchanger via transactivation of the epidermal growth factor receptor. *Hypertension* **2011**; 58: 912-9.
21. Nolly MB, Caldiz CI, Yeves AM, et al. The signaling pathway for aldosterone-induced mitochondrial production of superoxide anion in the myocardium. *J Mol Cell Cardiol* **2014**; 67: 60-8.
22. Gomez-Sanchez EP, Venkataraman MT, Thwaites D, et al. ICV infusion of corticosterone antagonizes ICV-aldosterone hypertension. *Am J Physiol* **1990**; 258: E649-E653.
23. Sato A, Funder JW. High glucose stimulates aldosterone-induced hypertrophy via type I mineralocorticoid receptors in neonatal rat cardiomyocytes. *Endocrinology* **1996**; 137: 4145-53.
24. Kagawa CM, Sturtevant FM, Van Arman CG. Pharmacology of a new steroid that blocks salt activity of aldosterone and desoxycorticosterone. *J Pharmacol Exp Ther* **1959**; 126: 123-30.
25. Kagiya S, Matsumura K, Goto K, et al. Role of Rho kinase and oxidative stress in cardiac fibrosis induced by aldosterone and salt in angiotensin type 1a receptor knockout mice. *Regul Pept* **2010**; 160: 133-9.
26. Esposito CT, Varahan S, Jeyaraj D, et al. Spironolactone improves the arrhythmogenic substrate in heart failure by preventing ventricular electrical activation delays associated with myocardial interstitial fibrosis and inflammation. *J Cardiovasc Electrophysiol* **2013**; 24: 806-12.
27. Suzuki G, Morita H, Mishima T, et al. Effects of long-term monotherapy with eplerenone, a novel aldosterone blocker, on progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *Circulation* **2002**; 106: 2967-72.
28. Beygui F, Collet JP, Benoliel JJ, et al. High plasma aldosterone levels on admission are associated with death in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* **2006**; 114: 2604-10.
29. Genest J, Lemieux G, Davignon A, et al. Human arterial hypertension: a state of mild chronic hyperaldosteronism? *Science* **1956**; 123: 503-5.
30. Vasan RS, Evans JC, Larson MG, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med* **2004**; 351: 33-41.
31. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* **1990**; 82: 1730-6.
32. Rossi GP, Sacchetto A, Pavan E, et al. Remodeling of the left ventricle in primary aldosteronism due to Conn's adenoma. *Circulation* **1997**; 95: 1471-8.
33. Guder G, Bauersachs J, Frantz S, et al. Complementary and incremental mortality risk prediction by cortisol and aldosterone in chronic heart failure. *Circulation* **2007**; 115: 1754-61.
34. Chai W, Garrelts IM, de Vries R, et al. Nongenomic effects of aldosterone in the human heart: interaction with angiotensin II. *Hypertension* **2005**; 46: 701-6.
35. Wehling M, Spes CH, Win N, et al. Rapid cardiovascular action of aldosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab* **1998**; 83: 3517-22.
36. Lombes M, Alfaidy N, Eugene E, et al. Prerequisite for cardiac aldosterone action. Mineralocorticoid receptor and 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the human heart. *Circulation* **1995**; 92: 175-82.
37. Wehling M, Christ M, Theisen K. Membrane receptors for aldosterone: a novel pathway for mineralocorticoid action. *Am J Physiol* **1992**; 263: E974-E979.
38. Queisser N, Amann K, Hey V, et al. Blood pressure has only minor influence on aldosterone-induced oxidative stress and DNA damage in vivo. *Free Radic Biol Med* **2013**; 54: 17-25.
39. Mihailidou AS, Loan Le TY, Mardini M, et al. Glucocorticoids activate cardiac mineralocorticoid receptors during experimental myocardial infarction. *Hypertension* **2009**; 54: 1306-12.
40. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* **2014**; 370: 1383-92.
41. Beygui F, Vicaut E, Ecollan P, et al. Rationale for an early aldosterone blockade in acute myocardial infarction and design of the ALBATROSS trial. *Am Heart J* **2010**; 160: 642-8.
42. Ouvrard-Pascaud A, Sainte-Marie Y, Benitah JP, et al. Conditional mineralocorticoid receptor expression in the heart leads to life-threatening arrhythmias. *Circulation* **2005**; 111: 3025-33.
43. Gomez AM, Rueda A, Sainte-Marie Y, et al. Mineralocorticoid modulation of cardiac ryanodine receptor activity is associated with downregulation of FK506-binding proteins. *Circulation* **2009**; 119: 2179-87.
44. Rossier MF, Lenglet S, Vetterli L, et al. Corticosteroids and redox potential modulate spontaneous contractions in isolated rat ventricular cardiomyocytes. *Hypertension* **2008**; 52: 721-8.
45. Farman N, Rafestin-Oblin ME. Multiple aspects of mineralocorticoid selectivity. *Am J Physiol Renal Physiol* **2001**; 280: F181-F192.
46. Diaz RG, Perez NG, Morgan PE, et al. Myocardial mineralocorticoid receptor activation by stretching and its functional consequences. *Hypertension* **2014**; 63: 112-8.
47. Caldiz CI, Diaz RG, Nolly MB, et al. Mineralocorticoid receptor activation is crucial in the signalling pathway leading to the Anrep effect. *J Physiol* **2011**; 589: 6051-61.
48. Zou Y, Akazawa H, Qin Y, et al. Mechanical stress activates angiotensin II type 1 receptor without the involvement of angiotensin II. *Nat Cell Biol* **2004**; 6: 499-506.
49. Shah NC, Pringle SD, Donnan PT, et al. Spironolactone has antiarrhythmic effects in ischaemic cardiac patients without cardiac failure. *J Hypertens* **2007**; 25: 2345-51.
50. Suzuki S, Ohkusa T, Sato T, et al. Effects of aldosterone on Cx43 gap junction expression in neonatal rat cultured cardiomyocytes. *Circ J* **2009**; 73: 1504-12.
51. Qu J, Volpicelli FM, Garcia LI, et al. Gap junction remodeling and spironolactone-dependent reverse remodeling in the hypertrophied heart. *Circ Res* **2009**; 104: 365-71.
52. Le Moellic C, Ouvrard-Pascaud A, Capurro C, et al. Early nongenomic events in aldosterone action in renal collecting duct cells: PKC α activation, mineralocorticoid receptor phosphorylation, and cross-talk with the genomic response. *J Am Soc Nephrol* **2004**; 15: 1145-60.