



Papel de la ECA2, Angiotensina-(1-9) y Angiotensina-(1-7) en infarto agudo de Miocardio

Evelyn Mendoza Torres.
Angie González Guerrero.
Karen Torres Rodríguez.
Lizeth Forero Acosta.
Laura Mercado Dumett.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen un grupo de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos, que incluyen cardiopatías coronarias, enfermedades cerebrovasculares y cardiopatías reumáticas, lo cual la convierte en la principal causa de defunción en el mundo (1). Entre las cardiopatías coronarias se encuentra el infarto agudo de miocardio (IAM), que es una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad en América y afecta a más de siete millones de personas en todo el mundo. Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2019, alrededor de dos millones de personas murieron a causa de las ECV en esta región. Se estima una tasa de mortalidad de 137,2 defunciones por 100.000 habitantes, de los cuales 73,6 defunciones por 100.000 habitantes son a causa de cardiopatía isquémica y 4,5 millones de años vividos con discapacidad. En Colombia, las ECV causaron en ese mismo año 130,9 muertes por 100.000 habitantes (2).



La cardiopatía coronaria representa la principal causa de muerte cardiovascular en Colombia. La causa de muerte por IAM representa el 91,1 % de defunciones por enfermedades isquémicas del corazón. En el 2019, la cardiomiopatía, la miocarditis y la endocarditis causaron 2,5 defunciones por 100.000 habitantes, lo cual ubica a Colombia en el quintil 1: 0-20 % entre todos los países (3).

El Sistema Renina Angiotensina (SRA clásico) es un complejo sistema hormonal con acciones autocrinas, paracrinas y endocrinas. Es un importante regulador de la función cardiovascular y renal, que consiste en una cascada hormonal que inicia con el aumento de la secreción y liberación de renina en el aparato yuxtaglomerular que se activa cuando existen estímulos como descensos de presión, de perfusión renal o de volumen extracelular. La renina en sí misma tiene actividad biológica, dirigida principalmente a la liberación de angiotensina I (Ang I) a partir del sustrato circulante, el angiotensinógeno producido por el hígado y circulante en el plasma (4).

La Ang I es un decapeptido inactivo que se convierte por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en Angiotensina II (Ang II), un péptido biológicamente activo que se une a dos receptores: la Ang II tipo 1 (AT1R), que ejerce la mayoría de sus funciones como la vasoconstricción y la reabsorción de sodio en el túbulo renal, y al receptor de la Ang II tipo 2 (AT2R) al que se le atribuyen los efectos opuestos como vasodilatadores y antiproliferativos (5).

Además del SRA clásico, se ha descrito un SRA no canónico contrarregulador, compuesto por la ECA2 y sus productos, la Angiotensina-(1-7) (Ang-(1-7)), formada a partir de la Ang II y la Angiotensina-(1-9) (Ang-(1-9)), que se obtiene a partir de la Ang I, así como los receptores MasR por el cual señala la Ang-(1-7) y el AT2R que señala la Ang-(1-9) (6).

Se ha demostrado que cada uno de estos componentes contrarresta los efectos deletéreos de la sobreactivación del SRA clásico, reduciendo la presión arterial y desencadenando una respuesta antiinflamatoria cardioprotectora, convirtiéndolos en potenciales dianas terapéuticas en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares; específicamente, la más frecuente de este grupo: la enfermedad coronaria (6).

Aunque se han descrito varios efectos cardioprotectores de Ang-(1-9) y Ang-(1-7) en modelos preclínicos, hay muchos interrogantes relacionados con estos péptidos en el contexto de la enfermedad coronaria en el humano. Este artículo tiene como objetivo revisar los últimos hallazgos de estos componentes del sistema renina angiotensina no canónico y su efecto protector frente a infarto agudo de miocardio.

Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares son una agrupación de las alteraciones del corazón y de los vasos sanguíneos. La perturbación de estos fenómenos encierra ciertas patologías que son la causa principal de muertes en el mundo, como la cardiopatía coronaria, la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad cerebrovascular, la cardiopatía reumática, congénita, miocardiopatías, entre otras, que también se incluyen (1). La enfermedad coronaria, la hipertensión arterial y la enfermedad cerebrovascular son las primeras causas de consulta externa y hospitalización en diferentes regiones de Colombia (7).

Debido a su gran impacto, su incidencia en aumento y tasas de morbi-mortalidad es responsable de más del 16 % de muertes en el mundo, por lo cual se considera una de las enfermedades de mayor interés común (8).

Ciertos factores se han visto implicados en estos hechos, como el consumo de alcohol, el tabaquismo, la ingesta de alimentos ricos en calorías, la diabetes mellitus, el sedentarismo y otros, considerados factores modificables que provocan un incremento en el peso corporal, lo cual implica trastornos hipertensivos y dislipidemias e incide predominantemente sobre la enfermedad, ocasionando la muerte repentina. Otros factores no modificables también involucrados son la edad, el sexo, la raza y los antecedentes familiares (9).

Entre las enfermedades cardiovasculares se encuentra la enfermedad coronaria, ya mencionada, por tener una alta prevalencia en el mundo, una considerable tasa de mortalidad y un impacto negativo en la calidad de vida de quien la padece. Se clasifica clínicamente en enfermedad coronaria estable e inestable, del

cual se deriva el síndrome coronario agudo (10). De este último, provienen las entidades de angina inestable y el infarto agudo de miocardio (IAM) (11).

Infarto Agudo de Miocardio (IAM)

El IAM es la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo, y en lo que respecta a Colombia, la más importante, sobrepasando las muertes en una tasa de 85,55 por 100.000 habitantes en el año 2019, predominando el sexo masculino (2).

El IAM se asocia a la muerte o necrosis de las células del músculo cardíaco o parte de él, debido a un fallo en el riego sanguíneo y, por ende, una hipoxia prolongada a causa de una estenosis u obstrucción de una arteria. Entre las más comunes se encuentran la aterosclerosis (depósito de grasa en la pared de una arteria) o un coágulo de sangre (12).

A partir de 1948, en EEUU se describieron los factores de riesgo a partir del estudio Framingham. Hoy en día estos factores de riesgo se pueden identificar como modificables (tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, sobrepeso/obesidad, dislipidemia, uso de drogas ilícitas, sedentarismo, estrés, entre otros) y no modificables (sexo, edad, factores genéticos/historia familiar de enfermedad coronaria). En lo que respecta a los modificables, es posible realizar un cambio en el estilo de vida y tratamiento del paciente para el manejo y disminución de la aparición de sucesos cardiovasculares aminorando su mortalidad (13).

Respecto a la manifestación clínica, puede presentarse de una forma típica, principalmente con el síntoma más predominante que es el dolor torácico, extenso y profundo, que se describe como una fuerte presión esternal o

una “quemazón desde la boca del estómago al pecho o garganta”, que puede durar entre 10 y 20 minutos. Este dolor puede iniciarse o irradiarse en brazos, cuello anterior, mandíbula, área interescapular o, incluso, epigastrio y presentarse concomitantemente con otros síntomas como diaforesis, disnea, náuseas, vómito o desfallecimiento. Otra forma de presentación es la atípica o asintomática, también denominada “silientes”, que pueden presentar alguno de los síntomas que se asocian pero sin un dolor característico (11).

A nivel patológico, las características del IAM se definen por la evidencia de muerte de las células miocárdicas debido a una isquemia prolongada. Primero, en los cardiomiocitos suceden cambios como el decremento de los depósitos de glucógeno, la relajación de las miofibrillas y el sarcolema sufre una ruptura. Los cambios se pueden detectar en el microscopio electrónico entre los 10-15 primeros minutos de isquemia posoclusión, mostrando alteraciones mitocondriales. Pero la necrosis de los cardiomiocitos puede evidenciarse pasadas varias horas, progresando desde el subendocardio hacia la superficie. El tiempo del daño depende de la circulación colateral, siendo favorable con una mayor circulación. También depende de la tasa de consumo de oxígeno miocárdico y las oclusiones/reperfusiones irregulares que premisa el miocardio (14).

Actualmente, las guías europeas enfocan el diagnóstico con nuevos algoritmos, que proponen el uso de las troponinas cardíacas de alta sensibilidad y desaconsejan el uso rutinario de otros biomarcadores como CK (creatininasa), CK-MB (fracción MB de la creatininasa), coceptina, entre otros, por ser menos sensibles y específicos (15).

Las troponinas cardíacas se manifiestan casi que exclusivamente en el miocardio, son un reflejo del daño cardíaco existente en los cardiomiocitos, pero no indican el mecanismo fisiopatológico que lo produce. Existen las troponinas cardíacas I (cTnI), que hasta el momento es específica del corazón, y las troponinas cardíacas T (cTnT), que se elevan con la lesión del músculo esquelético. Sin embargo, ambos biomarcadores son la elección para la valoración del daño miocárdico. Actualmente, se recomienda el uso de cTn de alta sensibilidad (hs-cTn). Como criterio diagnóstico mediante estas troponinas para definir IAM, se basa en la detección de un valor de cTn por encima del percentil 99 del límite superior de referenciam debido a una isquemia miocárdica (14).

Otro criterio para diagnosticar IAM es un electrocardiograma de 12 derivaciones, que se debe hacer e interpretar rápidamente en un tiempo no superior a 10 min, preferiblemente, tras estar frente a un cuadro clínico de IAM. Este examen permite clasificar el IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST) del IAM, sin elevación del segmento ST (IAMSEST). El IAMCEST muestra en el examen una elevación del segmento ST en varias derivaciones contiguas o cumple alguno de los criterios que se describen en la figura 1 (16).

1. Nueva elevación del segmento ST en dos derivaciones contiguas:

- ≥ 0.1 mV en DI, DII, DIII, AVL, AVF, V4-V6; así como en derivaciones opcionales izquierdas V7, V8 y V9 y derivaciones derechas V3 y V4.
- En derivaciones precordiales: ≥ 0.15 mV en V1 a V3 en mujeres; ≥ 0.2 mV en V1 a V3 en hombres > 40 años; ≥ 0.25 mV en V1 a V3 en hombres < 40 años.



2. Bloqueo de rama izquierda del haz de His de presentación nueva.

3. Bloqueo de rama derecha del haz de His de presentación nueva, que además, se considera de mal pronóstico.

4. Nueva aparición de onda Q en dos derivaciones contiguas.

Figura 1. Criterios electrocardiográficos actuales que confirman el diagnóstico de IAM con elevación del segmento ST.

El IAMSEST en el electrocardiograma podría reflejar depresiones o elevaciones pasajeras del segmento ST o inversión de la onda T, mostrando cambios isquémicos; o por el contrario, mostrar cambios inespecíficos o ser normal. Por esta razón, para el diagnóstico del IAMSEST es más útil la evaluación de las troponinas cardíacas, que a su vez también hará un diagnóstico diferencial con la angina inestable (17).

El IAM requiere atención inmediata por ser una emergencia médica. El objetivo principal del tratamiento médico incluye controlar la isquemia para evitar, en mayor medida, el daño cardíaco, evitar complicaciones y la muerte (18).

Inicialmente, por su efecto antiplaquetario se puede administrar el ácido acetilsalicílico (ASA) para inhibir la formación de coágulos en las arterias, con una dosis de 100-300 mg. La siguiente línea de tratamiento va enfocada a inhibir la coagulación sanguínea con anticoagulantes, disminuir las demandas de oxígeno del miocardio con beta bloqueadores, antagonistas del calcio o IECA (inhibidores de la enzima angiotensina

convertasa), así como aumentar el aporte de oxígeno del miocardio con antagonistas del calcio, nitratos y ASA, e hipolipemiantes, con el fin de retrasar la progresión de la placa de ateroma coronaria (19).

Sistema Renina Angiotensina Clásico

El SRA clásico hace referencia a un sistema complejo, que a su vez involucra la interacción entre el sistema nervioso y el sistema endocrino, formando un eje hormonal que controla diversos procesos fisiológicos; además, interviene en el control de la presión arterial, el volumen sanguíneo y en el equilibrio hidroelectrolítico, ya que tiene influencia sobre órganos como el corazón, el riñón y el endotelio (20).

Cuando disminuye el volumen sanguíneo circulante se reduce la perfusión renal, en este momento se activa el SRA clásico, justo cuando las nefronas detectan estos cambios, específicamente en el aparato yuxtaglomerular (21).

En este SRA clásico se integran diferentes péptidos y enzimas. Los principales componentes que constituyen el sistema son el angiotensinógeno, la renina, Ang I, la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y la Ang II, como se observa en la figura 2 (21).

La renina se identifica por ser una proteasa ácida secretada en las células yuxtaglomerulares del riñón, específicamente por las vesículas secretoras. Inicialmente la sintetiza la prorenina, una proenzima que separa y libera renina activa a la circulación (22).

La renina hidroliza es sólo un sustrato, el angiotensinógeno presente en plasma, que es una alfa globulina de origen hepático. De esta hidrólisis se libera la Ang-I, deca péptido aminoterminal, sobre el que va a actuar otra enzima, la dipeptidil

carboxipeptidasa, también denominada ECA, que da origen a la Ang-II, principio activo de todo el sistema por medio de la hidrólisis de los

aminoácidos del extremo carboxiterminal del decapeptido, la Ang-I. (Figura 2). (23)

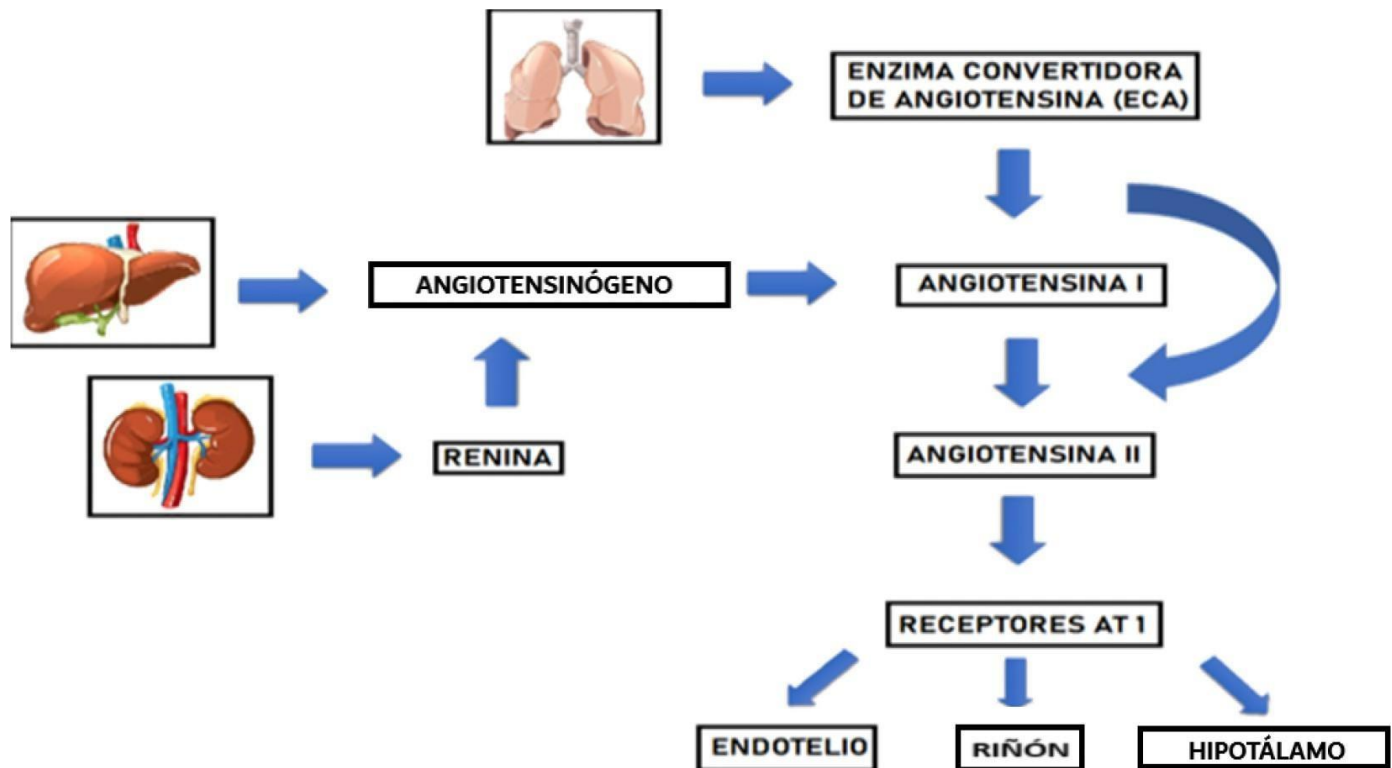


Figura 2. Sistema renina angiotensina clásico.

Sistema Renina-Angiotensina No Canónico

Desde hace aproximadamente 30 años, con el descubrimiento inicial de la Ang-(1-7) y de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), se demostró un sistema análogo del sistema renina angiotensina clásico, que provee acciones protectoras en enfermedades cardiovasculares (24).

En los últimos años se han descubierto nuevos componentes en el SRA (25), a lo que se ha denominado SRA no canónico, que cuenta con componentes comunes que se describen en el SRA clásico, como renina, angiotensinógeno, Ang

I y ACE. Sin embargo, en este sistema alternativo es fundamental la participación de la ECA2, que tiene un efecto contrarregulador de la ECA (26), debido a que la ECA2 participa activamente en la generación de péptidos específicos que hacen parte del SRA no canónico, como son Ang-(1-9), Ang-(1-5) y Ang-(1-7), que tienen actividad independiente pero que contrarrestan al SRA clásico (27).

En el SRA, la ECA2 tiene acción catalítica sobre la Ang II, originando el péptido Ang-(1-7). Así mismo, actúa sobre la Ang I para generar Ang-(1-9) (28).

El SRA no canónico contrarresta los efectos de la Ang II, que es un subproducto del SRA clásico patológico (29); provee un mecanismo vasoprotector y antiproliferativo, destacando una alternativa cardioprotectora (30).

En la figura 3 se muestra el sistema renina angiotensina no canónico y la participación de la ECA2 en la producción de Ang-(1-9) y Ang-(1-7).

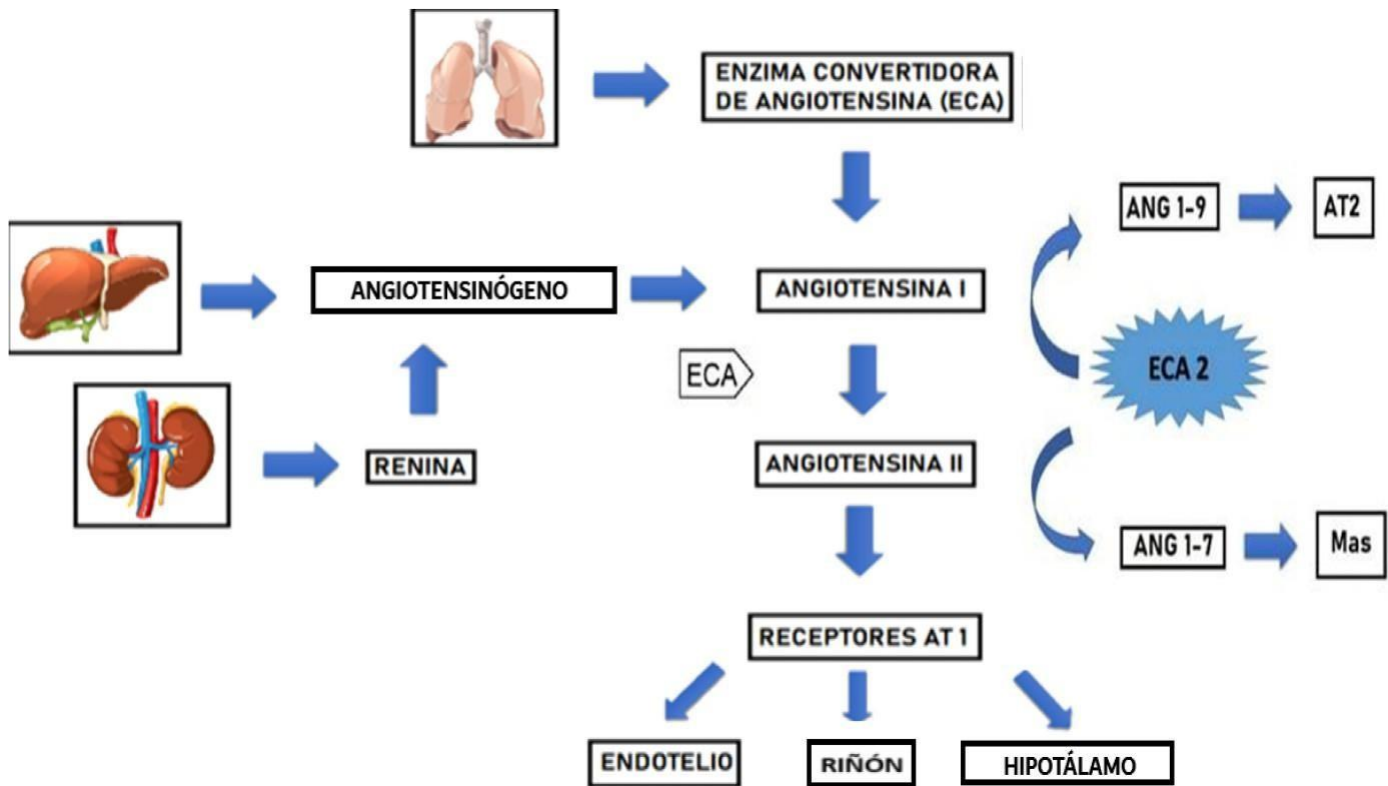


Figura 3. Sistema renina angiotensina no canónico.

ECA2 y su influencia en IAM

La ECA2, identificada por Donoghue y Tipnis en el 2000, a pesar de ser el primer homólogo de la ECA son enzimas con características diferentes. Se encuentra principalmente en corazón, riñón, pulmón y testículos, a diferencia de la ECA, que es más ubicua. (31) Esta enzima actúa sobre receptores específicos y genera un efecto vasodilatador y antiinflamatorio. (32)

La ECA2 es una proteína transmembrana(33); se ha encontrado distribuida en la superficie

de diferentes células de pulmones, corazón, hígado, riñón y en órganos digestivos del cuerpo humano; sin embargo, predomina en el endotelio vascular del corazón y riñón(34), donde tiene funciones a nivel endocrinológico en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) (35), convirtiendo el angiotensinógeno I en Ang-(1-9) y angiotensinógeno II Ang-(1-7) (34). El SRA clásico es un regulador clave de la función cardiovascular y renal. Su bloqueo por los inhibidores de la ECA o los antagonistas de los receptores de Ang II se ha asociado con una presión arterial más baja, un

riesgo cardiovascular reducido y una progresión retrasada de la insuficiencia cardiaca (36).

Según diversos estudios, se ha confirmado que la activación de la ECA2 es un factor protector en el IAM (37). En los ratones que carecen de receptores ECA2 se revela una función sistólica ventricular reducida. Un aumento en los ratones transgénicos que sobreexpresan Ang-(1-7) protege a los animales de la hipertrofia cardiaca. Este efecto cardioprotector está mediado por la formación de óxido nítrico (38).

ECA2 puede inducir vasodilatación local al generar precursores de Ang-(1-7) y Ang-(1-7). Además, puede alterar el tono vasomotor al reducir la disponibilidad de Ang I, un sustrato de ECA y precursor del vasoconstrictor Ang II. Por tanto, incluso en condiciones de vasoconstricción sistémica generalizada, la actividad de la ECA2 cardiaca impide la formación de Ang II y, por esto, induce la vasodilatación local. (39).

En la figura 4 se muestra la participación de ECA2 y los efectos que tiene en un evento agudo al miocardio.

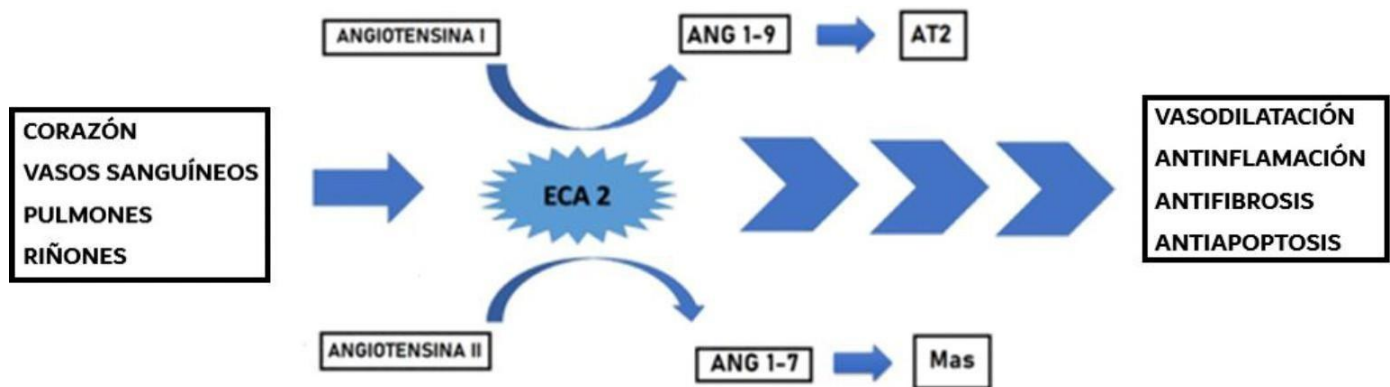


Figura 4. Enzima convertidora de angiotensina II en función a un evento de infarto agudo al miocardio.

Angiotensina-(1-7) y su influencia en IAM

La Ang-(1-7) es un componente del SRA (25); este péptido se produce a partir de la Angiotensina Ang II y la Ang I mediante diferentes rutas enzimáticas; además, tiene la capacidad de unirse al receptor metabotrópico MAS y se considera un antagonista fisiológico de la Ang II.(40) La Ang-(1-7) se ha estudiado con mayor frecuencia en los últimos tiempos, ya que varios estudios han demostrado que tiene efectos protectores sobre la función cardiovascular y el infarto agudo de miocardio (41).

La activación del receptor acoplado a proteína G Mas suele ser la causa de estos efectos cardioprotectores; por lo tanto, Ang-(1-7), en conjunto con su receptor Mas y ACE2, la principal enzima involucrada en su formación, representa un eje cardioprotector dentro del SRA, cuyas acciones equilibran los efectos del sistema clásico (42).

En la figura 5 se observan los efectos de la Ang-(1-7) en la mejora del rendimiento cardiaco en insuficiencia cardiaca inducida por infarto agudo de miocardio.

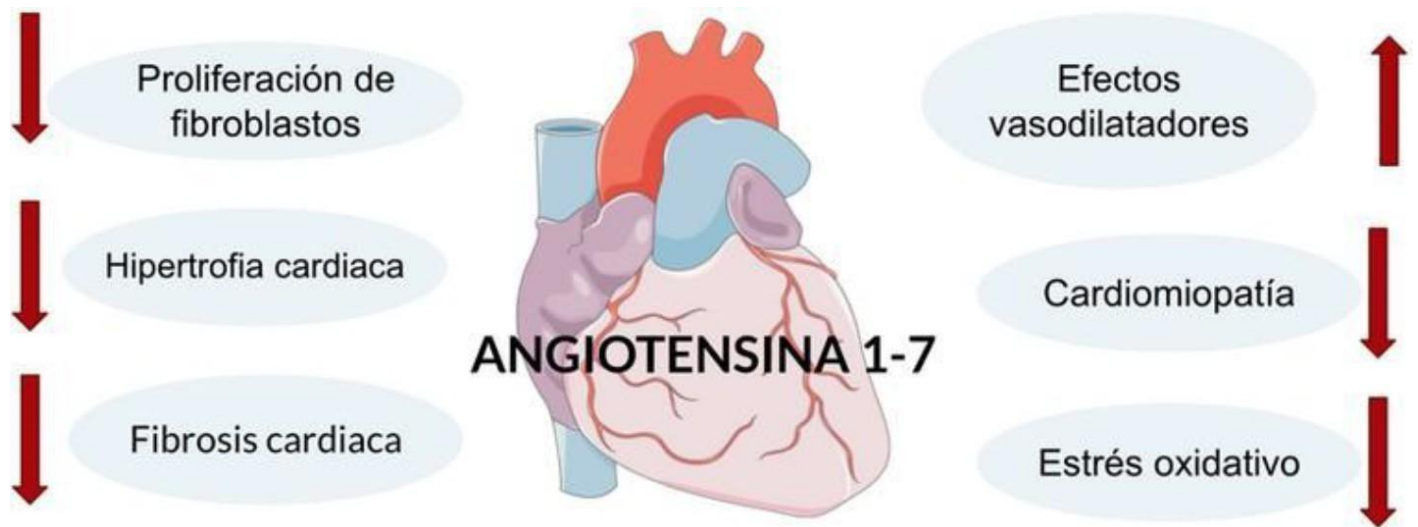


Figura 5. Efectos de la Ang-(1-7) en la mejora del rendimiento cardiaco en insuficiencia cardiaca inducida por infarto agudo de miocardio.

La remodelación miocárdica, con respecto a la fisiopatología de la enfermedad coronaria, desempeña un papel importante (43). Esta remodelación se refiere a los cambios en la estructura, función y fenotipo del miocardio, causados por una serie de mecanismos moleculares y celulares complejos (44). Se ha demostrado que la modulación del SRA es un importante mediador de la aterosclerosis, la hipertensión arterial (HTA), el infarto de miocardio y otras patologías cardiovasculares (45). De ahí la importancia de inhibir el sistema renina-angiotensina (SRA) como una estrategia para la protección del corazón (40).

Por ende, este SRA por la acción de Ang-(1-7) se ha utilizado para combatir las consecuencias perjudiciales del IAM (46). La Ang-(1-7) es un péptido biológicamente activo de este sistema y sus acciones suelen ser opuestas a las atribuidas a la Ang II; además, inhibe la ECA y el aumento de sus niveles plasmáticos, tras la administración de fármacos que bloquean la actividad del SRA (5).

Durik et al.(46), han demostrado la importancia de la función endotelial en la insuficiencia cardiaca causada por el infarto de miocardio, según estudios anteriores que demuestran la capacidad del Ang-(1-7) para restaurar la función vasodilatadora dependiente del endotelio en diversas condiciones.

La Ang-(1-7) con puente de lantionina, también conocida como cAng-(1-7), ha demostrado ser prometedora como agente terapéutico para el tratamiento del infarto de miocardio y la mejora de la función cardiovascular (47). En el estudio en cuestión, se observó que el cAng-(1-7) mejoró la función endotelial, principalmente mediante la acción del factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF) (46). En estudios con ratas, se observó que la cAng-(1-7) redujo el peso del ventrículo izquierdo y la presión diastólica en dosis mucho más bajas que la Ang-(1-7) nativa, y mejoró la vasodilatación dependiente del endotelio (46, 48).

Hay et al. en 2019 evaluaron el efecto del tratamiento con Ang-(1-7) en la función cardiaca

y la cognición en ratas con insuficiencia cardiaca congestiva (CHF), concluyeron que la Ang-(1-7) no tuvo ningún efecto en la fracción de eyección o en la función cardiaca en ratas con CHF ya desarrollada. Esto contrasta con estudios anteriores, en los que se observó que Ang-(1-7) era cardioprotector en ratas antes del infarto de miocardio (49).

Márquez et al. mostraron en su estudio que la Ang-(1-7) desempeña un papel importante en la regulación de la presión arterial, la función cardiaca, la remodelación cardiaca y el crecimiento celular, usando la administración oral del compuesto HP β CD/Ang-(1-7) en corazones infartados (50).

También se ha demostrado que en el corazón de una rata sana una perfusión aguda de Ang-(1-7) aumenta el gasto cardiaco, el volumen sistólico y mejora la función endotelial de la aorta. Así mismo, se demostró que la perfusión coronaria de Ang-(1-7) también puede mejorar la función cardiaca en ratas con IC inducida por ligadura de arterias coronarias (51). Además, la Ang-(1-7) se une específicamente a los fibroblastos cardiacos y esto recalca los efectos inhibidores en la síntesis de colágeno y la expresión de factores de crecimiento en estos fibroblastos (52), efectos que contrastan con los de Ang II. La administración crónica de Ang-(1-7) mejora la hipertrofia cardiaca secundaria a la acumulación de angiotensina II y la fibrosis en situaciones como el IAM (5, 53).

Angiotensina-(1-9) y su influencia en IAM

El sistema renina-angiotensina desempeña un papel importante en la regulación de la función cardiovascular, mediante la acción de la Ang II en los receptores de angiotensina tipos I o II. El receptor tipo I es responsable de las acciones clásicas, mientras que el tipo II puede oponerse

a la actividad del receptor tipo I. Además, la enzima convertidora de Ang II transforma la Ang II en Ang-(1-7) y la Ang I en Ang-(1-9) (54).

La Ang-(1-9) es un péptido que se produce a partir de la degradación de la Ang I, mediante la acción de ACE2, el cual escinde dos aminoácidos de la extremidad carboxilo de Ang II (55).

Este péptido ha generado expectación, ya que existen múltiples investigaciones que sugieren que la Ang-(1-9) podría tener un impacto positivo en la salud del corazón después de un IAM. Esto se debe, en parte, a que la Ang-(1-9) tiene la capacidad de contrarrestar los efectos negativos de la Ang II en el corazón, lo que puede mejorar la función cardiaca y reducir la remodelación ventricular izquierda. La Ang-(1-9) puede estimular la natriuresis, la producción de óxido nítrico (NO), justificando los efectos vasodilatadores que produce en el organismo, y también la reducción de la presión arterial, por lo que se puede enmarcar a este péptido como un agente cardioprotector que no solo actúa como intermediario antiinflamatorio, sino que mitiga la hipertrofia cardiaca (56).

Se evidenció un estudio en el que la administración sistémica de Ang-(1-9) redujo significativamente la muerte celular y mejoró la recuperación del ventrículo izquierdo después de un infarto de miocardio. La perfusión con el péptido redujo el tamaño del infarto y mejoró la recuperación funcional después del suceso isquemia/reperfusión, por lo que se afirma entonces que la Ang-(1-9) disminuye la apoptosis, necrosis y, como consecuencia, genera una mejoría de reperfusión cardiaca en un modelo de isquemia reperfusión (57).

Este péptido puede promover la vasodilatación, lo que resulta en una mejora del flujo sanguíneo coronario. Esto permite prevenir la formación de

coágulos y reducir el daño tisular durante el IAM, actuando como antiinflamatorio, disminuyendo la respuesta inflamatoria excesiva y limitando el daño cardíaco. Se ha sugerido que la Ang- (1-9) puede inhibir el crecimiento excesivo del músculo cardíaco (hipertrofia), que suele ocurrir después de un IAM, lo que podría mejorar la función cardíaca a largo plazo y la función ventricular, contribuyendo a una recuperación más rápida y una mayor supervivencia (58).

También puede interactuar con el SRAA, equilibrando los efectos proinflamatorios y prohipertróficos de la Ang II y trabajando sobre los fibroblastos cardíacos, las células endoteliales y las células del músculo liso vascular. En los fibroblastos cardíacos, Ang-(1-9) previene la proliferación y reduce la producción de colágeno I, por lo que tiene un efecto antifibrótico, promoviendo así un ambiente más favorable para la recuperación cardíaca (59). En la figura 6 se observan los efectos cardioprotectores de la Ang-(1-9), según el contexto de IAM.

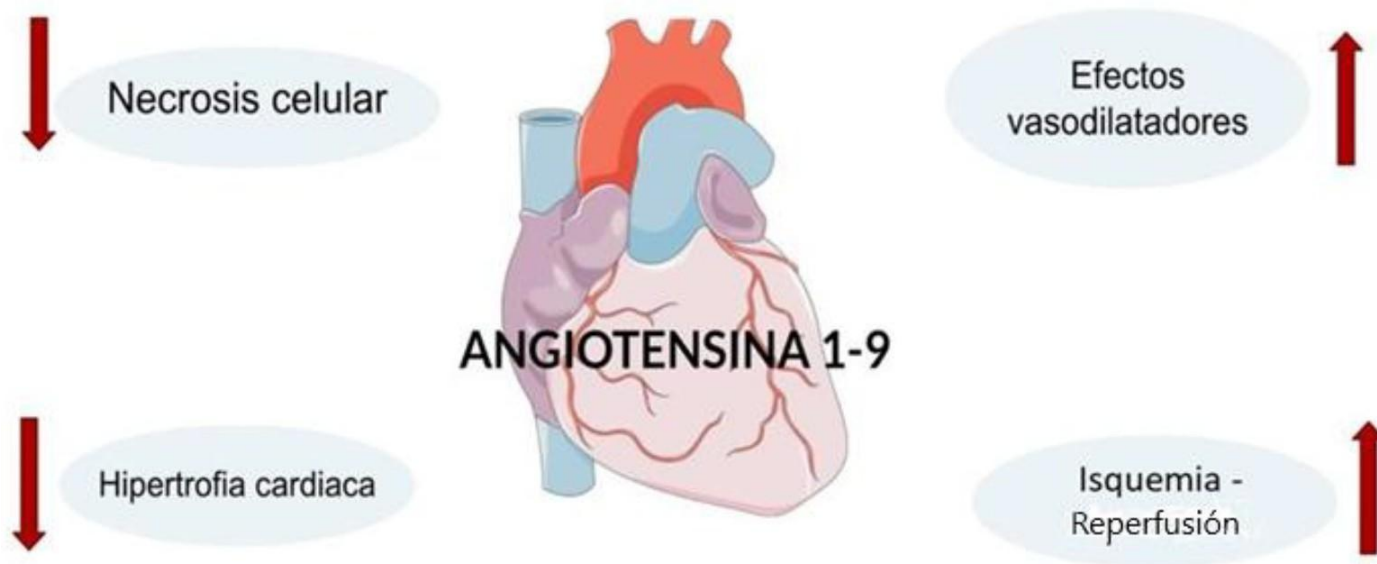


Figura 6. Efectos de la Ang-(1-9) en la mejora del rendimiento cardíaco en insuficiencia cardíaca inducida por infarto agudo de miocardio.

Conclusiones

El IAM es la principal enfermedad cardiovascular en el mundo. En esta patología hay una sobreactivación del SRA clásico. El SRA no canónico, formado por ECA2, Ang-(1-7) y Ang-(1-9), ha mostrado efectos cardioprotectores, ya que la Ang-(1-7) tiene efectos antihipertróficos, antiinflamatorios y, por lo tanto, mejora la función cardíaca. Por su parte, la Ang-(1-9) contrarresta

los efectos nocivos de la Ang II, ya que disminuye la apoptosis, necrosis y genera una mejoría de reperfusión cardíaca en un modelo de isquemia reperfusión. Tanto la Ang-(1-9) como la Ang-(1-7) actúan a través de receptores específicos, como el MAS, para ejercer sus efectos cardioprotectores. Estos receptores contrarrestan los efectos proinflamatorios, prooxidantes y prohipertróficos de la Ang II, mejorando así la recuperación del miocardio después del infarto.



Por otra parte, la ECA2 mejora la función endotelial y regula la presión arterial. Debido a sus efectos cardioprotectores, preserva la viabilidad celular modulando la respuesta inflamatoria y reduciendo el daño tisular. En un desenlace del IAM actúa también como escudo protector contra la remodelación ventricular y la preservación de la función cardíaca.

En conjunto, estos mecanismos representan un enfoque terapéutico prometedor para mejorar la recuperación y reducir las complicaciones en el IAM.

Perspectivas

La falta de estudios sobre Ang-(1-9), Ang-(1-7) y ECA2, tras un IAM, es una limitación importante en la comprensión de su papel y potencial terapéutico. Aunque existe evidencia preclínica prometedora, se requieren más ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de la administración exógena de Ang-(1-9) y Ang-(1-7) en pacientes con IAM; esto limita la extrapolación de los hallazgos a la práctica clínica. Además, se han identificado algunos mecanismos de acción de Ang-(1-9), Ang-(1-7) y ECA2 en modelos experimentales, pero aún no se conocen completamente los mecanismos moleculares y celulares involucrados en el contexto clínico del IAM, por lo que son necesarios estudios adicionales para investigar y esclarecer estos mecanismos.

El sistema renina-angiotensina es complejo, tiene múltiples interacciones, retroalimentaciones y no existen suficientes estudios específicos que investiguen la interacción entre Ang-(1-9), Ang-(1-7), ECA2 y otros componentes del SRA, lo cual dificulta la comprensión integral de su influencia en el contexto de IAM.

Por la reducida evaluación de la expresión y actividad de ECA2 en pacientes con IAM se requieren más estudios para comprender cómo pueden verse alteradas en diferentes etapas del IAM, lo que ayudaría a determinar la relevancia clínica de esta enzima y su relación con los péptidos derivados.

Referencias

1. Álvarez L, Frías J, Fernández J, Díaz M. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en trabajadores de un hospital terciario de Madrid. *Rev Asoc Esp Espec Med Trab.* 2020;29(4):274-288
2. Organización Panamericana de la Salud. La carga de enfermedades cardiovasculares en la región de las Américas en 2000- 2019. 2021. Disponible en <https://www.paho.org/es/enlace/carga-enfermedades-cardiovasculares>. Consultado 05 Abril 2023.
3. Rubini M, Twerenbold R, Müller C. Beyond cardiac troponin: recent advances in the development of alternative biomarkers for cardiovascular disease. *Expert Review of Molecular Diagnostics.* 2015;15(4):547-56.
4. Salazar F, Llinás M, Reverté V. Regulación humoral de la función renal. En: Fisiología humana. Fernández-Tresguerres JA, Ruiz C, Cachofeiro V, Cardinali DP, Escriche E, Gil-Loyzaga PE, Julia V, Teruel F, Pardo M, Menéndez J. eds. McGraw-Hill Inc. 4e. Edición, D.F. México. 2016, cap. 32.
5. Soler MJ, Lloveras J, Batlle D. Angiotensin converting enzyme 2 and its emerging role in the regulation of the renin angiotensin system. *Med Clin.* 2008;131(6):230-236.



6. Ocaranza MP, Riquelme JA, García L, Jalil JE, Chiong M, Lavandero S et al. Counter-regulatory renin- angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(2):116-129.
7. Chávez M, González JE, Angarita L, Rojas DM. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en asistentes de un Hospital de Cali, Colombia. *Rev Latinoamericana de Hipertensión*. 2018;13(5):472-479.
8. Sarre D, Cabrera R, Rodríguez F, Díaz E. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Revisión de las escalas de riesgo y edad cardiovascular. *Med. Interna Méx*. 2018;34(6):910-923.
9. Hernández JC, Varona M, Hernández G. Prevalencia de factores asociados a la enfermedad cardiovascular y su relación con el ausentismo laboral de los trabajadores de una entidad oficial. *Rev. Colomb. Cardiol*. 2020;27(2):109-116.
10. Alcalá JE, Maicas B, Hernández P, Rodríguez L. Cardiomiopatía isquémica: concepto, clasificación, epidemiología, factores de riesgo, pronóstico y prevención. *Medicina-Programa de formación médica continuada acreditado*. 2017;12(36):2145-2152.
11. Sánchez DA, Basurto MM, Regalado PA, Luque GJ. Síndrome coronario agudo y otros diagnósticos que provocan subregistros del infarto agudo al miocardio. *RECIAMUC*. 2022;6(1):411-419.
12. Fundación Española del Corazón. Infarto demiocardio. 2022. Disponible en <https://fundaciondelcorazon.com/informacion-parapacientes/enfermedades-cardiovasculares/infarto.html>. Consultado 26 Nov 2022.
13. Dattoli-García CA, Jackson-Pedroza CN, Gallardo-Grajeda AL, Gopar-Nieto R, Araiza Garygordobil D, Arias- Mendoza A. [Infarto agudo de miocardio: revisión sobre factores de riesgo, etiología, hallazgos angiográficos y desenlaces en pacientes jóvenes]. *Arch Cardiol Mex*. 2021;91(4):485-492.
14. Thygesen K, Alper J, White H. Consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(1):1-27.
15. Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Boletín No. 152 ¿Qué nos traen de Nuevo las Guías Europeas 2020 de Síndromes Coronarios Sin Elevación del ST? 2020. Disponible en <https://scc.org.co/boletin-no-152-que-nos-traen-de-nuevo-lasguias-europeas-2020-de-sindromes-coronarios-sin-elevacion-del-st/>. Consultado 05 Dic 2022.
16. Borrayo Sánchez G, Alcocer Gamba MA, Araiza Garaygordobil, D, Arias Mendoza A. Guía práctica interinstitucional para el tratamiento del infarto agudo de miocardio. *Gar Méd Méx*. 2020;56(6):569-579.
17. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DR et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64(24):139-228.
18. Sellén Crombet J, Sellén Sánchez E, Barroso Pacheco L, Sellén Sánchez S. Diagnóstico y tratamiento de la angina inestable aguda e infarto miocárdico sin elevación del segmento ST. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 2010;29(2): 274-293.



19. Esteva Espiosa E. Infarto agudo de miocardio. Clínica y tratamiento. Offarm. 2009;28(3):34-39.
20. Molina-Van den Bosch, Jacobs-Cacha C, Vergara A, Serón D, Soler MJ. El rol del sistema renina angiotensina a nivel cerebral. El sistema renina-angiotensina y el cerebro. Hipertensión y Riesgo Vascular. 2021;38(3):125-132
21. Mercado M. El sistema renina-angiotensina-aldosterona y sus inhibidores en el contexto de la pandemia por COVID-19. Rev Méd Inst Mex Seguro Soc. 2020;58(4):378-380.
22. Vargas RA, Varela JM, Fajardo E. Renin-angiotensin system: Basic and clinical aspects-A general perspective. Endocrinol Diabetes Nutr. 2022;69(1):52-62.
23. Baldi A, Vernengo M. Sistema Renina-angiotensina-aldosterona, en: Ciencia e Investigación. Basso N. AAPC. Tomo 60 N°2. Buenos Aires, Argentina. 2010, pp 112-116.
24. Souza Santos RA, Oudit G, Verano Braga T, Canta G, Muscha Steckelings U. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2019;316(5):958-970.
25. Morales Olivas FJ, Estañ Yago L. Conceptos nuevos sobre el sistema renina angiotensina. Hipertensión y riesgo vascular. 2010;27(5):211-217.
26. Badae NM, El Naggat AS, El Sayed SM. Is the cardioprotective effect of the ACE2 activator diminazene aceturate more potent than the ACE inhibitor enalapril on acute myocardial infarction in rats? Can J Physiol Pharmacol. 2019; 97(7):638-646.
27. Vargas Vargas RA, Varela Millán JM, Fajardo Bonilla E. Renin-angiotensin system: Basic and clinical aspects—A general perspective. Endocrinol Diabetes Nutr. 2022; 69(1):52-62.
28. Caranza MP, Riquelme JA, García L, Jalil JE, Chiong M, Lavandero S et al. Counter-regulatory reninangiotensin system in cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2020; 17(2):116-129.
29. Qaradakh T, Gadanec LK, McSweeney KR et al. The potential actions of angiotensin-converting enzyme II (ACE2) activator diminazene aceturate (DIZE) in various diseases. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2020;47(7):751-758.
30. Patel VB, Takawale, Ramprasath T et al. Antagonism of angiotensin 1-7 prevents the therapeutic effects of recombinant human ACE2. J Mol Med (Berl). 2015;93(9):1003-1013.
31. Varagic J, Trask AJ, Jessup JA, Chappell MC, Ferrario CM. New angiotensins. J Mol Med. 2008;86: 633-671.
32. Cano F, Gajardo F, Freundlich M. Eje Renina Angiotensina, Enzima Convertidora de Angiotensina 2 y Coronavirus. Rev. chil. pediatr. 2020; 91(3):330-338.
33. Wiese O, Zemlin AE, Pillay TS. Molecules in pathogenesis: angiotensin converting enzyme 2 (ACE2). J Clin Pathol. 2020; 74(5):285-290.
34. Abdul-Hafez A, Mohamed T, D Uhal B. Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE-2) role in disease and future in research. J Lung Pulm Respir Res. 2021;8(2):54-60.



35. X Lean FZ, Priestnall SL, Gómez Vitores A, Suárez Bonnet A, Brookes SM, Núñez A. Elevated angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Res Vet Sci.* 2022; 20(152):564-568.
36. Álvarez I, Flórez Y. Efectos fisiopatológicos del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la insuficiencia cardíaca congestiva en perros. *Rev Colom Cienc Pecuaria.* 2012;25(3):511-522.
37. Wang M, Zhang W, Zhou Y, Zhou X. Association between serum angiotensin-converting enzyme 2 levels and postoperative myocardial infarction following coronary artery bypass grafting. *Exp Ther Med.* 2014; 7(6):1721-1727.
38. Gironacci MM, Cerrato. BD, Longo Carbajosa N. Sistema Renina - Angiotensina Tisular e Intracelular. En: SAHA- Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Cap 22. Buenos Aires, Argentina. 2017:104-107.
39. Zhou G, Liu J. Prognostic value of elevated plasma angiotensin-converting enzyme 2 in cardiometabolic diseases: A review. *Medicine.* 2023;102(10):e33251.
40. Wang J, He W, Guo L, Zhang Y, Li H, Han S et al. The ACE2-Ang (1-7)-Mas receptor axis attenuates cardiac remodeling and fibrosis in post-myocardial infarction. *Mol Med Rep.* 2017;16(2):1973-81.
41. Sevá Pessôa B, Becher PM, Van Veghel R, De Vries R, Tempel D, Sneep S et al. Effect of a stable Angiotensin- (1-7) analogue on progenitor cell recruitment and cardiovascular function post myocardial infarction. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(2).
42. Santos RAS, Simoes e Silva AC, Maric C, Silva DMR, Machado RP, de Buhr I et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(14):8258-63.
43. Grobe JL, Mecca AP, Lingis M, Shenoy V, Bolton TA, Machado JM, et al. Prevention of angiotensin II-induced cardiac remodeling by angiotensin-(1-7). *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292(2):736-42.
44. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BMW. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet.* 2007;369(9568):1208-19.
45. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;292(1):82-97.
46. Durik M, van Veghel R, Kuipers A, Rink R, Haas Jimoh Akanbi M, Moll G et al. The effect of the thioetherbridged, stabilized Angiotensin-(1-7) analogue cyclic ang-(1- 7) on cardiac remodeling and endothelial function in rats with myocardial infarction. *Int J Hypertens.* 2012:536-426.
47. Kluskens LD, Nelemans SA, Rink R, de Vries L, Meter-Arkema A, Wang Y et al. Angiotensin-(1-7) with thioether bridge: an angiotensin-converting enzyme- resistant, potent angiotensin-(1-7) analog. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;328(3):849-54.
48. Langeveld B, van Gilst WH, Tio RA, Zijlstra F, Roks AJM. Angiotensin-(1-7) attenuates neointimal formation after stent implantation in the rat. *Hypertension.* 2005;45(1):138-41.



49. Hay M, Vanderah TW, Samareh-Jahani F, Constantopoulos E, Uprety AR, Barnes CA et al. Cognitive impairment in heart failure: A protective role for angiotensin-(1-7). *Behav Neurosci*. 2017;131(1):99-114.
50. Márquez FD, Ferreira AJ, Sinisterra RDM, Jacoby BA, Sousa FB, Caliarí MV et al. An oral formulation of angiotensin-(1-7) produces cardioprotective effects in infarcted and isoproterenol-treated rats. *Hypertension*. 2011;57(3):477-83.
51. Loot AE, Roks AJM, Henning RH, Tio RA, Suurmeijer AJH, Boomsma F et al. La angiotensina-(1-7) atenúa el desarrollo de insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio en ratas. *Circulación*. 2002; 105 :1548–50.
52. Iwata M, Cowling RT, Gurantz D, Moore C, Zhang S, Yuan JX-J et al. Angiotensin-(1-7) binds to specific receptors on cardiac fibroblasts to initiate antifibrotic and antitrophic effects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(6):H2356-63.
53. Su Z, Zimpelmann J, Burns KD. Angiotensin-(1-7) inhibits angiotensin II-stimulated phosphorylation of MAP kinases in proximal tubular cells. *Kidney Int*. 2006;69(12):2212-8.
54. Flores-Muñoz M, Work LM, Douglas K, Denby L, Dominiczak AF, Graham D et al. Angiotensin-(1-9) attenuates cardiac fibrosis in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat via the angiotensin type 2 receptor. *Hypertension*. 2012;59(2):300-307.
55. Tyrankiewicz U, Kij A, Mohaissen T, Olkiewicz MT, Smolenski R, Chlopicki S. Renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure: Focus on nonclassical angiotensin pathways as novel upstream targets regulating aldosterone. *Royal College of Surgeons in Ireland*. 2019. <https://doi.org/10.5772/intechopen.87239>.
56. Paz Ocaranza M, Riquelme JA, García L, Jalil JE, Chiong M, Santos RAS, Lavandero S. Counter-regulatory renin- angiotensin system in cardiovascular disease. *Nature Reviews. Cardiology*. 2020;17(2):116-129.
57. Mendoza-Torres E, Riquelme JA, Vielma A, Sagredo AR, Gabrielli L, Bravo-Sagua R et al. Protection of the myocardium against ischemia/reperfusion injury by angiotensin-(1-9) through an AT2R and Akt- dependent mechanism. *Pharmacological Research: The Official Journal of the Italian Pharmacological Society*. 2018;135: 112– 121.
58. Fattah C, Nather K, McCarroll CS, Hortigon-Vinagre MP, Zamora V, Flores-Muñoz M et al. Gene therapy with angiotensin-(1-9) preserves left ventricular systolic function after myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(24):2652-2666.
59. Flores-Muñoz M, Work LM, Douglas K, Denby L, Dominiczak AF, Graham D et al. Angiotensin-(1-9) attenuates cardiac fibrosis in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat via the angiotensin type 2 receptor. *Hypertension*. 2012;59(2):300-307.