

Aldosterona: sus implicaciones en las enfermedades del corazón

Dr. Alain Gutiérrez López^a✉, Dr. Giovannys Ponte González^b, Dr. Abel Leyva Quert^b y Dr. Manuel Valdés Recarey^b

^a Servicio de Cardiología.

^b Servicio de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista.
Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 22 de marzo de 2016

Aceptado: 28 de abril de 2016

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

EAC: enfermedad arterial coronaria

ECA: enzima convertidora de angiotensina

HTA: hipertensión arterial

RM: receptores de mineralocorticoides

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

Versiones On-Line:

Español - Inglés

RESUMEN

La aldosterona constituye uno de los componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Existen elementos teóricos y evidencia clínica de su relación con las enfermedades del corazón. Se revisaron numerosas referencias bibliográficas con el objetivo de describir las principales características de la aldosterona y su relación con estas enfermedades. Tradicionalmente se ha pensado que la acción de la aldosterona se restringía tanto a la reabsorción de sodio y agua, como a la excreción de potasio a nivel renal. En años recientes se ha demostrado que desempeña una función primordial en muchos procesos de la patogenia de la enfermedad arterial coronaria y los remodelados cardíaco y vascular.

Palabras clave: Sistema renina-angiotensina, Aldosterona, Enfermedad arterial coronaria, Remodelación Ventricular, Remodelación vascular, Insuficiencia cardíaca

Aldosterone: its implications for heart disease

ABSTRACT

Aldosterone is one of the components of the renin-angiotensin system. There are theoretical elements and clinical evidence of its relationship with heart diseases. Numerous bibliographic references were reviewed with the objective of describing the main characteristics of aldosterone and its relationship with these diseases. It has traditionally been thought that the action of aldosterone was restricted both, to the reabsorption of sodium and water, and to the excretion of potassium at the renal level. In recent years it has been shown to play a major role in many processes of the pathogenesis of coronary artery disease and cardiac and vascular remodeling.

Key words: Renin-angiotensin system, Aldosterone, Coronary artery disease, Ventricular remodeling, Vascular remodeling, Heart Failure

INTRODUCCIÓN

El esquema básico del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) quedó establecido hace más de 50 años. Su activación se inicia con la liberación de la renina sintetizada en el aparato yuxtaglomerular del riñón. Esta enzima actúa sobre el angiotensinógeno, una globulina de origen hepático, constituida por 14 aminoácidos, y la transforma en un decapepti-

✉ A Gutiérrez López
Hospital Hermanos Ameijeiras
San Lázaro 701, e/ Belascoaín y
Marqués González. Centro Habana
10300. La Habana, Cuba.
Correo electrónico:
alaingutierrez@infomed.sld.cu

do, la angiotensina I, que se convierte en el octapéptido angiotensina II, por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), que es también la responsable de la degradación de la bradisinina, un potente vasodilatador. La angiotensina II, al activar los receptores AT1, estimula la síntesis de aldosterona como uno de los productos finales de esta cadena enzimática¹.

Aunque el origen de la renina es siempre renal, su precursor, la prorenina, se puede sintetizar también en el hígado, las suprarrenales, la aorta, el corazón y los testículos. El angiotensinógeno puede producirse en tejidos diferentes del hígado. La evidencia de que los componentes fundamentales del SRAA se encuentran en diversos territorios en los que se sintetiza angiotensina II, demuestra la existencia de sistemas locales. Se han localizado en el corazón, los vasos, el riñón, las suprarrenales, el páncreas, el sistema nervioso central, el sistema reproductor y en los tejidos linfático y adiposo. Los sistemas locales parecen regulados de forma independiente del circulante aunque pueden interactuar con él y están implicados en procesos como el crecimiento celular, la formación de matriz extracelular, la proliferación vascular, la función endotelial y la apoptosis. Por tanto, juegan un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular y probablemente, en el mecanismo de acción de los fármacos inhibidores del SRAA. Recientemente, se ha probado la existencia de este sistema completo y funcional en el interior de algunas células (miocitos, fibroblastos y células de músculo liso vascular) al que se ha llamado SRAA intracrino o intracelular. En la síntesis de angiotensina I, en estos sistemas intracelulares, podría participar la cathepsina y su paso a angiotensina II está, en ocasiones, mediado por la quinasa. Su papel fisiológico es poco conocido, pero puede ser importante para comprender la enfermedad cardiovascular y plantear nuevas estrategias terapéuticas¹. Se ha descrito que en los fibroblastos cardíacos, el SRAA intracelular se activa por concentraciones elevadas de glucosa y participa en la formación de matriz extracelular. Así, la angiotensina II originada también estimula la formación de aldosterona².

Por muchos años la aldosterona fue considerada como una hormona dedicada al control renal en su función de excreción de minerales, lo cual explica el término “mineralocorticoide” empleado para describir esta hormona. El descubrimiento de numerosos receptores de mineralocorticoides (RM) en sitios extrarrenales y las investigaciones sobre los efectos

proinflamatorios y fibrinogénicos de esta hormona, expandieron el conocimiento de las capacidades de la aldosterona en su participación directa en la patogenia de la hipertensión arterial (HTA), insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica y en el síndrome metabólico^{3,4}.

ALDOSTERONA

Síntesis

En la síntesis de la aldosterona interviene la aldosterona sintetasa. Esta enzima es estimulada por la hormona adrenocorticotropa, la endotelina 1, la vasopresina, el potasio, el magnesio, el péptido natriurético auricular, la dopamina y la serotonina (**Figura**). Una vez activada, actúa sobre metabolitos secundarios del colesterol como es el caso de la 11-desoxicorticosterona, corticosterona y 18-OH corticosterona, a partir de los cuales sintetiza la aldosterona.

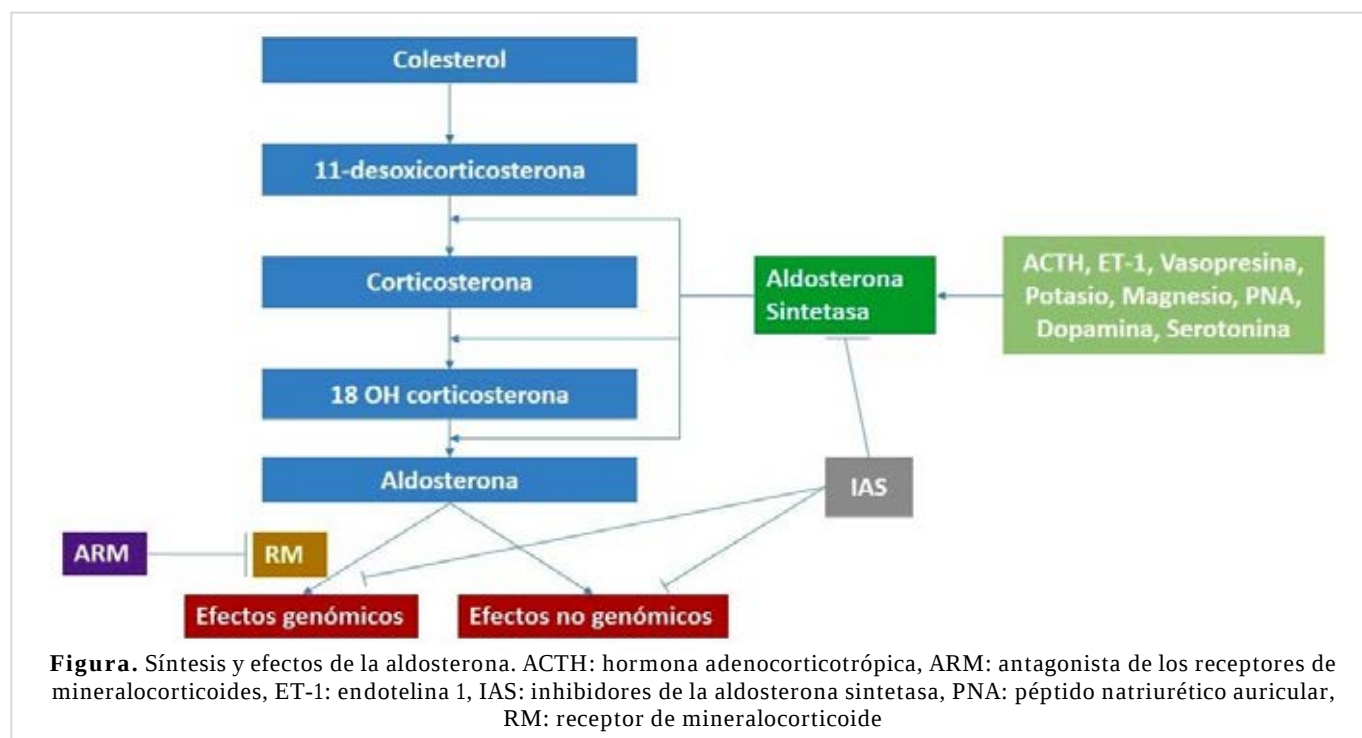
Efectos

La aldosterona, producto final del SRAA, es una hormona (mineralocorticoide) secretada por la zona glomerular de la corteza de la glándula suprarrenal, la cual fue sintetizada y caracterizada en 1953.

A mediados de la década de 1990 se demostró que la aldosterona actuaba principalmente en células epiteliales del túbulo contorneado distal, el túbulo colector, el colon distal y en las glándulas salivales y sudoríparas, donde produce estimulación de la reabsorción de sodio (Na) y agua, así como de la excreción de potasio (K). La reabsorción de agua y sodio provoca un incremento de la tensión arterial, al expandir el volumen extracelular. Estos efectos están mediados por la unión de la aldosterona a los RM, codificados en el gen NR3C2⁵. Sin embargo, después de clonar la molécula de RM en 1987, se demostró que estos se encontraban también en otros tejidos como el endotelio vascular, las células de tejido muscular liso de la capa media de los vasos sanguíneos, el tejido cardíaco (miocardiocitos, fibroblastos y macrófagos), riñón (células mesangiales y podocitos), adipocitos, monocitos y cerebro⁶⁻⁸.

Efectos genómicos y no genómicos

La activación de los RM (median los efectos genómicos) por la aldosterona, promueve múltiples efectos deletéreos a nivel renal, cardíaco y vascular, incluyendo disfunción endotelial, HTA, activación neurohormonal, remodelado cardiovascular y renal



(hipertrofia, fibrosis y apoptosis), disminución de la adaptabilidad arterial y estimulación de la expresión de moléculas de adhesión celular; además, favorece la activación plaquetaria, del inhibidor del activador del plasminógeno tipo I (efecto protrombótico), el estrés oxidativo y proarrítmico, y efectos proinflamatorios⁹⁻¹³.

Por otra parte, la activación de los RM centrales produce un incremento del tono simpático en los riñones, el corazón, las células musculares lisas del lecho vascular, así como la liberación de vasopresina y disminución de la sensibilidad de los barorreceptores. Además, la aldosterona al activar los RM, regula la expresión de la enzima convertidora de angiotensina en el miocardiocito, lo que sugiere la existencia de un mecanismo de retroalimentación positiva que activa el SRAA¹⁴.

Todos estos efectos son denominados genómicos porque dependen de la transcripción y traducción de los RM. Por otra parte, la aldosterona produce efectos rápidos, independientes de la transcripción y la traducción de RM (efectos no genómicos), los cuales pudieran estar mediados por la proteína-G acoplada al receptor 30 y la activación del receptor de factor de crecimiento epitelial⁷.

Estos efectos han sido descritos en las células de músculo liso vascular y otros tejidos en los cuales la aldosterona induce un rápido incremento de afluencia

de Na y de la concentración intracelular de calcio; la primera, por incremento de la actividad del cotransportador Na-K-Cl₂, el intercambio Na-H y la inhibición de la bomba Na/K dependiente de trifosfato de adenosina (ATP-[ATPasa]), y la segunda a través de los canales dependiente de voltaje, y la actividad del complejo monofosfato de adenosina cíclico (AMPC)-proteína quinasa A, fosfolipasa C, fosfatidilinositol 3-quinasa y el diacilglicerol. Asimismo, la aldosterona induce la fosforilación rápida de señales extracelulares en células de músculo liso vascular, endoteliales y renales, donde promueve fenotipos mitogénicos y profibróticos, además de estimular la transcripción del receptor de crecimiento epitelial^{7,15,16}.

Los efectos no genómicos también ocurren independientes de los factores hemodinámicos y desempeñan un importante papel en los mecanismos por los que la aldosterona contribuye a la disfunción endotelial, a la vasoconstricción, a la HTA resistente, al remodelado cardiovascular y renal, la inflamación, la insuficiencia cardíaca, la resistencia a la insulina y a la enfermedad renal crónica^{3,7,9,10,15-19}.

De manera singular, la aldosterona, en las células de músculo liso vascular, ejerce su efecto por ambos mecanismos, ya sea activando la proteína-G acoplada al receptor 30, así como mediante la unión a RM que produce vasodilatación, apoptosis y acti-

vación de la enzima fosfatidilinositol quinasa-3; además emite señales extracelulares reguladoras de las quinastas y la fosforilación de cadenas ligeras de miosina¹⁶.

En contraste con esto, la activación de células endoteliales por la aldosterona a partir de la unión a los RM refuerza la vasoconstricción y deteriora la respuesta vasodilatadora. Todo esto confirma que la aldosterona juega un papel fundamental como regulador celular en el funcionamiento de varios órganos, independientemente de sus efectos sobre los riñones, y que está involucrada directamente en la génesis de varias enfermedades cardiovasculares y renales^{7,12}.

ALDOSTERONA Y ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

Mientras una gran cantidad de estudios experimentales indican que la aldosterona es un importante estímulo para las enfermedades cardiovasculares en modelos animales, algunos datos de estudios clínicos corroboran sus efectos deletéreos sobre el sistema cardiovascular a través de la activación de los RM. Asimismo se han demostrado los efectos positivos de la espironolactona en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC); sin embargo, no existen suficientes ensayos clínicos aleatorizados al respecto.

Dos de ellos han evaluado la relación entre los niveles de aldosterona y el riesgo de muerte o de ocurrencia de un episodio isquémico agudo en pacientes con EAC. Durante siete años Tomaschitz *et al.*²⁰ observaron a 3156 pacientes con EAC demostrada por coronariografía y encontraron que los valores elevados de aldosterona se asociaban de manera independiente con la mortalidad de causa cardiovascular. E Ivanes *et al.*²¹ estudiaron a 799 pacientes con EAC, sin insuficiencia cardíaca, y encontraron que la elevación de los niveles de aldosterona se asoció fuertemente y de manera independiente con la mortalidad, así como con la ocurrencia de eventos isquémicos agudos.

Amano *et al.*²² realizaron un estudio prospectivo con 156 pacientes con EAC, a los cuales se le realizó angioplastia con implantación de *stent* metálico y encontraron que los niveles elevados de aldosterona en el momento del procedimiento, son un predictor independiente de reestenosis *intrastent*.

Por otra parte, Rita *et al.*²³ estudiaron la progresión de la placa aterosclerótica carotídea en 848

pacientes sin síntomas de enfermedad cardiovascular, antecedentes patológicos familiares de esta y ausencia de factores de riesgo. Evaluaron variables como: niveles de aldosterona plasmática, edad, sexo, colesterol total, presión sistólica, diabetes y hábito de fumar, y concluyeron que solo los niveles de aldosterona se comportaron como un predictor independiente de la progresión de la placa.

Sin embargo, futuros estudios clínicos son necesarios para probar que la espironolactona produce efectos beneficiosos en pacientes con enfermedad EAC, en ausencia de infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca, o en la prevención de la reestenosis *intrastent*.

ALDOSTERONA, REMODELADO CARDÍACO E INSUFICIENCIA CARDÍACA

El remodelado cardíaco es caracterizado por cambios en el tamaño, estructura y función del corazón. Constituye una respuesta temprana y progresiva de este órgano ante la isquemia, la sobrecarga de volumen/presión o el daño mecánico producido por una disminución progresiva en la función cardíaca²⁴.

Estudios preclínicos han mostrado que la activación de los RM tiene una función primordial en la patogénesis del remodelado cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca o después de un infarto agudo de miocardio^{25,26}.

En pacientes con insuficiencia cardíaca los niveles plasmáticos elevados de aldosterona y su biosíntesis cardíaca se encuentran incrementados debido a la activación de la enzima aldosterona sintetasa. Se ha demostrado que existe relación entre los niveles plasmáticos elevados de esta hormona y la mortalidad, en pacientes con insuficiencia cardíaca; y entre sus niveles cardíacos y el remodelado del ventrículo izquierdo, en pacientes con infarto agudo de miocardio. Aunque este incremento puede ser una respuesta adaptativa para mantener la presión arterial a corto plazo, la persistencia de estos niveles elevados en pacientes con insuficiencia cardíaca produce consecuencias deletéreas en las estructuras cardiovasculares²⁷.

La aldosterona produce disfunción endotelial, HTA importante, fibrosis y remodelado cardíaco y perivascular; así como gloméruloesclerosis y fibrosis intersticial en el riñón. Antes del desarrollo de la fibrosis la aldosterona causa lesiones inflamatorias cardíacas e intracoronarias, caracterizadas por infiltración de monocitos/macrófagos, isquemia focal

y cambios necróticos, además de incremento de la expresión de moléculas proinflamatorias (ciclooxigenasa 2, osteoporina, proteína 1, factor de crecimiento $\beta 1$ y de tejido conectivo), colágeno, metaloproteasas y NADPH oxidasa. Estos cambios facilitan la progresión de la insuficiencia cardíaca independientemente de la presión arterial y los niveles de angiotensina II; sin embargo, son atenuados de manera significativa por los antagonistas de los RM. La expresión cardíaca de estos receptores produce disfunción endotelial coronaria grave y miocardiopatía dilatada, y acentúan error de los RM en la hipertrofia patológica^{28,29}.

La sobreexpresión de aldosterona sintetasa o de los RM en los miocardiocitos solamente no induce fibrosis, lo cual sugiere que la presencia de aldosterona es necesaria pero no suficiente, y que otros factores desencadenantes (sodio, estrés oxidativo, angiotensina II, endotelina-1) son necesarios para inducir el remodelado cardíaco³⁰.

CONCLUSIONES

La aldosterona uno de los principales factores reguladores de la progresión de las enfermedades cardiovasculares. La activación de los RM por la aldosterona interviene y agrava procesos fisiopatológicos, que son la diana de intervenciones terapéuticas en pacientes con enfermedad arterial coronaria e insuficiencia cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kumar R, Singh VP, Baker KM. The intracellular renin-angiotensin system: a new paradigm. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18:208-14.
2. Singh VP, Le B, Khode R, Baker KM, Kumar R. Intracellular angiotensin II production in diabetic rats is correlated with cardiomyocyte apoptosis, oxidative stress, and cardiac fibrosis. *Diabetes.* 2008;57:3297-306.
3. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med.* 2009;150:776-83.
4. Rhee SS, Pearce EN. Sistema endocrino y corazón: una revisión. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:220-31.
5. Williams JS, Williams GH. 50th anniversary of aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2364-72.
6. Messaoudi S, Jaisser F. Aldosterone and the mineralocorticoid receptor. *Eur Heart J.* 2011;13(Suppl B):4-9.
7. Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9:459-69.
8. Messaoudi S, Azibani F, Delcayre C. Aldosterone, mineralocorticoid receptor, and heart failure. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;350:266-72.
9. Funder JW. Reconsidering the roles of the mineralocorticoid receptor. *Hypertension.* 2009;53:286-90.
10. Zannad F, Gattis Stough W, Rossignol P, Bauersachs J, McMurray JJ, Swedberg K, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice. *Eur Heart J.* 2012;33:2782-95.
11. Rocha R. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283:H1802-10.
12. Connell JM, Davies E. The new biology of aldosterone. *J Endocrinol.* 2005;186:1-20.
13. Pitt B, Stier CT, Rajagopalan S. Mineralocorticoid receptor blockade: new insights into the mechanism of action in patients with cardiovascular disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2003;4:164-8.
14. Contra HS, Estrada LR, Chávez, AG, Hernández H. El sistema renina-angiotensina-aldosterona y su papel funcional más allá del control de la presión arterial. *Rev Mex Cardiol.* 2008;19:21-9.
15. Christ M, Meyer C, Sippel K, Wehling M. Rapid aldosterone signaling in vascular smooth muscle cells: involvement of phospholipase C, diacylglycerol and protein kinase C α . *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;213:123-9.
16. Grossmann C, Gekle M. New aspects of rapid aldosterone signaling. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;308:53-62.
17. Fuller PJ, Yao Y, Yang J, Young MJ. Mechanism of ligand specificity of the mineralocorticoid receptor. *J Endocrinol.* 2012;213:15-24.
18. Briet M, Schiffrin EL. Aldosterone effects on the kidney and cardiovascular system. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6:261-73.
19. Briet M, Schiffrin EL. The role of aldosterone in metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2011;13:163-72.
20. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Meinitzer A, Boehm

- BO, Marz W. Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Eur Heart J*. 2010;31:1237-47.
21. Ivanov F, Susen S, Mouquet F, Pigny P, Cuilleret F, Sautière K, *et al*. Aldosterone, mortality, and acute ischaemic events in coronary artery disease patients outside the setting of acute myocardial infarction or heart failure. *Eur Heart J*. 2012; 33:191-202.
22. Amano T, Matsubara T, Izawa H, Torigoe M, Yoshida T, Hamaguchi Y, *et al*. Impact of plasma aldosterone levels for prediction of in-stent restenosis. *Am J Cardiol*. 2006;97:785-8.
23. De Rita O, Hackam DG, Spence JD. Effects of aldosterone on human atherosclerosis: plasma aldosterone and progression of carotid plaque. *Can J Cardiol*. 2012;28:706-11.
24. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation*. 2000;101:2981-8.
25. Leopold JA. Aldosterone, mineralocorticoid receptor activation, and cardiovascular remodeling. *Circulation*. 2011;124:e466-8.
26. Zwadlo C, Bauersachs J. Mineralocorticoid receptor antagonists for therapy of coronary artery disease and related complications. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13:280-6.
27. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshtus J, Wilhelmsen L. 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.
28. Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. *J Mol Cell Cardiol*. 1993;25:563-75.
29. Le Menuet D, Isnard R, Bichara M, Viengchareun S, Muffat-Joly M, Walker F, *et al*. Alteration of cardiac and renal functions in transgenic mice overexpressing human mineralocorticoid receptor. *J Biol Chem*. 2001;276:38911-20.
30. Bauersachs J. Aldosterone antagonism in heart failure: improvement of cardiac remodelling, endothelial dysfunction and platelet activation. *Eur J Clin Invest*. 2004;34:649-52.

Aldosterone: its implications for heart disease

Alain Gutiérrez López^{a✉}, MD; Giovannys Ponte González^b, MD; Abel Leyva Quert^b, MD; and Manuel Valdés Recarey^b, MD

^a Department of Cardiology.

^b Department of Hemodynamics and Interventional Cardiology.
Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. Havana, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: March 22, 2016

Accepted: April 28, 2016

Competing interests

The authors declare no competing interests

Acronyms

CAD: coronary artery disease

ACE: angiotensin-converting enzyme

HT: hypertension

MR: mineralocorticoid receptors

RAAS: renin-angiotensin-aldosterone system

On-Line Versions:

Spanish - English

✉ A Gutiérrez López
*Hospital Hermanos Ameijeiras
San Lázaro 701, e/ Belascoaín y
Marqués González. Centro Habana
10300. La Habana, Cuba.
E-mail address:
alaingutierrez@infomed.sld.cu*

ABSTRACT

Aldosterone is one of the components of the renin-angiotensin system. There are theoretical elements and clinical evidence of its relationship with heart diseases. Numerous bibliographic references were reviewed with the objective of describing the main characteristics of aldosterone and its relationship with these diseases. It has traditionally been thought that the action of aldosterone was restricted both, to the reabsorption of sodium and water, and to the excretion of potassium at the renal level. In recent years it has been shown to play a major role in many processes of the pathogenesis of coronary artery disease and cardiac and vascular remodeling.

Key words: Renin-angiotensin system, Aldosterone, Coronary artery disease, Ventricular remodeling, Vascular remodeling, Heart Failure

Aldosterona: sus implicaciones en las enfermedades del corazón

RESUMEN

La aldosterona constituye uno de los componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Existen elementos teóricos y evidencia clínica de su relación con las enfermedades del corazón. Se revisaron numerosas referencias bibliográficas con el objetivo de describir las principales características de la aldosterona y su relación con estas enfermedades. Tradicionalmente se ha pensado que la acción de la aldosterona se restringía tanto a la reabsorción de sodio y agua, como a la excreción de potasio a nivel renal. En años recientes se ha demostrado que desempeña una función primordial en muchos procesos de la patogenia de la enfermedad arterial coronaria y los remodelados cardíaco y vascular.

Palabras clave: Sistema renina-angiotensina, Aldosterona, Enfermedad arterial coronaria, Remodelación Ventricular, Remodelación vascular, Insuficiencia cardíaca

INTRODUCTION

The basic scheme of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) was established more than 50 years ago. Its activation starts with the release of the synthesized renin in the juxtaglomerular apparatus of the kidney. This enzyme acts on the angiotensinogen, one globulin of hepatic origin, consist-

ing of 14 amino acids, and transforms it into a decapeptide, the angiotensin I, which becomes the octapeptide angiotensin II, by the action of the angiotensin-converting enzyme (ACE), which is also responsible for the degradation of bradykinin, a potent vasodilator. When activating AT1 receptors, the angiotensin II stimulates the aldosterone synthesis as one of the final products of this enzymatic chain¹.

Although the origin of renin is always renal, its precursor, prorenin, can also be synthesized in the liver, suprarenals, the aorta, heart and testicles. The angiotensinogen can be produced in other tissues different from the liver. The evidence that the fundamental components of RAAS are found in various territories in which angiotensin II is synthesized demonstrates the existence of local systems. They have been located in the heart, vessels, kidney, suprarenals, pancreas, central nervous system, reproductive system and the lymphatic and adipose tissues. Local systems appear to be independently regulated but can interact with the circulating system and they are involved in processes such as cell growth, extracellular matrix formation, vascular proliferation, endothelial function and apoptosis. Therefore, they play an important function in the pathophysiology of cardiovascular disease and probably in the mechanism of action of RAAS inhibitors drugs. Recently, the existence of this fully functional system within some cells (myocytes, fibroblasts and cells of the smooth vascular muscle) has been proved, which has been called intracrine or intracellular RAAS. In the synthesis of angiotensin I, in these intracellular systems, cathepsin could participate and its step to angiotensin I is, at times, mediated by the kinase. Its physiological role is poorly understood, but may be important to understand cardiovascular diseases and suggest new therapeutic strategies¹. It has been described that in the cardiac fibroblasts, the intracellular RAAS is activated by high concentrations of glucose and it is involved in the extracellular matrix formation; thus, the originated angiotensin II also stimulates the formation of aldosterone².

For many years, aldosterone was considered a hormone dedicated to renal control in its function of minerals excretion, which explains the term "mineralocorticoid" used to describe this hormone. The discovery of numerous mineralocorticoid receptors (MR) in extrarenal places and research on fibrinogenic and proinflammatory effects of this hormone have expanded the knowledge of the capabilities of aldosterone in its direct involvement in the patho-

genesis of hypertension (HT), heart failure, chronic kidney disease and metabolic syndrome^{3,4}.

ALDOSTERONE

Synthesis

In the aldosterone synthesis intervenes the aldosterone synthetase. This enzyme is stimulated by the adrenocorticotrophic hormone, endothelin-1, vasopressin, potassium, magnesium, atrial natriuretic peptide, dopamine and serotonin (**Figure**). Once activated, it acts on secondary metabolites of cholesterol, as it is the case of 11-deoxycorticosterone, corticosterone and 18-OH corticosterone, from which aldosterone is synthesized.

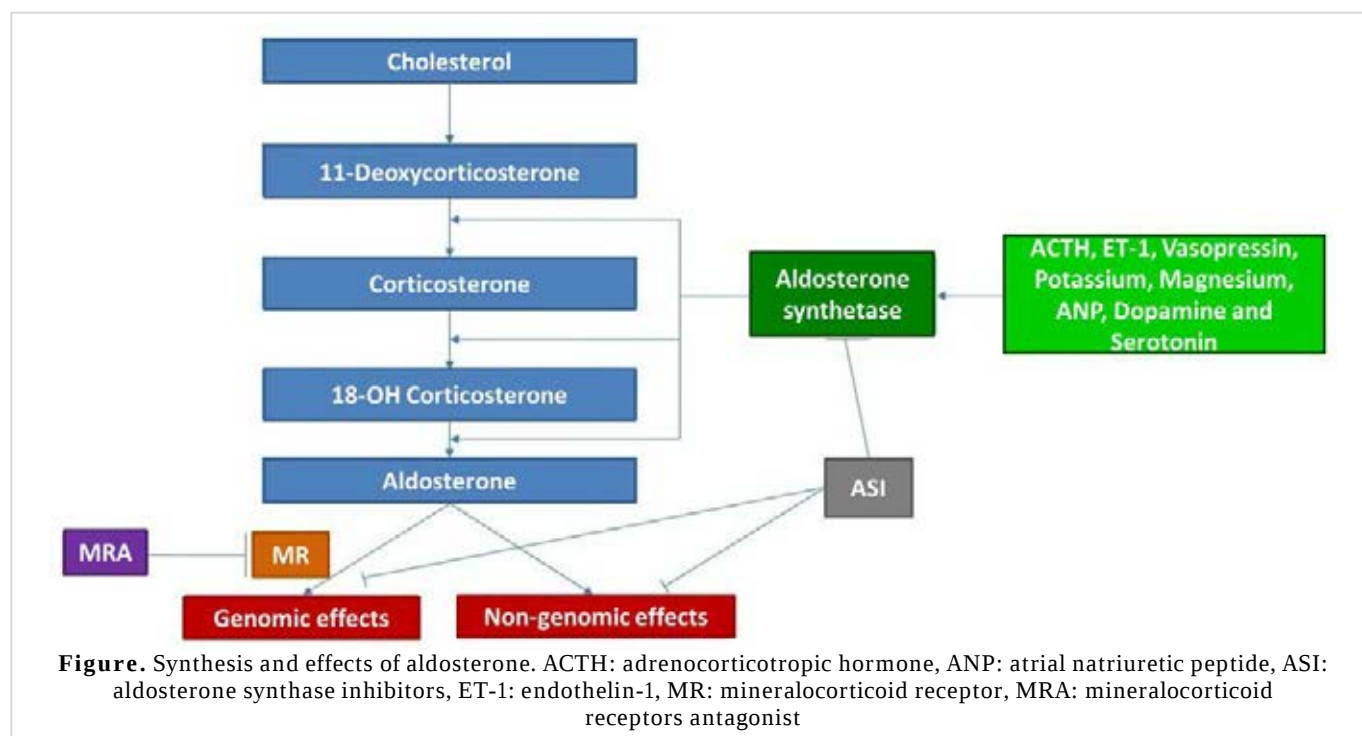
Effects

The aldosterone, final product of RAAS, is a hormone (mineralocorticoid) secreted by the glomerular area of the adrenal gland cortex, which was synthesized and characterized in 1953.

Halfway of the 1990s, it was demonstrated the fact that aldosterone acted mainly in epithelial cells of the distal convoluted tubule, the collecting tubule, the distal colon and the salivary and sweat glands, where it produces stimulation of sodium (Na) and water reabsorption, as well as potassium (K) excretion. The reabsorption of water and sodium causes an increase in blood pressure, by expanding the extracellular volume. These effects are mediated by aldosterone joining MR, encoded in the NR3C25 gene. However, after cloning the molecule of MR, in 1987, it was shown that these were also found in other tissues such as the vascular endothelium, the cells of the smooth muscle tissue of the middle layer of the blood vessels, cardiac tissue (myocytes, fibroblasts and macrophages), kidney (podocytes and mesangial cells), adipocytes, monocytes and brain⁶⁻⁸.

Genomic and non-genomic effects

The activation of MR (mediates genomic effects) by aldosterone promotes multiple deleterious effects at renal, cardiac and vascular levels, including endothelial dysfunction, hypertension, neurohormonal activation, cardiovascular and renal remodeling (hypertrophy, fibrosis and apoptosis), decreased of arterial adaptability and stimulates the expression of cell adhesion molecules; also, it promotes platelet activation, of the activator's inhibitor of plasminogen type I (prothrombotic effect), oxidative and pro-



arrhythmic stress and proinflammatory effects⁹⁻¹³.

Moreover, the activation of the central MR produces an increase of the sympathetic tone in the kidneys, the heart, the smooth muscular cells of the vascular layer, and the vasopressin release and decreased sensitivity of the baroreceptors. In addition, when activating the MR, the aldosterone regulates the expression of the angiotensin-converting enzyme in the miocardiocyte, which suggests the existence of a positive feedback mechanism that activates the RAAS¹⁴.

All these effects are called genomic because they depend on the transcription and translation of the MR. On the other hand, aldosterone produces rapid, independent effects of transcription and translation of MR (non-genomic effects), which may be mediated by the G-protein coupled to the 30 receptor and the activation of the epithelial growth factor receptor⁷.

These effects have been described in the cells of the smooth vascular muscle and other tissues in which aldosterone induces a rapid increase of Na influx and intracellular calcium concentration; the first, by incrementing the cotransporter activity of Na-K-Cl₂, the Na-H exchange and inhibiting the Na/K pump-dependent on adenosine triphosphate (ATP-[ATPase]), and the second through voltage depend-

ent channels, and the activity of the complex adenosine monophosphate to the cyclic monophosphate (cAMP)-protein kinase A, phospholipase C, phosphatidylinositol 3-kinase, and diacylglycerol. Likewise, aldosterone induces rapid phosphorylation of extracellular signals into cells of the smooth vascular muscle, endothelial, renal, where it promotes mitogenic and profibrotic phenotype and stimulates the transcription of the epithelial growth receptor^{7,15,16}.

Non-genomic effects also occur independent of the hemodynamic factors and play an important role in the mechanisms by which aldosterone contributes to endothelial dysfunction, vasoconstriction, and resistant hypertension, cardiovascular and renal remodeling, inflammation, heart failure, insulin resistance and chronic kidney disease^{3,7,9,10,15-19}.

Uniquely, aldosterone, in the cells of the smooth vascular muscle, exerts its effect by two mechanisms: either by activating the G-protein coupled to the 30 receptor as well as by joining the MR and producing vasodilation, apoptosis and activation of the phosphoinositide 3-kinase enzyme; also it emits regulatory extracellular signals of kinases and phosphorylation of myosin light chains¹⁶.

In contrast, the activation of endothelial cells by aldosterone from joining the MR reinforces vasoconstriction and vasodilator response deteriorates.

All of this confirms that aldosterone plays a fundamental function as cell regulator in the functioning of several organs, regardless of its effects on the kidneys, and it is directly involved in the genesis of several cardiovascular and renal diseases^{7,12}.

ALDOSTERONE AND CORONARY ARTERY DISEASE

While a large number of experimental studies indicate that aldosterone is an important stimulus for cardiovascular diseases in animal models, some data from clinical studies support its deleterious effects on the cardiovascular system through the activation of the MR. Likewise, the positive effects of spironolactone in patients with coronary artery disease (CAD) has been proved; however, there are insufficient randomized clinical tests.

Two tests have evaluated the relationship between aldosterone levels and the risk of death or occurrence of acute ischemic episode in patients with CAD. For seven years Tomaschitz *et al.*²⁰ observed 3156 patients with demonstrated CAD by coronary angiography and they found that high aldosterone levels were independently associated with cardiovascular mortality. Ivanes *et al.*²¹ studied 799 patients with CAD without heart failure, and they found that elevated aldosterone levels were strongly associated, and independently, with mortality, as well as the occurrence of acute ischemic events.

Amano *et al.*²² conducted a prospective study on 156 patients with CAD, to which was performed angioplasty with implantation of bare metal stent and there was found that elevated levels of aldosterone at the time of the procedure are an independent predictor of intrastent restenosis.

In addition, Rita *et al.*²³ studied the progression of the carotid atherosclerotic plaque in 848 patients with no symptoms of cardiovascular disease, family history of this disease and absence of risk factors. They evaluated variables as: levels of plasma aldosterone, age, sex, total cholesterol, systolic pressure, diabetes and smoking, and concluded that only aldosterone levels behaved as an independent predictor of plaque progression.

However, future clinical studies are needed to prove that spironolactone produces beneficial effects in patients with CAD, in absence of myocardial infarction and heart failure, or preventing intrastent restenosis.

ALDOSTERONE, CARDIAC REMODELING AND HEART FAILURE

Cardiac remodeling is characterized by changes in the size, structure and function of the heart. It represents an early and progressive response of this organ to ischemia, volume/pressure overload or mechanical damage caused by a progressive decrease in the cardiac function²⁴.

Preclinical studies have shown that the activation of the MR has a key role in the pathogenesis of the cardiac remodeling in patients with heart failure or after an acute myocardial infarction^{25,26}.

In patients with heart failure, the elevated plasma levels of aldosterone and its cardiac biosynthesis are increased due to the activation of the aldosterone synthetase enzyme. It has been shown that the high plasma levels are related to the mortality, in patients with heart failure; also, between the cardiac levels and left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. Although this increase may be an adaptive response to maintain blood pressure in the short term, the persistence of these elevated levels in patients with heart failure produces deleterious consequences on cardiovascular structures²⁷.

Aldosterone causes endothelial dysfunction, significant HT, fibrosis, and cardiac and perivascular remodeling; as well as glomerulosclerosis and interstitial fibrosis in the kidney. Before the development of fibrosis, aldosterone causes cardiac inflammatory and intracoronary lesions characterized by infiltration of monocytes/macrophages, focal ischemia, and necrotic changes, in addition to increased expression of proinflammatory molecules (cyclooxygenase-2, osteopontin, protein 1, growth factor β 1 and connective tissue), collagen, metalloproteases and NADPH oxidase. These changes facilitate progression to heart failure independently of blood pressure and levels of angiotensin II; however, they are attenuated significantly by the antagonists of MR. The expression of these receptors causes severe coronary endothelial dysfunction and dilated cardiomyopathy, and it accentuates the MR error in the pathological hypertrophy^{28,29}.

The overexpression of aldosterone synthetase or MR in the cardiomyocytes alone does not induce fibrosis, suggesting that the presence of aldosterone is necessary but not sufficient, and other trigger factors (sodium, oxidative stress, angiotensin II, endothelin-1) are required to induce cardiac remodeling³⁰.

CONCLUSIONS

Aldosterone is one of the main regulatory factors of the cardiovascular diseases' progression. The MR's activation by aldosterone intervenes and aggravates pathophysiological processes, which are the target of therapeutic interventions in patients with coronary artery disease and heart failure.

REFERENCES

1. Kumar R, Singh VP, Baker KM. The intracellular renin-angiotensin system: a new paradigm. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18:208-14.
2. Singh VP, Le B, Khode R, Baker KM, Kumar R. Intracellular angiotensin II production in diabetic rats is correlated with cardiomyocyte apoptosis, oxidative stress, and cardiac fibrosis. *Diabetes.* 2008;57:3297-306.
3. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med.* 2009;150:776-83.
4. Rhee SS, Pearce EN. Sistema endocrino y corazón: una revisión. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:220-31.
5. Williams JS, Williams GH. 50th anniversary of aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2364-72.
6. Messaoudi S, Jaisser F. Aldosterone and the mineralocorticoid receptor. *Eur Heart J.* 2011;13(Suppl B):4-9.
7. Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9:459-69.
8. Messaoudi S, Azibani F, Delcayre C. Aldosterone, mineralocorticoid receptor, and heart failure. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;350:266-72.
9. Funder JW. Reconsidering the roles of the mineralocorticoid receptor. *Hypertension.* 2009;53:286-90.
10. Zannad F, Gattis Stough W, Rossignol P, Bauersachs J, McMurray JJ, Swedberg K, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice. *Eur Heart J.* 2012;33:2782-95.
11. Rocha R. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283:H1802-10.
12. Connell JM, Davies E. The new biology of aldosterone. *J Endocrinol.* 2005;186:1-20.
13. Pitt B, Stier CT, Rajagopalan S. Mineralocorticoid receptor blockade: new insights into the mechanism of action in patients with cardiovascular disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2003;4:164-8.
14. Contra HS, Estrada LR, Chávez, AG, Hernández H. El sistema renina-angiotensina-aldosterona y su papel funcional más allá del control de la presión arterial. *Rev Mex Cardiol.* 2008;19:21-9.
15. Christ M, Meyer C, Sippel K, Wehling M. Rapid aldosterone signaling in vascular smooth muscle cells: involvement of phospholipase C, diacylglycerol and protein kinase C alpha. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;213:123-9.
16. Grossmann C, Gekle M. New aspects of rapid aldosterone signaling. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;308:53-62.
17. Fuller PJ, Yao Y, Yang J, Young MJ. Mechanism of ligand specificity of the mineralocorticoid receptor. *J Endocrinol.* 2012;213:15-24.
18. Briet M, Schiffrin EL. Aldosterone effects on the kidney and cardiovascular system. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6:261-73.
19. Briet M, Schiffrin EL. The role of aldosterone in metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2011;13:163-72.
20. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Meinitzer A, Boehm BO, Marz W. Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Eur Heart J.* 2010;31:1237-47.
21. Ivanovs F, Susen S, Mouquet F, Pignatelli P, Cuilleret F, Sautière K, et al. Aldosterone, mortality, and acute ischaemic events in coronary artery disease patients outside the setting of acute myocardial infarction or heart failure. *Eur Heart J.* 2012;33:191-202.
22. Amano T, Matsubara T, Izawa H, Torigoe M, Yoshida T, Hamaguchi Y, et al. Impact of plasma aldosterone levels for prediction of in-stent restenosis. *Am J Cardiol.* 2006;97:785-8.
23. De Rita O, Hackam DG, Spence JD. Effects of aldosterone on human atherosclerosis: plasma aldosterone and progression of carotid plaque. *Can J Cardiol.* 2012;28:706-11.
24. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation.* 2000;101:2981-8.
25. Leopold JA. Aldosterone, mineralocorticoid receptor activation, and cardiovascular remodeling.

- Circulation. 2011;124:e466-8.
26. Zwadlo C, Bauersachs J. Mineralocorticoid receptor antagonists for therapy of coronary artery disease and related complications. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13:280-6.
 27. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshtus J, Wilhelmsen L. 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.
 28. Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. *J Mol Cell Cardiol*. 1993;25:563-75.
 29. Le Menuet D, Isnard R, Bichara M, Viengchareun S, Muffat-Joly M, Walker F, *et al*. Alteration of cardiac and renal functions in transgenic mice overexpressing human mineralocorticoid receptor. *J Biol Chem*. 2001;276:38911-20.
 30. Bauersachs J. Aldosterone antagonism in heart failure: improvement of cardiac remodelling, endothelial dysfunction and platelet activation. *Eur J Clin Invest*. 2004;34:649-52.