



## ▶ CONTRIBUCIÓN ESPECIAL

# PAPEL DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

## Role of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System in Arterial Hypertension

Caroline Zavaleta Olortegui<sup>1,a</sup>; Bryan Zavaleta Aguirre<sup>1,a</sup>; Tatiana Vivar Alva<sup>1,a</sup>; Bradly Segura Acosta<sup>1,a</sup>; Jorge Ramirez López<sup>1,a</sup>; Rafael Beltrán Osorio<sup>1,a</sup>

### DOI

<https://doi.org/10.57188/ricsa.2025.035>

### RESUMEN

La hipertensión arterial (HTA) se relaciona estrechamente con la activación crónica del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el cual regula la presión arterial, el volumen plasmático y el tono vascular. Su desregulación provoca vasoconstricción persistente, inflamación, remodelado vascular y daño endotelial. Este artículo analiza su fisiología, impacto epigenético, y evidencia clínica y epidemiológica. Se destacan avances diagnósticos como biomarcadores, lab-on-a-chip y biopsias líquidas. Las terapias incluyen IECA, ARA II, antagonistas de mineralocorticoides y estrategias emergentes dirigidas a vías alternativas. Se propone además profundizar en el estudio del SRAA renal y del receptor de prorenina como blancos terapéuticos, promoviendo una medicina más personalizada y efectiva contra la HTA.

**Palabras clave:** Hipertensión; sistema renina-angiotensina; biomarcadores; técnicas de diagnóstico molecular (**Fuente:** DecCS-BIREME)

### ABSTRACT

The role of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in the pathophysiology of hypertension (HTN), its link to cardiovascular damage, and advances in diagnosis and treatment are analyzed. The RAAS is involved in sustained vasoconstriction, inflammation, oxidative stress, and cardiovascular remodeling. Its chronic activation promotes the progression of HTN. Technologies such as Lab-on-a-Chip, POCT, and liquid biopsies, together with genetic biomarkers, have improved early diagnosis and therapeutic personalization. Although RAAS inhibitors remain key, new therapies targeting alternative pathways are being explored. Current knowledge allows for a more precise and personalized approach to the management of HTN.

**Keywords:** Hypertension; Renin-Angiotensin System; Biomarkers; Molecular Diagnostic Techniques (**Source:** DecCS-BIREME)

### FILIACIÓN

1. Universidad Nacional del Santa, Chimbote, Perú  
a. Estudiante de medicina.

### ORCID

- |                          |   |  |
|--------------------------|---|--|
| 1. Caroline Zavaleta O.  | <a href="https://orcid.org/0009-0005-2392-3355">https://orcid.org/0009-0005-2392-3355</a> |  |
| 2. Bryan Zavaleta A.     | <a href="https://orcid.org/0009-0000-9433-4906">https://orcid.org/0009-0000-9433-4906</a> |  |
| 3. Tatiana Vivar A.      | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6868-7425">https://orcid.org/0000-0001-6868-7425</a> |  |
| 4. Bradly Segura A.      | <a href="https://orcid.org/0009-0006-0689-7711">https://orcid.org/0009-0006-0689-7711</a> |  |
| 5. Jorge Ramirez L       | <a href="https://orcid.org/0000-0002-2029-2560">https://orcid.org/0000-0002-2029-2560</a> |  |
| 6. Rafael Beltrán Osorio | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6464-0697">https://orcid.org/0000-0001-6464-0697</a> |  |

### CORRESPONDENCIA

Rafael Beltrán Osorio

Correo electrónico: [rbeltran@uns.edu.pe](mailto:rbeltran@uns.edu.pe)

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés que revelar.

**Financiamiento:** Autofinanciamiento.

**Declaración de autoría:** Los autores reafirmaron haber participado en conceptualización, redacción del borrador inicial, redacción y revisión la versión final.



RICSA publica sus contenidos bajo licencia CC BY 4.0  
ISSN: 3028-9505 (electrónico); 3028-9491 (impreso)  
DOI: 10.57188/ricsa, Universidad Nacional de Tumbes, Av. universitaria S/N  
Tumbes, Perú.  
Contacto: [revistaallikay@untumbes.edu.pe](mailto:revistaallikay@untumbes.edu.pe)

## ► INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es una condición multifactorial de alta prevalencia a nivel mundial, en cuya fisiopatología destaca la desregulación del sistema renina-angiotensina (SRA). El receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1R), especialmente en el sistema nervioso central, se ha consolidado como un nodo crítico de señalización proinflamatoria y simpatoexcitadora, lo cual lo convierte en una diana terapéutica prometedora para el manejo de enfermedades cardiovasculares y renales <sup>(1)</sup>. A pesar de los avances en su diagnóstico y manejo, la carga de la HTA y sus complicaciones sigue siendo sustancial, lo que subraya la necesidad de una comprensión profunda de sus mecanismos subyacentes. En el centro de esta compleja relación fisiopatológica se encuentra el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), una vía hormonal fundamental en la regulación del tono vascular, la volemia y para facilitar la transmisión simpática <sup>(2,3)</sup>.

Tradicionalmente reconocido por su papel en la homeostasis de la presión arterial, la investigación ha revelado que la activación desregulada o crónica del SRAA va mucho más allá de la simple vasoconstricción. Participa activamente en el desarrollo y progresión del daño endotelial, la inflamación vascular y el estrés oxidativo, eventos clave en la patogénesis de la aterosclerosis y la remodelación cardíaca y vascular <sup>(4,5)</sup>. Este artículo se adentrará en el papel multifacético del SRAA, explorando desde sus bases fisiológicas y moleculares hasta las perspectivas futuras.

La evidencia que sustenta esta conexión proviene de una vasta colección de evidencia clínica y epidemiológica, abarcando desde la prevalencia y los factores de riesgo hasta los hallazgos de grandes estudios observacionales y ensayos clínicos <sup>(6)</sup>. Analizaremos cómo estas interacciones se manifiestan en diferentes poblaciones, considerando las variaciones por edad, sexo y comorbilidades. Asimismo, se abordarán los avances en el diagnóstico y biomarcadores, examinando las herramientas tradicionales y emergentes, la utilidad clínica de los biomarcadores moleculares y genéticos, y los progresos en imagenología y análisis de laboratorio <sup>(7,8)</sup>. Finalmente, se explorará las opciones terapéuticas actuales, desde los tratamientos farmacológicos convencionales que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), como los inhibidores de la ECA, los antagonistas de los receptores AT1 (ARA II) y los antagonistas de mineralocorticoides, hasta las nuevas terapias en desarrollo que buscan modular la señalización intracelular asociada a la Ang II. <sup>(9,10)</sup>

## ► BASES FISIOLÓGICAS Y MOLECULARES

La hipertensión arterial (HTA) no se circunscribe únicamente a un aumento constante de la tensión arterial, sino que implica cambios profundos en el sistema cardiovascular, mediados por procesos fisiológicos, moleculares y epigenéticos que justifican su función como principal factor de riesgo para las enfermedades del corazón. El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) desempeña un papel crucial en la regulación de la homeostasis en la hemodinámica. En situaciones habituales, su activación facilita la preservación del volumen intravascular y la conservación de la presión arterial a través de la producción de angiotensina II (Ang II), la cual provoca vasoconstricción y fomenta la liberación de aldosterona. No obstante, en la hipertensión arterial, la activación crónica del RAAS provoca una condición patológica de vasoconstricción persistente, retención de sodio y remodelación vascular gradual <sup>(11)</sup>.

En este escenario, el sistema nervioso central juega un papel crucial en la conservación de la hipertensión mediante el RAAS central. La Ang II tiene un impacto en núcleos como el del tracto solitario, el núcleo ambiguo y el hipotálamo, al estimular receptores AT1R que potencian el tono simpático y disminuyen la regulación vagal del corazón. Esta modulación modifica la frecuencia del corazón, reduce la sensibilidad barorrefleja y promueve la actividad cardíaca sostenida. Se ha comprobado experimentalmente que la administración de Ang II bloquea la liberación de acetilcolina vagal y que este efecto se contrarresta con los bloqueadores AT1R, corroborando así el rol inhibitorio de la Ang II en el sistema parasimpático cardíaco <sup>(12)</sup>.

A nivel intracelular, la Ang II también es capaz de activar múltiples cascadas de señalización que contribuyen a los cambios estructurales y funcionales propios de la hipertensión. Estas vías incluyen JAK/STAT, MAPK, NF- $\kappa$ B y CREB, las cuales promueven la expresión de citocinas proinflamatorias, la proliferación de músculo liso vascular y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). El estrés oxidativo generado reduce la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO), lo que agrava la disfunción endotelial. Estas alteraciones, lejos de

ser pasajeras, sostienen un círculo vicioso de daño vascular e inflamación crónica <sup>(1)</sup>.

Asimismo, el equilibrio entre las vías clásica y alternativa del RAAS es fundamental para mantener una regulación adecuada de la presión arterial. Mientras la angiotensina II favorece la vasoconstricción y la retención de sodio, péptidos como la angiotensina 1-7 y 1-9 contrarrestan estos efectos mediante vasodilatación y natriuresis. En la hipertensión, este balance se rompe, predominando la señalización presora. Adicionalmente, el RAAS no solo opera de manera sistémica, sino también a nivel local en órganos esenciales como el riñón y el corazón. Esta actividad tisular autónoma amplifica la disfunción hemodinámica observada en la enfermedad <sup>(13)</sup>.

Además, los estudios actuales han determinado que el RAAS se encuentra bajo regulación epigenética. Elementos como la falta de metilación en el ADN y la alteración de las histonas afectan la expresión de genes como ACE, AGT y AT1R. En modelos de hipertensión sensible a la sal, se ha demostrado que la hipometilación de los genes AGT y CYP11B2 aumenta su expresión en tejidos vasculares, lo cual favorece la vasoconstricción y la retención hidrosalina. Esta reprogramación genética epigenética contribuye a la cronificación de la hipertensión, independientemente del estímulo inicial que la desencadenó <sup>(6)</sup>.

## ► EVIDENCIA CLÍNICA Y EPIDEMIO-LÓGICA

A través de muchos estudios, la hipertensión va a ser la causa más importante que predispone al desarrollo de enfermedad cardiovascular, y la mortandad por casi todas las causas en toda la población. Estudios revelan que, en el año del 2010, alrededor del 31,1 % de la población de la adultez a nivel mundial, va a sufrir hipertensión; esta va a ser definida como la presión arterial sistólica mayor 140 mmHg y una presión arterial diastólica mayor de 90 mmHg <sup>(14)</sup>.

La abundancia de esta enfermedad está subiendo continuamente a nivel global ya que diferentes factores como: El envejecimiento de la población o al aumento de la continua exposición a factores vinculados con la forma de vida sedentaria, en estas están envueltas en las dietas poco recomendadas ya sea el incremento de consumo de sodio, un poco consumo de potasio o una ausencia de actividad

física <sup>(15)</sup>.

La alta dieta en sodio se ha visto relacionada en muchos estudios con la presión arterial; empero las disminuciones progresivas de este mineral se ven indicados con un descenso clínicamente relevante de la presión sistólica y diastólica. En cambio, consumir más potasio está relacionado con una presión arterial más baja, algo que se ha comprobado en estudios combinados. Por otro lado, beber demasiado alcohol o no hacer ejercicio físico suficiente puede elevar la presión arterial, pero si se reduce esta conducta, la presión tiende a mejorar en diferentes grupos de personas. El exceso de peso, reflejado en un índice de masa corporal alto o en una acumulación de grasa en el abdomen, hay vinculación casi directa con la presión arterial. Estudios epidemiológicos indican que entre el 40% y el 78% de los casos de hipertensión están vinculados al sobrepeso y la obesidad <sup>(16)</sup>.

El sexo también va a ser algo relevante para la hipertensión, porque los hombres presentan cifras tensionales más altas en etapas tempranas a partir de los 60 años y las mujeres muestran valores superiores. La raza y etnia según datos del NHANES 2015-2016 también demuestran una mayor prevalencia ajustada por edad en afroamericanos no hispanos (57.3%) frente a blancos no hispanos (43.8%) e hispanoamericanos (44.7%) <sup>(17)</sup>.

Otros factores que se han mencionado son el tabaquismo, la contaminación ambiental, el estrés psicosocial, la apnea del sueño y el ruido continuo. Los estudios observacionales muestran una relación débil o moderada con la hipertensión, pero los resultados de los ensayos clínicos no permiten afirmar con certeza que estos factores causen la hipertensión <sup>(18)</sup>.

Aunque en estos 20 años los países de primer mundo han mostrado ligera reducción en cantidad de personas con esta enfermedad, los países con menos recursos han tenido un aumento considerable en esta enfermedad. Esto muestra que los nosocomios de estos países son cargados con un crecimiento rápido de hipertensión y otras enfermedades del corazón van a estar seguidas con la presión arterial, y a veces también con enfermedades infecciosas <sup>(19)</sup>.

Las tasas de control de la hipertensión fueron elevadas en los países de ingresos altos, donde el porcentaje de pacientes con presión arterial controlada llegó al 32.2% en

mujeres, en comparación con el 10.2% en mujeres de países de menores ingresos (siendo bajos y medios). Se destaca que desde 2015 y 2020, los HICs han superado notablemente en conciencia, tratamiento y control de la hipertensión, mientras que en LMIC, estos avances fueron modestos siendo el control inclusive disminuyendo en algunos casos <sup>(21)</sup>.

Iniciativas de tamizaje comunitario, como en el programa May Measurement Month (MMM) 2017, han demostrado ser eficaces para detectar hipertensión no diagnosticada, en este programa se evaluaron a más de 1. 2 millones de personas en 80 países, y se encontró que el 34.9% tenía hipertensión, de los cuales el 17.3% no recibía tratamiento y el 46.3% de los que sí lo hacían no lograban controlar la presión arterial (ver tabla 1)<sup>(21)</sup>.

Evidencias epidemiológicas han documentado que la hipertensión en la infancia se asocia con daño orgánico subclínico y superior peligro de enfermedad renal y cardiovascular prematura en etapas posteriores <sup>(22)</sup>. Así, el enfoque preventivo en hipertensión debe abarcar todo el curso de vida e iniciar desde la niñez, implementando estrategias comunitarias innovadoras para la detección y tratamiento oportunos.

## ▶ DIAGNÓSTICO Y BIOMARCADORES

### Dispositivos de laboratorio en un chip (Lab-on-a-Chip, LOC)

Representan una innovación tecnológica que miniaturiza y automatiza todo el proceso diagnóstico en un solo chip. Esto permite realizar análisis rápidos, precisos y con un consumo mínimo de muestras y reactivos, lo que resulta especialmente útil en entornos con recursos limitados o en atención domiciliaria. Su portabilidad y eficiencia hacen que los LOC sean una herramienta prometedora para ampliar el acceso a diagnósticos de alta calidad en diversas condiciones clínicas <sup>(23)</sup>.

### Pruebas en el lugar de atención (Point-of-Care Testing, POCT)

Las pruebas en el lugar de atención (Point-of-Care Testing, POCT) simplifican la obtención inmediata de resultados diagnósticos directamente junto al paciente, sin necesidad de enviar muestras a laboratorios centrales. Esta capacidad mejora la toma de decisiones clínicas, la atención en emergencias en zonas remotas, y contribuye a una medicina más personalizada. <sup>(24)</sup>.

**Tabla 1.** Prevalencia estimada de hipertensión en países de ingresos superiores y de ingresos medios y bajos en 2015 y 2020.

Población	2015		2020	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Global	26.4 (24.6–28.2)	25.1 (23.4–26.9)	31.9 (30.3–33.5)	30.1 (28.5–31.6)
Países de altos ingresos				
Países de bajos y medios ingresos	23.4 (21.6–25.2)	24.1 (22.4–25.9)	31.7 (29.7–33.6)	31.2 (29.3–33.1)
Números absolutos en millones (95% CI)				
Global	457 (422.9, 491.2)	464.1 (432.0, 496.2)	694.4 (658.7–730.1)	693.5 (659.5–727.5)
Países de altos ingresos				
Países de bajos y medios ingresos	294.3 (268.2–320.3)	304.6 (280.5–328.8)	520.1 (485.6–554.7)	518.8 (485.7–552.0)

\* Prevalencia estandarizada en años % (95% CIs)

### Biopsias líquidas

Las biopsias líquidas es un avance revolucionario en la detección no invasiva de biomarcadores tumorales a través del análisis de fluidos corporales como la sangre. La inflamación juega un papel en el desarrollo y progresión de la hipertensión. La biopsia líquida podría detectar marcadores inflamatorios en la sangre, lo que podría ayudar a identificar a individuos con riesgo de desarrollar hipertensión o a evaluar la gravedad de la enfermedad. <sup>(25)</sup>.

Utilidad clínica de biomarcadores moleculares y genéticos  
Los biomarcadores moleculares del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), como la angiotensina I, angiotensina II y aldosterona, han demostrado utilidad clínica para identificar tratamientos antihipertensivos en estudios poblacionales. En el estudio CHRIS (Italia), estos biomarcadores fueron medidos por LC-MS/MS y analizados mediante aprendizaje no supervisado, logrando clasificar a los pacientes según el uso de ACEi, ARB u otros tratamientos <sup>(26)</sup>.

## ► OPCIONES TERAPÉUTICAS ACTUALES

Las opciones terapéuticas para la hipertensión arterial (HTA) y la enfermedad cardiovascular (ECV) han evolucionado significativamente, con un enfoque particular en el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) debido a su papel central en la fisiopatología de estas condiciones. Los tratamientos actuales abarcan desde fármacos convencionales hasta terapias de vanguardia en investigación y enfoques de medicina de precisión <sup>(27)</sup>.

### Tratamientos Farmacológicos Convencionales

Los tratamientos farmacológicos convencionales para la HTA y la ECV dirigidos al SRAA se centran en bloquear la acción de la angiotensina II (Ang II) y la aldosterona. Estos incluyen:

#### Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA)

Los IECA son una clase de fármacos que previenen la conversión de la angiotensina I en angiotensina II, lo que resulta en una reducción de la vasoconstricción, la retención de sodio y agua, y la hipertrofia cardíaca y vascular. Son ampliamente utilizados como primera línea de tratamiento para la HTA y en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, como insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular izquierda post-infarto <sup>(6)</sup>.

Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA II)  
Los ARA II bloquean directamente los receptores AT1 de la angiotensina II, impidiendo sus efectos deletéreos. Ofrecen beneficios similares a los IECA, pero con un perfil de seguridad mejorado, particularmente en la prevención de la tos seca, un efecto adverso común de los IECA <sup>(6)</sup>.

#### Antagonistas de los Receptores de Mineralocorticoides (ARM)

Estos fármacos, como la espironolactona y la eplerenona, bloquean los efectos de la aldosterona, que, además de la retención de sodio y agua, promueve la fibrosis cardíaca y vascular y la disfunción endotelial. Son especialmente útiles en pacientes con insuficiencia cardíaca y tras un infarto de miocardio, donde la aldosterona juega un papel perjudicial <sup>(6)</sup>.

#### Otros Fármacos

Si bien no actúan directamente sobre el SRAA en la misma medida, otros fármacos como los diuréticos, betabloqueantes y calcioantagonistas a menudo se combinan con agentes que bloquean el SRAA para lograr un control óptimo de la presión arterial y reducir el riesgo cardiovascular <sup>(28)</sup>. La combinación de terapias es común debido a la naturaleza multifactorial de la HTA <sup>(9)</sup>.

#### Nuevas Terapias en Investigación

La investigación continua busca nuevos enfoques para modular el SRAA y proteger el sistema cardiovascular, a menudo explorando vías menos convencionales o mejorando la selectividad de los fármacos.

#### Nuevas Perspectivas del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

La comprensión del SRAA ha evolucionado más allá de la simple dicotomía de Ang II/receptor AT1. Ahora se reconocen vías alternativas y enzimas como la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y el eje Ang-(1-7)/receptor Mas, que tienen efectos vasodilatadores, antiinflamatorios y antifibróticos. Estos nuevos conocimientos abren la puerta a terapias que buscan potenciar las ramas protectoras del SRAA o inhibir selectivamente las vías pro-hipertensivas <sup>(29)</sup>.

#### Moduladores de Nuevos Receptores de Aldosterona

Más allá de los receptores clásicos de mineralocorticoides, se están explorando otros receptores de aldosterona y vías

de señalización para desarrollar agentes más selectivos y con menos efectos secundarios que los ARM actuales <sup>(30)</sup>.

## ► PERSPECTIVAS FUTURAS

La comprensión del sistema renina-angiotensina (RAS) ha evolucionado en las últimas décadas, revelando no solo su rol sistémico en el control de la presión arterial y del equilibrio hidroelectrolítico, sino también su compleja y autónoma actividad local en distintos tejidos <sup>(15)</sup>.

## ► ÁREAS PRIORITARIAS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES

### Actividad del Sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) a nivel renal

La evaluación del sistema en los túbulos colectores podría aportar información valiosa sobre los mecanismos que vinculan la disfunción renal temprana con el desarrollo de hipertensión arterial en población joven con exceso de peso corporal <sup>(13)</sup>.

Los mecanismos celulares y moleculares específicos a través de los cuales el RAS tubular contribuye a la disfunción renal establecen que su activación promueve la reabsorción de sodio y estimula la expresión de genes profibróticos, lo que favorece la progresión del daño estructural renal. Sin embargo, los eventos de señalización intermedios que median estos efectos siguen siendo desconocidos, lo que limita el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas <sup>(15)</sup>.

### Papel del receptor pro renina

Un elemento central en este sistema es el receptor de (pro) renina (PRR), cuya activación permite la conversión de prorenina en su forma activa sin necesidad de proteólisis y desencadena la activación de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), la producción de mediadores inflamatorios y la inducción de fibrosis intersticial, convirtiéndola en una diana terapéutica atractiva, lo que ha impulsado el interés en el desarrollo de antagonistas específicos capaces de modular su actividad sin alterar de forma global el eje renina-angiotensina sistémico <sup>(15)</sup>.

### Estudio de interacciones de sistemas reguladores

El RAS no actúa de forma aislada, su interacción con otros sistemas reguladores locales, como la vasopresina, las

prostaglandinas, la bradicinina y el óxido nítrico, podría modular su actividad y contribuir a efectos sinérgicos o antagónicos en la homeostasis renal. Estudiar estas interacciones es clave para identificar rutas de señalización integradas que puedan ser aprovechadas terapéuticamente <sup>(15)</sup>.

### Estudio de rutas alternativas

Es importante profundizar en el estudio del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), considerando las rutas alternativas, particularmente aquellas que involucran a los péptidos angiotensina 1-7 y angiotensina 1-9, las cuales podrían ejercer efectos vasodilatadores, antiinflamatorios y cardioprotectores <sup>(13)</sup>.

La exploración del papel terapéutico de las rutas alternativas del SRAA, relacionadas con la angiotensina 1-7, la angiotensina IV y la actividad de ECA2, han mostrado efectos antiinflamatorios, antioxidantes y protectores endoteliales en estudios preclínicos, pero aún se requiere evidencia clínica para determinar su aplicabilidad en la práctica médica <sup>(30)</sup>.

## ► PROYECCIÓN DE NUEVAS TERAPIAS Y HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS

### Identificación de biomarcadores y desarrollo de tratamientos en fase prepatogénica

Dado su papel en la remodelación ventricular y vascular, así como en la regulación de la presión arterial, se considera crucial seguir identificando biomarcadores del SRAA que permitan predecir el riesgo cardiovascular <sup>(2)</sup>.

La identificación de biomarcadores no invasivos que reflejen la actividad del RAS intrarrenal, la medición de renina o prorenina en orina (uRenina) se perfila como una herramienta prometedora para la detección precoz de alteraciones en este sistema, especialmente en pacientes con hipertensión o con riesgo de progresión de enfermedad renal crónica <sup>(15)</sup>.

### Pruebas diagnósticas rápidas

El diseño de pruebas diagnósticas rápidas y específicas que midan no solo los elementos clásicos del eje (renina, ECA, Ang II), sino también los componentes de las rutas alternativas, tales como ECA2, DPP3, Ang 1-7 y la razón Ang 1-7/Ang II. Este enfoque permitiría una evaluación más completa y dinámica del estado del SRAA, ofreciendo

una guía más precisa para la intervención terapéutica <sup>(30)</sup>.

También se considera prometedor el desarrollo de fármacos capaces de inhibir selectivamente la vía clásica o de potenciar la actividad del eje alternativo podrían constituir enfoques terapéuticos más efectivos y con un mejor perfil de seguridad en poblaciones jóvenes hipertensas <sup>(13)</sup>.

Se requieren estudios con enfoque en población pediátricas y adolescentes que permitan validar el valor pronóstico de los perfiles peptídicos del SRAA y explorar si su modulación temprana puede prevenir alteraciones cardiovasculares <sup>(13)</sup>.

## ► CONCLUSIONES

1. El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) constituye un eje fundamental en la fisiopatología de la hipertensión arterial, integrando respuestas hemodinámicas, neurohormonales, celulares y epigenéticas. La activación crónica del SRAA, y en particular la acción de la angiotensina II, promueve vasoconstricción sostenida, retención de sodio, disfunción endotelial y remodelado vascular, consolidando un estado hipertensivo persistente.

2. El empleo de biomarcadores moleculares del SRAA – como los niveles plasmáticos de angiotensina II, renina o aldosterona– ha permitido avanzar hacia enfoques diagnósticos y terapéuticos más personalizados. Tecnologías emergentes, como la biopsia líquida, las pruebas en el punto de atención y la secuenciación genética, han favorecido una caracterización más precisa del perfil hormonal del paciente hipertenso, además de facilitar la identificación de formas monogénicas asociadas a alteraciones en componentes del SRAA.

3. Asimismo, las proyecciones actuales destacan la necesidad de profundizar en la actividad intrarrenal del SRAA, incluyendo el papel del receptor de prorenina y de las vías alternativas del sistema. Este conocimiento podría abrir nuevas oportunidades terapéuticas mediante intervenciones dirigidas a rutas moleculares específicas o estrategias de modulación epigenética del eje.

## ► REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Su C, Xue J, Ye C, Chen A. Role of the central renin-angiotensin system in hypertension. *Int J Mol Med*. 2021;47(6):95. doi:10.3892/ijmm.2021.4928
2. Ciau-Solís N, Betancur-Ancona D. Sistema renina-angiotensina en patologías cardiovasculares: papel en la hipertensión arterial. *J Negat No Posit Results [Internet]*. 2021 [citado 3 Jul 2025];6(1):163-76. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2529-850X2021000100010](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2529-850X2021000100010)
3. González-Villalva A, Morales-Ricardes G, Rojas-Lemus M, et al. El endotelio sano y su disfunción en el riesgo cardiovascular. *Rev Fac Med (Méx) [Internet]*. 2023 [citado 3 Jul 2025];66(6):37-52. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0026-17422023000600037](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422023000600037)
4. Gamboa AR. Fisiología de la hipertensión arterial esencial. *Acta Med Peru [Internet]*. 2006 [citado 3 Jul 2025];23(2):76-82. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1728-59172006000200006](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172006000200006)
5. Organización Mundial de la Salud. Hipertensión. Ginebra: OMS; 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
6. Takeda Y, Demura M, Yoneda T. Epigenetic regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertension. *Int J Mol Sci [Internet]*. 2024 [citado 3 Jul 2025];25(15):8099. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/15/8099>
7. Liu X, Yang M, Gregory M, McDowell G. Plasma biomarkers for hypertension-mediated organ damage detection: A narrative review. *Biomedicines [Internet]*. 2024;12(5):1071. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/12/5/1071>
8. Montezano AC, Touyz RM. Molecular mechanisms of hypertension: Reactive oxygen species in the vasculature. *Hypertension*. 2012;60(5):1106-15. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197368
9. Montezano AC, Nguyen Dinh Cat A, Rios FJ, Touyz RM. Angiotensin II and vascular injury. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(6):431. doi:10.1007/s11906-014-0431-2
10. Poznyak AV, Bharadwaj D, Prasad G. Renin-angiotensin system in pathogenesis of atherosclerosis and treatment of CVD. *Int J Mol Sci [Internet]*. 2021;22(13):6702. Disponible en: <https://pubmed.ncbi>

- nlm.nih.gov/34206708/
11. Fountain JH, Kaur J, Lappin SL. Physiology, Renin-Angiotensin System. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470410/>
  12. Shanks J, Ramchandra R. Angiotensin II and the cardiac parasympathetic nervous system in hypertension. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12305. doi:10.3390/ijms222212305
  13. Martyniak A, Drożdż D, Tomasik PJ. Classical and alternative pathways of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertension and obese adolescents. *Biomedicines.* 2024;12(3):620. doi:10.3390/biomedicines12030620
  14. Goorani S. Hypertension: A continuing public health-care issue. *Int J Mol Sci.* 2024;26(1):123. doi:10.3390/ijms26010123
  15. Prieto MC, Gonzalez AA, Visniauskas B, Navar LG. The evolving complexity of the collecting duct renin-angiotensin system in hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(7):481-92. doi:10.1038/s41581-021-00414-6
  16. Paudel P. Prevalence of hypertension in a community. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2020;58(232):1011-7. doi:10.31729/jnma.5316
  17. Mills KT, et al. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(4):223-37. doi:10.1038/s41581-019-0244-2
  18. Georgianos PI, Agarwal R. Resistant hypertension in dialysis: Epidemiology, diagnosis and management. *J Am Soc Nephrol.* 2024;35(4):505-14. doi:10.1681/ASN.0000000000000315
  19. Litwin M, Kułaga Z. Obesity, metabolic syndrome and primary hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(4):825-37. doi:10.1007/s00467-020-04579-3
  20. Bludorn J, Railey K. Hypertension guidelines and interventions. *Prim Care.* 2024;51(1):41-52. doi:10.1016/j.pop.2023.07.002
  21. Boulestreau R, et al. Malignant hypertension: Current perspectives and challenges. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(7):e023397. doi:10.1161/JAHA.121.023397
  22. Ojangba T., Lifestyle reform, adherence and related factors in hypertension control: A review. *J Clin Hypertens.* 2023;25(6):509-20. doi:10.1111/jch.14653
  23. Fibben K, Williams EK, Roback JD, Lam WA, Alter DN. From Lab-on-a-Chip to Lab-on-a-Chip-in-the-Lab: A perspective for clinical laboratory microtechnologists. *Lab Chip [Internet].* 2025;25(11):2566-77. Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2025/lc/d4lc00614c>
  24. Herd GCE, Musaad SMA. Point-of-care testing in rural and remote settings to improve outcomes: New Zealand experience. *Arch Pathol Lab Med.* 2021;145(3):327-35. doi:10.5858/arpa.2020-0100-RA
  25. Merritt CR. Liquid biopsy-based biomarkers of inflammatory nociception in male rats. *Front Pharmacol.* 2022;13:943551. doi:10.3389/fphar.2022.943551
  26. Maeregu Woldeyes A, et al. Cluster analysis of angiotensin biomarkers to identify antihypertensive drug treatment in population studies. *BMC Med Res Methodol.* 2023;23(1):149. doi:10.1186/s12874-023-01858-3
  27. Santos RAS. The ACE2/Ang-(1-7)/Mas axis: A novel pathway in the renin-angiotensin system. *Hypertension.* 2013;61(4):780-5. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00915
  28. Ferdinand KC. Efficacy and safety of firibastat in overweight hypertensive patients: Phase 2 study. *Lancet.* 2019;394(10205):103-11. doi:10.1016/S0140-6736(19)31276-3
  29. Versari D, Daghini E, Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 2009;32(Suppl 2):S314-21. doi:10.2337/dc09-S336
  30. Martyniak A, Tomasik PJ. A new perspective on the renin-angiotensin system. *Diagnostics [Internet].* 2022;13(1):16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36611307/>