

**EL SISTEMA RENINA-
ANGIOTENSINA-
ALDOSTERONA
(SRAA) Y EL RIÑÓN:**

**SUS EFECTOS EN
PATOLOGÍA RENAL**

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el riñón: sus efectos en la enfermedad renal

El SRAA regula la actividad vasomotora renal, mantiene una homeostasis óptima del agua y la sal y controla el crecimiento tisular del riñón. Sin embargo, la hiperactividad de esta cascada puede provocar consecuencias patológicas, que están comprometidas en la fisiopatología de la enfermedad renal.

Un SRAA activado provoca tanto una hipertensión sistémica como también una hipertensión capilar glomerular que puede inducir una injuria hemodinámica al endotelio vascular y al glomérulo. Además, las acciones profibróticas y proinflamatorias directas de la angiotensina II y de la aldosterona pueden también provocar daño renal. La mayoría de los efectos inconvenientes asociados con la angiotensina II parecen ser mediados por su unión con el receptor de angiotensina II tipo 1. La aldosterona puede también provocar injuria renal por la unión con su receptor en el riñón. Una buena comprensión de este sistema resulta importante para entender que los inhibidores de esta cascada son capaces de reducir la progresión de la enfermedad renal crónica en los estados patológicos caracterizados por proteinuria.

Los agentes farmacológicos que interfieren con esta cascada incluyen los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de angiotensina (ARAII) y los antagonistas del receptor de aldosterona. Resulta de interés revisar los estudios clínicos con estas drogas en pacientes con nefropatías diabética y no diabética.

El SRAA preserva la perfusión de los órganos al regular el volumen de líquido extracelular, el balance de sodio y agua y la actividad cardiovascular. Por lo tanto, este sistema está puesto para responder a los elementos de daño que comprometan la estabilidad de la presión arterial y la homeostasis del volumen del líquido extracelular así como la pérdida de volumen de sangre circulante efectivo, el déficit de contenido de sodio y agua intravascular y cualquier situación crítica asociada con una hemodinámica inestable.

El SRAA

El sistema RAA comprende una cascada de productos peptídicos intermedios. La síntesis comienza con la liberación de renina, primariamente por las células yuxtglomerulares, pero también por otros tejidos. La renina es una enzima de

liberación limitada cuya síntesis está influenciada por el nivel de la presión hidrostática "sensada" en las arteriolas glomerulares aferentes, los niveles de angiotensina II y la cantidad de sodio liberada a la mácula densa.

La concentración de potasio plasmático y los niveles tanto del péptido atrial natriurético como de endotelina también afectan la síntesis de la renina.

La renina actúa clivando al angiotensinógeno sintetizado por el hígado, formando angiotensina I. La ECA luego convierte al decapeptido angiotensina I en el octapéptido angiotensina II. Esta enzima proteolítica se halla en las células endoteliales del pulmón, en el endotelio vascular y en las membranas celulares del riñón, corazón y cerebro. ECA también degrada a la bradiquinina en sus fragmentos inactivos, reduciendo el nivel sérico de vasodilatadores endógenos. Esta vía comprende el componente conocido como sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) circulatorio. Esta misma cascada se halla también en los órganos individuales, donde es conocida como SRAA tisular. Es ésta una importante distinción. La presencia de un SRAA tisular permite que la síntesis de A II prosiga en ausencia de angiotensina I y permite los efectos autocrinos o considerar el mecanismo por el cual diversas terapias actúan para interrumpir esta cascada.

Subtipos de receptores de angiotensina II

Las acciones biológicas mayores de la angiotensina II en el riñón son mediadas por dos tipos de receptores bien caracterizados, que se denominan receptor tipo 1 de angiotensina II (AT1) y receptor tipo 2 de angiotensina II (AT2). En los tejidos del adulto, el receptor AT1 se halla distribuido en la vasculatura, el riñón, la glándula suprarrenal, el corazón, el hígado y el cerebro. En el adulto sano, el receptor AT2 está presente únicamente en la médula suprarrenal, el útero, el ovario, el endotelio vascular y distintas áreas del cerebro. El receptor AT2 se encuentra también ampliamente distribuido en el feto.

Los receptores de angiotensina poseen varias similitudes. Se trata en ambos casos de polipéptidos acoplados a G y contienen aproximadamente 360 aminoácidos con siete regiones transmembrana. Sus genes, no obstante, se hallan en diferentes cromosomas; el gen para AT1 está localizado en el cromosoma 3 y el de AT2 se encuentra en el cromosoma X. Ambos genes exhiben una homología de secuencia de aproximadamente 30 %. Como resultado, son funcionalmente distintos y emplean diferentes vías de señales de transducción. Así, por ejemplo, el

receptor AT1 media las acciones hemodinámicas, las funciones endocrinas y los efectos mitogénicos de la angiotensina II en el riñón, mientras que el receptor AT2 regula el desarrollo orgánico fetal y posee tanto efectos vasodilatadores como antiproliferativos. El receptor AT2 interactúa con y modula las acciones perpetuadas por el receptor AT1, especialmente antagonizando varios de sus efectos. Así, por ejemplo, la delección del receptor AT2 en ratas tratadas con un inhibidor de la sintasa del NO, se asocia con hipertensión y excreción reducida de sodio y agua. En contraste, ratas con receptores AT2 intactos permanecen normotensas y mantienen una homeostasis normal del sodio y el agua.

ANGIOTENSINAS NUEVAS:

A 1 - 7 = Vasodilatadora, antiproliferativa

A 1 - 9 = Intermedia (entre A1 y A1 -7)

A 1 - 9 = Se convierte en A 1 - 7 y no en A II

OTRAS ANGIOTENSINAS DESCRITAS:

A 1 - 5 = Forma degradada de la A1 - 7

A 1 - 4 = Forma degradada de la A1 - 7

A 5 - 7 = Forma degradada de la A1 - 7

A 3 - 7 = Metabolito activo de la A1 - 7

A 1 - 9 se convierte en A 1 - 7 por acción de una endopeptidasa (neprilisina).

Hay dos ECAs:

- La ECA que es la enzima fisiológica clásica;
- La ECA 2, que es la enzima que lleva a la formación de la A1 - 7.

El SRAA modifica el estado del volumen intravascular y la proliferación celular en el nefrón. La activación de los receptores AT1 en el riñón contribuye a la hipertensión a través de la retención de sodio. Las acciones de la angiotensina II sobre la hemodinámica intrarrenal son críticas para los efectos de elevación de la presión arterial. La constricción de la arteriola eferente por la angiotensina II reduce el flujo sanguíneo renal al mismo tiempo que aumenta la filtración glomerular al incrementar la presión capilar glomerular. Por el aumento de la fracción de filtración, la presión oncótica se incrementa en los vasos peritubulares mientras que la presión hidrostática se reduce en forma concomitante, efecto que es transmitido al intersticio renal.

Estos cambios en las presiones peritubulares promueven un movimiento de sodio y agua desde el túbulo proximal hacia el intersticio y la circulación sistémica vía los vasos renales. La angiotensina II, además, reduce el flujo sanguíneo medular y disminuye la presión intersticial en el riñón, disminuyendo así la excreción de sodio y agua.

El SRAA también aumenta la reabsorción de sodio y agua por acciones directas sobre la función de transporte tubular renal. El transporte proximal de sodio es estimulado por la actividad incrementada de la bomba de sodio/hidrogenión "antiporter" a nivel de la membrana luminal. La activación de la bomba sodio/potasio y de la sodio/bicarbonato-cotransportadora en la membrana basolateral de la célula del túbulo proximal también aumenta la reabsorción de sodio.

La angiotensina II aumenta la reabsorción de sodio por sus acciones sobre la bomba sodio/potasio en la rama ascendente gruesa de la médula renal y el canal epitelial de sodio en el túbulo colector cortical. La aldosterona, por su parte, estimula la entrada de sodio a través de los canales epiteliales de sodio por activación de los receptores mineralocorticoideos situados en las células principales del nefrón distal.

Al lado de sus efectos hemodinámicos, la angiotensina II promueve otros procesos en el riñón así perpetúa la producción de especies reactivas de oxígeno nefrotóxicas y estimula la proliferación celular y la remodelación tisular aumentando la síntesis de citoquinas profibróticas y de factores de crecimiento. La sobreexpresión de quimioquinas, factores quimiotácticos y moléculas de adhesión celulares contribuye a la proliferación celular anormal y a la fibrosis renal. El depósito de

colágeno también aumenta por la inhibición de la actividad de las proteasas que funcionan normalmente para degradar las proteínas tisulares anormales. Juntos, estos efectos aceleran el desarrollo de la glomeruloesclerosis y la fibrosis tubulointersticial.

La aldosterona también posee propiedades mitogénicas y profibróticas. Incrementa directamente la expresión y la producción de la citoquina profibrótica TGF- β . La síntesis de aldosterona aumenta en modelos de ablación renal experimental y ha sido asociada con fibrosis renal aumentada y pérdida progresiva de la función renal. Es concebible que tanto los efectos hipertensivos inducidos por la aldosterona como sus acciones mitogénicas directas actúen sinérgicamente para provocar daño renal.

Rol del SRAA en la enfermedad renal

Basándose en los efectos homeostáticos del SRAA en el riñón, resulta evidente que la función propia de esta cascada es indispensable para mantener la función renal normal. La activación mal adaptada de esta cascada hormonal promueve y exagera los cambios patológicos en el riñón. La excesiva producción de angiotensina II y de aldosterona se asocia con el daño renal progresivo. Los ejemplos clínicos están dados por los estados patológicos que se asocian a proteinuria como son las nefropatías diabética y no diabética. La evidencia experimental lograda a partir de animales, sugiere que la combinación de hipertensión capilar glomerular, efectos profibróticos y proteinuria contribuyen al daño renal asociado al SRAA.

Hipertensión capilar glomerular

El evento inicial en la enfermedad renal es cualquier proceso patológico que provoca injuria al nefrón y pérdida de unidades funcionales lo que da como resultado hiperfiltración e hipertensión capilar glomerular. Con el tiempo este cambio adaptativo resulta deletéreo para la función renal a causa del "stretch" capilar inducido por la presión y la injuria glomerular consiguiente. El daño causado por la hiperfiltración glomerular es importante en la fisiopatología que subyace a la nefropatía diabética.

El estado hiperfiltrante asociado a la hipertensión arterial glomerular inducido por la hiperglicemia regula hacia arriba la expresión local del SRAA. La estimulación local de esta cascada provoca daño glomerular por una mayor elevación de la pre-

sión capilar glomerular mediada por la actividad vasoconstrictora de angiotensina II sobre la arteriola eferente. La hiperglicemia sin hiperfiltración puede asimismo activar al SRAA intrarrenal. Experimentalmente, se ha comprobado que las concentraciones elevadas de glucosa estimulan la producción de angiotensina II en las células mesangiales, lo que lleva a una expansión de la matriz mesangial, efecto que se ha visto puede ser revertido por el losartan.

Efectos profibróticos

A pesar de que es conocido que la presión capilar glomerular elevada induce glomerulosclerosis, otros factores directamente relacionados con un SRAA activado son capaces de provocar daño en el riñón. La fibrosis renal también se desarrolla debido a los efectos proinflamatorios y profibróticos de la angiotensina II y de la aldosterona. El SRAA promueve fibrosis en el riñón a través de múltiples efectos dañinos, que incluyen la formación de radicales tóxicos de oxígeno, proliferación celular aumentada y depósito de colágeno en el riñón.

Proteinuria

La activación del SRAA también exacerba la proteinuria. La hipertensión capilar glomerular lleva a un incremento de la permeabilidad glomerular y a una filtración excesiva de proteínas. El SRAA puede también causar proteinuria a través de sus efectos sobre la expresión de la recientemente descrita proteína, la nefrina. Esta es una proteína transmembrana localizada en los diafragmas de abertura del podocito glomerular. Manteniendo la integridad del diafragma de abertura, la nefrina limita la pérdida de proteínas a través del glomérulo. Cuando esta expresión está alterada, se produce la proteinuria. Los datos de estudios en animales sugieren una importante interacción entre el SRAA y la expresión de la nefrina. Aún cuando la proteinuria es considerada un marcador de riesgo de enfermedad renal, ella también contribuye al daño renal. Las proteínas presentes en la orina son tóxicas para el túbulo y pueden provocar una inflamación tubulointersticial y lesión cicatrizante. El daño tubular es debido a la sobrecarga de proteínas de los lisosomas intracelulares, estimulación de la expresión de citoquinas inflamatorias y producción de matriz proteica extracelular. Se ha demostrado que una reducción de la proteinuria se asocia con renoprotección.

Interrupción del SRAA en la enfermedad renal

Los beneficios del bloqueo del SRAA resultan de la combinación de efectos hemodinámicos, antagonismo de los efectos profibróticos renales y reducción de la proteína urinaria. Interrumpiendo esta cascada es posible disminuir el daño renal y reducir la progresión de la enfermedad renal crónica en las formas de nefropatía diabética y no diabética. Ello es de particular interés puesto que la primera causa de enfermedad renal terminal actualmente en el mundo es la nefropatía diabética. El tratamiento de las nefropatías proteinúricas se logra mejor con la supresión de los efectos deletéreos de la angiotensina II y de la aldosterona. Los modelos animales han demostrado los beneficios de la inhibición del SRAA en relación con la renoprotección.

Sin embargo, el beneficio del antagonismo al SRAA en estos experimentos puede también guardar relación con un mejor control de la presión arterial que no fue reconocido previamente debido a la insensibilidad de las técnicas de medida. Trabajos recientes en esta área sugieren que la renoprotección aportada por estos agentes es dependiente de la presión arterial. Utilizando métodos radiotelemétricos para medir la presión arterial en forma continua, se demostró una excelente correlación entre el daño renal histológico y la presión arterial en ratas tratadas con enalapril o espironolactona o en controles no tratados.

Aún cuando este estudio no excluye un efecto renoprotector directo por la inhibición del SRAA, es preciso estimular estudios más cuidadosos tanto en animales como en seres humanos con el fin de examinar el efecto de la presión arterial sobre la enfermedad renal.

Tabaco



Activación simpatoadrenal



Aumento de catecolaminas circulantes



β 1- estimulación adrenérgica



Aumento en la producción de renina



Angiotensina II

Inhibición farmacológica del SRAA

Comprende las medicaciones antihipertensivas que modulan el SRAA: IECAs, ARA II o antagonistas del receptor de aldosterona.

Estas drogas deberán iniciarse en dosis bajas y ser aumentadas hasta el máximo para controlar la presión arterial y reducir la proteinuria. La función renal y los

niveles de potasio sérico deberán ser controlados intermitentemente durante el tratamiento con dosis altas.

IECA

La inhibición de ECA disminuye la formación de angiotensina II y de aldosterona a la vez que potencia los efectos vasodilatadores de la bradiquinina. Por esta razón, los inhibidores ECA son ampliamente utilizados para tratar la hipertensión. Estos agentes reducen la proteinuria y retardan la progresión de la enfermedad renal en pacientes con nefropatía diabética o con enfermedad renal no diabética. Lewis y col estudiaron el efecto de captopril versus terapia convencional determinando el tiempo transcurrido para duplicar el nivel de creatinina sérica, la progresión hacia la enfermedad renal terminal o la muerte en 409 pacientes con diabetes de tipo 1. Ellos reportaron un 50 % de reducción en el desarrollo de estos eventos en los pacientes tratados con captopril, a pesar de existir sólo una pequeña diferencia en el control de la presión arterial.

Los pacientes con nefropatía no diabética se benefician también con la inhibición del SRAA. En el estudio AIPRI, benazepril estuvo asociado con una reducción total del riesgo del orden del 53% en la duplicación del nivel sérico de creatinina o la necesidad de diálisis en comparación con el placebo, en pacientes no diabéticos con enfermedad renal crónica. En este estudio, el beneficio absoluto de la inhibición ECA fue más marcado en pacientes con la mayor cantidad de proteinuria. El estudio REIN, que utilizó ramipril, confirmó estos resultados positivos. Ramipril se asoció a un 52 % de reducción del riesgo de progresión de la enfermedad renal en comparación con el placebo. Este efecto protector se observó tanto en pacientes con alto grado como en pacientes con bajo grado de proteinuria. Un meta-análisis de los datos obtenidos en 1860 pacientes no diabéticos confirmó estos resultados con RR = 0,69 y 0,70 para evolución hacia nefropatía terminal y duplicación de las cifras plasmáticas de creatinina respectivamente para pacientes tratados con un IECA u otras medicaciones antihipertensivas. Estos resultados parecen ser exclusivos para la inhibición del SRAA, sin embargo, un mejor control de la presión arterial es capaz de explicar este efecto benéfico. Así el UKPDS no encontró diferencia en la incidencia de eventos renales finales en pacientes diabéticos tratados con captopril o atenolol al lograr un control equivalente de la presión arterial.

Desgraciadamente, hay una general subutilización de los inhibidores ECA en los pacientes con enfermedad renal. Los médicos temen la aparición de hiperkalemia

o el mayor deterioro de la función renal. Sin embargo, la existencia de una enfermedad renal subyacente no constituye una contraindicación para la terapia con inhibidores ECA. Diversos estudios señalan que pacientes con una nefropatía de base (con niveles de creatinina sérica > 1.4 mg/dL) que evolucionan hacia > 30 % de aumento de la creatinina sérica, logran estabilizarse después de 2 meses de tratamiento con un inhibidor ECA y son ellos los que presentan la reducción de largo plazo más prominente de progresión de la insuficiencia renal. El riesgo de hiperkalemia se minimiza al asociar con adecuación nutricional y terapia diurética específica.

ARA II

Los ARA II son agentes antihipertensivos eficaces. Su antagonismo con el receptor AT1 y la unión de la angiotensina II sobre el receptor AT2, probablemente explique su efecto antihipertensivo. Al revés de los IECAs, estas drogas no provocan inhibición de la destrucción de la bradiquinina. Los estudios clínicos sugieren que los ARA II reducen la microalbuminuria y la proteinuria, retardando la progresión del daño renal diabético y no diabético, acción similar a la de los IECAs. En el estudio RENAL, losartan fue comparado con terapia convencional en 1513 pacientes diabéticos tipo 2 que tenían hipertensión y nefropatía. Menos pacientes en el grupo losartan (con una reducción de riesgo del 16 %) alcanzaron los objetivos finales primarios (tiempo para duplicar el nivel sérico de creatinina, progresión hacia la insuficiencia renal terminal y muerte) durante un seguimiento promedio de 3.4 años. Se comprobó una reducción promedio del nivel de proteinuria del orden del 35 % a pesar de un control similar de la presión arterial en ambos grupos. Hallazgos similares han sido descritos en el estudio IDNT, que examinó irbesartan (300 mg/día) en pacientes con diabetes de tipo 2 y nefropatía. Sobre un seguimiento promedio de 2,6 años, irbesartan se asoció con una reducción del riesgo de 19 % para los mismos objetivos finales.

Los ARA II reducen también la progresión de la microalbuminuria a macroalbuminuria en pacientes con diabetes de tipo 2. En el estudio IRMA con pacientes con diabetes de tipo 2, 590 pacientes hipertensos y diabéticos fueron asignados randomizadamente a irbesartan (150 mg/día o 300 mg/día) o a placebo. Después de un seguimiento promedio de 2 años, irbesartan (300 mg/día) redujo el riesgo de proteinuria clínica en 68 %. En el estudio MARVAL, 322 pacientes con diabetes de tipo 2 con microalbuminuria fueron asignados al azar a valsartan (80 mg/día)

o a amlodipino (5 mg/día) durante un período de 6 meses. La microalbuminuria disminuyó con valsartan y la desaparición de la albuminuria se llevó a cabo con mayor frecuencia en pacientes tratados con valsartan (29.9 %) en comparación con los pacientes tratados con amlodipino (14.5 %). Por lo tanto, el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2 y albuminuria con ARA II representa una estrategia lógica.

Doble bloqueo del SRAA

El doble bloqueo del SRAA con IECAs y ARAII puede producir beneficios renales más allá de la terapia con cualquiera de las drogas sola. La doble inhibición ha sido evaluada en pacientes diabéticos tanto con micro como con macroalbuminuria. El estudio CALM, un trabajo randomizado controlado, combinó lisinopril (20 mg/día) y candesartan (16 mg/día) para tratar la hipertensión y reducir la albuminuria en pacientes con diabetes de tipo 2. La terapia combinada sobre un período de 24 semanas, redujo con seguridad la presión arterial (en 10/6 mm Hg). También redujo la microalbuminuria (hasta en un 50 %) comparado con la monoterapia con candesartan (24 %) y lisinopril (39 %). Similarmente, un estudio doble ciego, randomizado y cruzado que comprendió a 18 pacientes diabéticos de tipo 2 con proteinuria, demostró efectos renales positivos con la terapia combinada. La presión arterial y la proteinuria se redujeron en 2 meses en pacientes tratados con una combinación de candesartan (8 mg/día) y varios IECAs. La albuminuria disminuyó en un 25 % y la presión arterial sistólica cayó en 10 mm Hg. La hiperkalemia no complicó la terapia combinada. Como estos estudios demuestran una reducción de la presión arterial con la terapia combinada, no resulta posible atribuir la reducción de la albuminuria sólo al doble bloqueo.

El bloqueo doble del SRAA está asociado con efectos renoprotectores en pacientes con nefropatías proteinúricas no diabéticas. En pacientes con nefropatía por IgA, la combinación de Losartan y enalapril disminuye la excreción urinaria de proteínas mientras que, doblando la dosis de cualquiera de ambas medicaciones, no se obtiene efecto sobre la proteinuria. La combinación de valsartan y benazepril en pacientes con nefropatía no diabética reduce la proteinuria en un 59 % en comparación con el 45 % que se logra al tratar con un IECA solo. No se examinó la monoterapia con benazepril. Otro estudio demostró que la combinación de lisinopril (hasta 20 mg/día) más candesartan (hasta 16 mg/día) redujo la proteinuria en un 70 % en el curso de 6 meses. En comparación, la monoterapia con lisinopril (hasta

40 mg/día) redujo la proteinuria en un 50 % mientras que candesartan (hasta 32 mg/día) redujo la proteinuria en un 48 %.

En otro estudio, también se demostró que la reducción de la proteinuria fue más pronunciada en el grupo con bloqueo doble. La renoprotección en estos pacientes no estuvo relacionada con el simple control de la presión arterial.

En contraste, Agarwal y col encontraron que la terapia combinada no fue superior a una dosis máxima de IECA (lisinopril 40 mg/día) para disminuir la proteinuria en pacientes con enfermedad renal. Ello plantea la cuestión de en qué medida la terapia combinada es superior a la monoterapia a dosis máxima. Esta última no se ha usado en todos los estudios. Parece lógico recomendar utilizar un solo agente a la dosis máxima para controlar presión arterial y proteinuria. Si la proteinuria permanece por encima de 1 g/día por 24 horas, la sugerencia es agregar un segundo agente para bloquear aun más al SRAA.

Antagonismo del receptor de aldosterona.

El antagonismo del receptor mineralocorticoide con espironolactona, un antagonista de la aldosterona compitiendo con ella, reduce la presión arterial al estimular la pérdida de sodio por la orina y consecuentemente puede disminuir el desarrollo de daño renal. Experimentos con animales sugieren que, además de reducir el daño renal, provocado por la hipertensión, la espironolactona puede también bloquear los efectos profibróticos de la aldosterona.

Los datos preliminares sugieren el potencial de renoprotección logrado con los antagonistas del receptor de aldosterona. Los pacientes con nefropatía diabética, declarada en tratamiento con enalapril, presentan una mayor reducción de su proteinuria si se agrega espironolactona. Datos preliminares habían también sugerido que la eplerenona sola o en combinación con enalapril reduce la albuminuria en pacientes diabéticos de tipo 2 con microalbuminuria a lo largo de 24 semanas de estudio, a pesar de reducciones equivalentes de la presión arterial. Sin embargo, la combinación de eplerenona y enalapril puede provocar mayor hiperkalemia y ya ha habido varios reportes de severa hiperkalemia con riesgo de vida cuando se combinó espironolactona con IECAs. Los pacientes en riesgo de hiperkalemia deberán ser seguidos con cuidado cuando se les prescriban estas medicaciones. Esta importante área de potencial renoprotección se encuentra en plena investigación.

CONCLUSIONES

- Los datos experimentales confirman que el SRAA contribuye a la disfunción renal.
- Las consecuencias hemodinámicas, los efectos profibróticos directos de la angiotensina II y de la aldosterona y la proteinuria inducen cambios de mala adaptación a nivel del riñón.
- Las terapias dirigidas a modificar diversos componentes del SRAA reducen el daño provocado en el órgano renal.
- Aunque existen diferencias en sus mecanismos de acción, tanto los IECAs como los ARA II parecen tener una potencia relativamente similar en su capacidad de proveer renoprotección.
- La contribución del control de la presión arterial en el efecto positivo de estas drogas es importante: resulta difícil distinguir entre los efectos beneficiosos directos y los que dependen de la presión arterial en estos medicamentos.
- Estos inhibidores del SRAA han de ser utilizados para lograr buenos objetivos de control de la presión arterial, reducir la proteinuria y evitar daño al riñón.
- La terapia combinada parece proveer mayor protección renal, pero se requieren nuevos estudios para determinar si el bloqueo doble del SRAA resulta mejor que la máxima terapia (en dosis) de inhibición con un IECA.
- La monoterapia con máxima dosis parece ser lo prudente hasta obtener resultados definitivos.
- La adición de un antagonista del receptor de aldosterona parece proveer aún una mayor protección renal si se le puede emplear con seguridad, pero es necesario obtener mayor evidencia al respecto.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Skeggs LT, Dorer FE, Kahn JR et al. The biochemistry of the renin-angiotensin system and its role in hypertension. *Am J Med* 1976; 60: 437-48.
2. Erdos E.G. Angiotensin 1 Converting enzyme and the changes in our concepts through the years. *Hypertension* 1990; 16: 363-70.
3. Mitchell KD, Navar LG. The renin-angiotensin-aldosterone system in volume control. In: Paylis PH, editors *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* London, United Kingdom; Bailliere Tindall; 1989 p. 393-430.
4. Johnston CI. Renin angiotensin system dual tissue and hormonal system for cardiovascular control, *J Hypertens Suppl* 1992; 10 (Suppl): S13-26.
5. Navar LG, Lewis L, Hymel A et al. Tubular fluid concentrations and kidney contents of angiotensin I and II in anesthetized rat, *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1153-8.
6. Navar LG, Harrison-Bernard LM, Imig JD et al. Intrarenal angiotensin II generation and renal effects of AT1 receptor blockade. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (suppl): 5266-72.
7. Laragh JH, Angers M, Kelly WG et al. Hypotensive agents and pressor substances: the effect of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II and others on the secretory rate of aldosterone in man. *JAMA* 1960; 164: 234-40.
8. Garty H. Regulation of sodium permeability by aldosterone, *Semin Nephrol* 1992; 12: 24-9.
9. Dzau VJ. Cell biology and genetics of angiotensin in cardiovascular disease. *J Hypertens* 1994; 12 (suppl 4): S3-10.
10. Muller DN, Luft FC. The renin-angiotensin system in the vessel wall. *Basic Res Cardiol* 1998; 93 (suppl 2): 7-14.
11. Dzau VJ, Re R. Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine a paradigm shift? *Circulation* 1994; 89: 493-8.
12. Weir MR, Dzau VJ. The renin-angiotensin-aldosterone system a specific target for hypertension management. *Am J Hypertens* 1999; 12 (suppl): 2055-135.
13. Rosenberg ME, Smith LJ, Correa-Rotter R et al. The paradox of the renin-angiotensin system in chronic renal disease. *Kidney Int* 1994; 45: 403-10.
14. Hollenberg NK. Pharmacologic interruption of the renin-angiotensin system and the kidney differential responses to angiotensin-converting enzyme and renin inhibition. *J Am Soc Nephrol* 1999; 19 (Suppl): S239-42.
15. Wood AJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996, 334: 1649-1654.
16. Unger T, Culman J, Gohlke P. Angiotensin II receptor blockade and end-organ protection : pharmacological rationale and evidence. *J Hypertens* 1998; 16 (Suppl): S3-9.

17. Duncan JA, Scholey JW, Miller JA. Angiotensin II type 1-receptor gene polymorphisms in humans physiology and pathophysiology of the genotypes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 10: 111-9.
18. Siragy HM, Carey RM. Angiotensin type 2 receptors: potential importance in the regulation of blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 10: 99-103.
19. Tsunami Y, Matsubara H, Masaki H et al. Angiotensin II type 2 receptor over expression activates the vascular kinin system and causes vasodilatation. *J Clin Invest* 2002; 104: 925-35.
20. Arima S, Ito S. Angiotensin II type 2 receptors in the kidney: evidence for endothelial-cell-mediated renal vasodilatation. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 15: 448-54.
21. Obst M, Gross V, Janke J et al. Pressure natriuresis in AT2 receptor-deficient mice with L-Name hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 303-10.
22. Liv FY, Cogan MG. Angiotensin II stimulates early proximal bicarbonate absorption in the rat by decreasing cyclic adenosine monophosphate. *J Clin Invest* 1989; 84: 83-91.
23. Garvin JL. Angiotensin stimulates bicarbonate transport and Na⁺/K⁺ ATPase in rat proximal straight tubules. *J Am Soc Nephrol* 2001; 1: 1146-52.
24. Wang T, Giebisch G. Effects of Angiotensin II on electrolyte transport in the early and late distal tubule in rat kidney. *Am J Physiol* 1998; 271: F143-9.
25. Peti-Peterdi J, Warnock DG, Bell D.P. Angiotensin II directly stimulates ENaC activity in the cortical collecting duct via AT1 receptors. *J Am Soc Nephrol* 2004; 13: 131-6.
26. Wolf G. Angiotensin II as a mediator of tubulointerstitial injury. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 15: 61-3.
27. Luft FC. Proinflammatory effects of Angiotensin II and endothelin targets for progression of cardiovascular and renal diseases. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 59-66.
28. Tsuzuki S, Matoba T, Eguchi S et al. Angiotensin II type 2 receptor inhibits cell proliferation and activates tyrosine phosphatase. *Hypertension* 1999; 28: 916-9.
29. Juknevičius-β expression. *J Am Soc Nephrol* 2004; 11: 622A.
30. Hostetter TH, Rosemberg ME, Ibrahim HN et al. Aldosterone in renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 10: 105-10.