

ARTÍCULO ESPECIAL

Gac Med Bilbao. 2023;120(4):193-199



Renoprotección más allá del bloqueo renina angiotensina aldosterona

Méndez-Durán Antonio^a

a) Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección de Prestaciones Médicas. Coordinador de Programas Médicos de la Unidad de Planeación e Innovación en Salud. Ciudad de México, México.

Recibido el 12 de julio de 2023; aceptado el 6 de septiembre de 2023

Resumen:

El tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) constituye un desafío, esta enfermedad afecta prácticamente todos los tejidos, cada uno con manifestaciones propias, lo cual hace complejo el tratamiento y contribuye a la polifarmacia en presencia de comorbilidad, la cual es muy frecuente, ofrece adicionalmente la posibilidad de nefrotoxicidad e interacciones medicamentosas. A través de los años, gracias al mejor conocimiento de la ERC y al desarrollo de nuevas moléculas, las estrategias farmacológicas inciden en mecanismos fisiopatológicos conocidos recientemente, lo que ha resultado en grandes bondades para el riñón. La angiotensina por muchos años fue considerada el péptido responsable de fibrosis tisular, vascular y glomerular, sin embargo, la renoprotección va más allá de su bloqueo; actualmente nuevas moléculas dirigidas al control glucémico han demostrado efectos benéficos sobre la tasa de filtrado glomerular, la albuminuria y reducir la mortalidad de causas cardiovascular y renal.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

Errenina-angiotensinaren aldosterona blokeoaren harago babesa

Giltzurruneko Gaixotasun Kronikoaren (GKG) tratamendua erronka bat da; gaixotasun honek ia ehun guztiei eragiten die, bakoitza bere agerpenekin, eta horrek tratamendua konplexu bihurtzen du eta polifarmazian laguntzen du komorbiditatearen aurrean, oso ohikoa dena. nefrotoxikotasuna eta droga elkarrekintzak izateko aukera. Urteen poderioz, CKD hobeto ezagutu eta molekula berrien garapenari esker, estrategia farmakologikoen duela gutxi ezagutzen diren mekanismo fisiopatologikak eragiten dituzte, eta horrek onura handiak izan ditu giltzurrunarentzat. Angiotensina urte askotan fibrosiaren, baskularren eta glomerular fibrosiaren erantzule den peptidotzat hartu zen, baina renoproteccion blokeoa baino

PALABRAS CLAVE

Prevención renal.
Hipertensión arterial.
Diabetes mellitus.
Angiotensina.

GILTZA-HITZAK

Giltzurrunen prebentzioa.
Hipertentsio arteriala.
Diabetes mellitus.
Angiotensina.

haratago doa; Gaur egun, kontrol gluzemikora zuzendutako molekula berriek fil-trazio glomerular tasan, albuminuria eta kausa kardiobaskular eta giltzurrunen-gatiko hilkortasuna murrizten duten ondorio onuragarriak erakutsi dituzte.
© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

KEYWORDS

Renal prevention.
Arteria hypertension.
Diabetes mellitus.
Angiotensin

Nephroprotection beyond renin angiotensin aldosterone blockade

The treatment of Chronic Kidney Disease (CKD) is a challenge, this disease affects practically all tissues, each one with its own manifestations, which makes treatment complex and contributes to polypharmacy in the presence of comorbidity, which is very frequent, additionally offers the possibility of nephrotoxicity and drug interactions. Over the years, thanks to the better knowledge of CKD and the development of new molecules, pharmacological strategies affect recently known pathophysiological mechanisms, which have resulted in great benefits for the kidney. Angiotensin for many years was considered the peptide responsible for tissue, vascular and glomerular fibrosis, however renoprotection goes beyond your block; currently, new molecules aimed at glycemic control have shown beneficial effects on the glomerular filtration rate, albuminuria, and reduce mortality from cardiovascular and renal causes.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Antecedentes

Los desenlaces negativos que genera la Enfermedad Renal Crónica (ERC) y su alta mortalidad global, han conducido a buscar alternativas de tratamiento que contribuyan a retardar la progresión del curso natural e inclusive a revertir el daño renal. Desde sus orígenes hacia 1850, el descubrimiento de la angiotensina (Ang) y el descrito Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) fundamentado en modelos experimentales realizados por Richard Bright y Robert Tigerstedt, explicaron los efectos deletéreos de este péptido sobre los vasos sanguíneos, sentaron las bases para explicar la vasoconstricción y la génesis de la hipertensión arterial, así como posibles consecuencias en otros tejidos; en el riñón, la ausencia de vascularidad sustituida por tejido inflamatorio y de la colágena fue descrito como “*riñón terminal de Richard Brighth*”. Este péptido vasomotor fue centro de atención por muchas décadas y hacia el año 2000 se retomaron los efectos subclínicos y clínicos mediados por la Ang II en un modelo llamado continuo cardíaco, que años después fue renombrado por Dzew y Braunwald continuo cardio-renal, debido a que los mismos factores de inicio de la enfermedad cardiovascular eran los responsables de iniciar la lesión a la membrana basal glomerular^{1,2}.

El conocimiento del SRAA no se limitó a identificar los péptidos involucrados y las cadenas enzimáticas que lo activaban, mediadas por la enzima conversora de angiotensina, en 2007 se consiguió bloquear el receptor de renina y con ello se desarrolló el primer bloqueador llamado aliskirén. Más recientemente se identificaron nuevos integrantes de la familia Ang, denominados Ang I, II, III, IV, V, VI y VII, con funciones específicas renales y extrarrenales localizados de manera intracelular en cada órgano e inclusive cada te-

jido, lo cual ha permitido un mejor entendimiento de la fisiopatología e incidir con nuevas moléculas antihipertensivas que bloquean a diversas Ang logrando un control sostenido y eficiente de la hipertensión arterial, inclusive en la generación de antígenos neutralizadores de Ang, hecho que ha sentado las bases para el desarrollo de la vacuna contra la hipertensión arterial, con resultados favorables. La Ang II contribuye en 60 a 70% de la actividad antihipertensiva^{3,4}.

El mundo contemporáneo

En la terapéutica, cada descubrimiento ha causado revuelo al proponer alternativas novedosas que bloquean al SRAA, en la India se comercializó el primer bloqueador de receptores de angiotensina de vida larga, tasosartán, que permitió el suministro semanal⁵. Todos los implementos suponían beneficios renales, sin embargo, el mayor bloqueo de dicho sistema no resultó en beneficio, sino en mayor riesgo; los estudios encontraron que al sumar dos fármacos con mecanismo de acción similar, también ocasionaba hiperkalemia, mayor frecuencia de falla renal aguda, síndrome de muerte súbita e incremento de desenlaces cardiovasculares y cerebrales⁶. El estudio ONTARGET comparó el beneficio de reducir el riesgo cardiovascular y muerte cardiovascular por desenlaces cerebrovasculares basados en monoterapia con telmisartán o combinado con ramipril, encontrando que en monoterapia las dos moléculas resultaron en efectos similares sin encontrar diferencia significativa y la terapia dual no mostró superioridad en el efecto antihipertensivo ni en disminución del riesgo cardiovascular, sin embargo los desenlaces negativos fueron mayores en la terapia dual. El estudio VALIANT que comparó valsartán y captopril en desenlaces cardíacos en 5 años de segui-

miento, tanto en monoterapia como en terapia combinada, de manera similar al ONTARGET, replicaron los hallazgos y solidificaron el concepto presupuesto y equívoco de obtener mayor beneficio cardiocerebral y renal ante un mayor bloqueo de la Ang⁷.

Por su parte, el estudio ALTITUDE, a diferencia de otros estudios que han sido detenidos por mostrar solidez en los beneficios renales y cardiovasculares, este fue cancelado por demostrar falta de eficacia e incremento del riesgo de muerte. Después de una mediana de seguimiento de 32,9 meses, el criterio principal de valoración se había producido en 783 pacientes (18,3%) asignados a aliskirén en comparación con 732 (17,1%) asignados a placebo (RR 1,08; IC 95%, 0,98 a 1,20; p=0,12). Los efectos sobre puntos finales renales secundarios fueron similares y la reducción promedio de la proporción albúmina:creatinina (UACR) en orina fue mayor (diferencia entre grupos, 14 puntos porcentuales; IC 95, 11 a 17). La proporción de pacientes con hiperpotasemia (≥ 6 mEq/L) fue significativamente mayor en el grupo de aliskirén (11,2% vs 7,2%)⁸.

Inhibidores de renina en desarrollo: BW- CGP 38-560175, YM 21085, ES 8891, RO 42-5892 (Remikirén), A-64662 (Enalkirén), FK-906, A-72517 (Zankirén), A-74273.

A partir de 2005, se publica una serie de estudios con moléculas antihipertensivas que combinan mecanismos de acción distintos basados en un bloqueador de IECA o Ang más un calcioantagonista, demostraron reducción del riesgo cardiovascular sin afectar la función renal; consolidando este principio en la terapéutica: *"no combinar dos fármacos con el mismo mecanismo de acción basado en el bloqueo del SRAA"*^{9, 10}.

Momento actual

La renoprotección farmacológica continuaba limitada a un mecanismo de acción basado en disminuir la presión intraglomerular y la presión arterial glomerular con la consecuente antialbuminuria. Con el advenimiento de la microscopía electrónica se encontraron segmentos tubulares renales con funciones superespecializadas, en la primera porción del túbulo contorneado proximal se identificó el co-transportador de sodio y glucosa que contribuye a la absorción del 90% de la glucosa filtrada, de manera que su bloqueo resultó en glucosuria inducida y natriuria, clínicamente generando beneficios metabólicos y cardiovasculares. Rápidamente se incorporaron nuevas moléculas anti-diabéticas facilitadoras de la eliminación de glucosa a través de la orina y en 2012 se comercializan las primeras glifozinas (Canaglifozina y Dapaglifozina), que más allá del beneficio antihiperlipémico, mostraron adicionalmente reducción de desenlaces duros cardiocerebrales y renales atribuibles. Actualmente, cuentan con indicaciones extendidas a población con y sin diabetes, así como en el tratamiento adyuvante de algunas glomerulopatías de evolución crónica. La adición de un bloqueador del SRAA a la terapia antihiperlipémica convencional ofrece en términos de reducción de

albuminuria mayor protección renal; sin embargo, la adición de un iSGLT2 reduce la progresión, incide en la reversión del daño y recuperación leve y sostenida de la tasa de filtrado glomerular a corto y mediano plazo.

El estudio DAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease) incluyó 4.304 participantes de manera aleatoria, con una Tasa de Filtrado Glomerular estimada (TFGe) de 25 a 75 ml/min/1,73 m² de superficie corporal y un cociente UACR (g/mg) de 200 a 5.000, para recibir dapagliflozina 10 mg/día o placebo. El desenlace primario fue un compuesto sostenido de disminución del filtrado glomerular al menos 50%, enfermedad renal terminal o muerte por enfermedad renal, o causas cardiovasculares. Debido a la eficacia encontrada, el comité independiente de monitoreo de datos recomendó detener el ensayo, durante el seguimiento de 2,4 años, se produjo un evento de resultado primario en 197 de 2.152 participantes (9,2 %) del grupo de dapagliflozina y 312 de 2.152 participantes (14,5 %) del grupo placebo (RR: 61; IC 95%: 0,51 a 0,72; p<0,001; número necesario a tratar para prevenir un evento primario 19 (IC 95%, 15 a 27). El cociente de riesgos instantáneos para la combinación de la disminución de tasa de filtración glomerular, enfermedad renal terminal o muerte por causas renales fue de 0,56 (IC del 95 %, 0,45 a 0,68; p<0,001), y el índice de riesgo para el compuesto de muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por problemas cardíacos el fracaso fue 0,71 (IC del 95 %, 0,55 a 0,92; p=0,009). La muerte ocurrió en 101 participantes (4,7%) del grupo dapagliflozina y 146 (6,8%) del grupo placebo (RR: 0,69; IC del 95%, 0,53 a 0,88; p=0,004). Los efectos de dapagliflozina fueron similares en participantes con diabetes tipo 2 y sin diabetes¹¹.

El estudio EMPAKIDNEY (Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin) asignó aleatoriamente 6,609 participantes con TFGe ≥ 20 a < 45 ml/minuto/1,73 m²; o ≥ 45 a < 90 ml/minuto/1,73 m² con un UACR ≥ 200 mg/g y empagliflozina 10 mg/día vs placebo. El resultado primario fue un compuesto de progresión de enfermedad renal (enfermedad renal en etapa terminal, TFGe sostenida < 10 ml/minuto/1,73 m², disminución sostenida de TFGe ≥ 40 % o muerte renal) o muerte por causas cardiovasculares. Durante una mediana de 2 años de seguimiento se produjo un evento de resultado primario en 432 de 3.304 pacientes (13,1%) en el grupo empagliflozina y en 558 de 3.305 pacientes (16,9%) en el grupo placebo (RR 0,72; IC del 95%: 0,64 a 0,82; p<0,001). Los resultados fueron uniformes en personas con o sin diabetes y todo rango de TFGe estudiado; y menor hospitalización por cualquier causa en el grupo empagliflozina (RR 0,86; IC: 0,78 a 0,95, p=0,003) sin diferencia estadística¹².

El estudio CREDENCE fue un ensayo aleatorizado, doble ciego que asignó pacientes con DM2 y ERC albuminúrica para recibir canagliflozina 100 mg diarios o placebo. Todos los pacientes tenían TFGe de 30 a < 90 ml/min/1,73 m² de superficie corporal, relación UACR

>300 a 5.000 mg/g, y estaban tratados con bloqueo del SRAA. El resultado primario fue un compuesto de enfermedad renal en etapa terminal (diálisis, trasplante o una TFGe sostenida de <15 ml por minuto por 1,73 m²), una duplicación del nivel de creatinina sérica o muerte por causas renales o cardiovasculares. El ensayo se detuvo temprano después de un análisis intermedio planificado por recomendación del comité de monitoreo de datos y seguridad. En ese momento 4.401 pacientes habían sido aleatorizados, con una mediana de seguimiento de 2,62 años. El riesgo relativo del resultado primario fue 30% más bajo en el grupo canagliflozina que en el grupo placebo, con tasas de eventos de 43,2 y 61,2 por 1,000 años-paciente, respectivamente (RR 0,70; IC 95%, 0,59 a 0,82; p=0,00001). El riesgo relativo del compuesto renal específico de enfermedad renal en etapa terminal, una duplicación del nivel de creatinina o muerte por causas renales fue un 34% más bajo (RR 0,66; IC del 95%, 0,53 a 0,81; p<0,001) y el RR de ERC etapa terminal fue menor en 32% (RR 0,68; IC 95%: 0,54 a 0,86; p=0,002). El grupo de canagliflozina también tuvo un menor riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (RR 0,80; IC 95%, 0,67 a 0,95; p=0,01) y hospitalización por insuficiencia cardíaca (RR 0,61; IC 95%, 0,47 a 0,80; p<0,001). No hubo diferencia significativa en tasas de amputación o fractura¹³.

El estudio VERTIS CV (eValuation of Ertugliflozin Efficacy and Safety CardioVascular Outcomes Trial) incluyó 8.246 pacientes con DM2 y enfermedad aterosclerótica establecida para recibir ertugliflozin 5 mg o 15 mg o placebo, adicional al tratamiento existente, en un período de 3,5 años. El resultado renal compuesto fue determinado por el tiempo hasta el primer evento de duplicación de creatinina sérica desde el inicio, diálisis/trasplante renal o muerte renal. El resultado compuesto exploratorio pre especificado reemplazó la duplicación de la creatinina sérica con una disminución sostenida del 40% desde el inicio en la TFGe. También evaluó el impacto del tratamiento en la UACR y TFGe a lo largo del tiempo. El resultado compuesto exploratorio de riñón fue la reducción sostenida del 40% desde el inicio en la TFGe, diálisis/trasplante renal o muerte renal, se produjo con una tasa de eventos más baja (eventos por 1.000 años-persona) en el grupo de ertugliflozina que en grupo placebo (6,0 vs 9,0; HR 0,66, IC 95% 0,50 a 0,88). A los 60 meses, en el grupo ertugliflozina, los cambios corregidos con placebo desde el inicio (IC 95%, para UACR y TFGe fueron -16,2% (-23,9, -7,6) y 2,6 ml/min/1,73 m² (1,5 y 3,6, respectivamente). Ertugliflozina se asoció con una disminución constante de la UACR y reducción de disminución de la TFGe en los subgrupos, con un efecto mayor observado en los subgrupos de alto y muy alto riesgo de macroalbuminuria¹⁴.

De manera general, estas moléculas ofrecen un panorama favorable que está transformando el rumbo natural de la ERC al disminuir la progresión natural de la enfermedad a etapas finales y reducir la mortalidad. Po-

dríamos afirmar que sus mecanismos de acción suman beneficios de manera adicional a lo generado por el bloqueo del SRAA, confirmando mayor renoprotección, en la terapéutica son complementarias no sustitutos.

En 2021, la Food and Drug Administration aprueba el primer bloqueador selectivo no esteroideo, Finerenona, el cual en estudios a gran escala ha demostrado reducción de la progresión de ERC, así como de la mortalidad de causa cardiovascular y renal, sin incrementar significativamente los valores de potasio sérico^{11,12}. Sus beneficios están dados por el bloqueo del receptor mineralocorticoide que, a diferencia de otras moléculas de su clase (espironolactona y eplerenona), carece de efecto esteroideo, con ello no genera los efectos adversos relacionados; más aún, adiciona los beneficios de dejar sin efecto la acción de la aldosterona, destacando la acción antiinflamatoria y reducción de fibrosis glomerular. El análisis de datos agrupados pre especificados por el estudio FIDELITY de FIDELIO-DKD (Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease) y FIGARO-DKD (Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease) excluyó pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida. De 13.026 pacientes con 64,8 años de edad promedio, TFGe promedio 57,6 ml/min/1,73m², 99,8% tomaba inhibidores del SRAA, finerenona redujo la incidencia de mortalidad cardiovascular y por todas las causas frente a placebo (8,5% vs 9,4% y 4,9% vs 5,6%, respectivamente), también demostró reducciones significativas durante el tratamiento (HR 0,82; IC 95% 0,70-0,96; p=0,014 y HR 0,82; IC del 95%, 0,67-0,99; p=0,040, respectivamente). Adicionalmente, se encontró una reducción de la incidencia de muerte súbita frente a placebo (1,3%, tasa de incidencia 0,44/100 años-paciente vs 1,8%. 0,58/100 años-paciente, respectivamente; p=0,046). La probabilidad de eventos a los 4 años fue consistente independientemente de la relación basal de albúmina a creatinina en orina y más pronunciada en pacientes con TFGe mayor. En FIDELITY (Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney Disease), redujo significativamente el riesgo de mortalidad cardiovascular y por todas las causas en comparación con el placebo en pacientes con DM2 en un amplio espectro de estadios de la ERC, así como de muerte cardíaca súbita en población por intención de tratar. Este fármaco ha sido aprobado recientemente con indicación para retrasar la progresión de la enfermedad renal y reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no letal, accidente cerebrovascular no letal) y hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con ERC y DM². Debido a su naturaleza no esteroidea, no incide en efectos colaterales como ginecomastia o trastornos sexuales y no afecta los valores de presión arterial. Esta molécula no compite con otras clases terapéuticas como los iSGLT-2 o arGLP-1, debido a su mecanismo de acción distinto

su implementación suma y completa el beneficio de una gran cascada fisiopatológica generadora de daño renal^{15, 16, 17}.

La búsqueda del conocimiento es un hecho perenne que continua con el desarrollo de nuevos fármacos que inciden en diferentes rutas fisiopatológicas del daño renal mediado por glucotoxicidad, a nivel enzimático, peptídico y metabólico; y que están dirigidas al control de diabetes. Los análogos del péptido GLP-1 (liraglutide y semaglutide) muestran sólida evidencia en reducir el peso corporal, disminuir la inflamación sistémica y reducir la excreción de albuminuria en presencia de diabetes y daño renal sin diabetes¹⁸. Más recientemente un estudio que incluyó 1.961 adultos con un índice de masa corporal >30 o ≥27 en personas con ≥1 afección coexistente relacionada con el peso, sin diabetes, que fueron asignados al azar, en una proporción de 2:1, en 68 semanas de tratamiento con semaglutida 2,4 mg/semana subcutánea o placebo, más intervención en el estilo de vida, exploró los puntos finales primarios: cambio porcentual en peso y reducción de peso de al menos un 5%. Encontró reducción de peso en 14,9 % en el grupo de semaglutida

en comparación con -2,4% con placebo (IC 95%, -13,4 a -11,5; p<0,001). Al término del seguimiento, más participantes del grupo semaglutida que del grupo placebo lograron reducciones de peso del 5, 10 y 15% (p<0,001 para las tres comparaciones de probabilidades). Siendo la obesidad un factor de riesgo para el desarrollo de ERC, esta molécula viene a sumar sus beneficios al arsenal ya existente¹⁹. El desenlace renal encontrado con semaglutida en un estudio multicéntrico de mundo real con seguimiento de 12 meses además de encontrar mejoría de los parámetros glucémicos y reducción de peso, disminuyó 51% la UACR en sujetos con macroalbuminuria (<300 mg) y de manera significativa las cifras de presión arterial sistólica y diastólica²⁰.

Nuevas expectativas

El desafío a la ciencia aporta cada día nuevas herramientas terapéuticas que el clínico deberá analizar minuciosamente para ofrecer de entre todos ellos, la mejor opción en cada paciente, que, en nuestro caso, contribuyan con el objetivo de mejorar la función renal y evitar llegar al daño terminal del riñón. Tabla I.

Tabla I
Manejo renoprotector farmacológico integral

Clase terapéutica	Efectos demostrados
IECA / BRA	<ul style="list-style-type: none"> · Disminución del riesgo cardiovascular · Disminución de mortalidad · Efectivo en insuficiencia cardiaca
iSGLT-2	<ul style="list-style-type: none"> · Natriuresis: disminución de volumen plasmático y reducción suave de la presión arterial, mejoría de la falla cardíaca. · Glucosuria: menor glucotoxicidad, mejor control glicémico. · Antialbuminuria · Disminución de inflamación sistémica · Disminución de la mortalidad de origen cardiovascular y renal
ArGLP-1	<ul style="list-style-type: none"> · Reducción de peso corporal · Disminución de la excreción de albuminuria · Disminución de la mortalidad de causa cardiovascular · Disminución de inflamación sistémica
ASRM	<ul style="list-style-type: none"> · Reducción de mortalidad de causa cardiovascular y renal · Reducción de fibrosis renal

iSGLT-2: Inhibidor del co-transportador de Sodio-Glucosa tipo 2.

ASRM: Antagonista Selectivo del Receptor Mineralocorticoideo.

IECA/BRA: Inhibidor de Enzima Conversora de Angiotensina/ Bloqueador de Receptores de Angiotensina.

ArGLP-1: Análogo del receptor del Péptido Liberador de Glucagon tipo 1.

Actualmente se estudian moléculas inhibidoras de vasopectidasas y de endotelinas, las diferentes líneas de investigación, por demás, avanzadas resultan prometedoras en el control hipertensivo, disminución de la aterosclerosis, síndrome metabólico y en mejora de la función renal. Inhibidores de vasopectidasas en estudio: Sampratilat, MDL 100,240, Gemopatrilat, Fasidotril, Mixanpril, 13752A 24-26.

Inhibidores de endotelina en estudio: Endotelina A: BQ-123, BQ-610, FR-139317, IPI-725, A-127722.5, LU-135252 (Darusentán), PD155080, PD156707, BMS-182874, TBC11251 (sitaxentán). Endotelina B: BQ-788, RES-701-1, RO-468443. Endotelina A y B: TAK-044, Bosentán, PD145065, L-744,453, L-751-281, L-754,142, SB209670, SB217242 (Enrasentán)^{21, 22, 23, 24}. Tabla II.

Tabla II
Funciones de la endotelina a nivel renal

Efectos de la Endotelina		
Sustrato	Efectos	Desenlaces
Todas las células	· Agregación leucocitaria	Procoagulación
	· Atracción monocitaria	Activación tumoral
	· Resistencia periférica a la insulina	Diabetes
	· Generación de especies reactivas de oxígeno	
Vasos sanguíneos	· Vasoconstricción	Aterosclerosis
	· Procoagulación	Hipertensión arterial
	· Activación plaquetaria	Daño renal
	· Disfunción endotelial	
Podocitos	· Fusión pedicelar	
	· Albuminuria	Daño renal
	· Daño por remodelación	
Túbulos renales	· Disfunción de nefrinas	
	· Fibrosis tubular e intersticial	Daño renal
Mesangio	· Hipertrofia celular	
	· Glomeruloesclerosis	Daño renal
	· Depósitos en la matriz extracelular	

El tratamiento del ERC no solo se centra al control hipertensivo, glucémico o metabólico, mantener un estado nutricional adecuado, control de la anemia, atender el trastorno óseo mineral y brindar apoyo psicoemocional, son pilares fundamentales en el manejo integral que inciden en mejoraría de la calidad de vida y la supervivencia. No hay duda que el advenimiento de nuevas moléculas renoprotectoras complementan el bloqueo fisiopatológico de la enfermedad renal disponible en al momento actual, ofrecen la posibilidad de modificar positivamente el curso de la enfermedad renal e ir más allá del control farmacológico a través del bloqueo de la angiotensina.

Bibliografía

1. Cherne N, Young P. Historia del sistema renina angiotensina: grandes hombres, un gran descubrimiento. *Rev Med Chile*. 2014;142:1210-1216.
2. Mancia CG, Kreutz CR, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 2023. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. Online ahead of print.
3. Morales-Olivas FJ, Estañ-Yago L. Conceptos nuevos sobre el sistema renina angiotensina. *Hipertens riesgo vasc*. 2010;27(5):211-217.
4. Ferrario CM, Groban L, Wang H, Sun X, VonCannon JL, Wright KN, et al. The renin-angiotensin system biomolecular cascade: a 2022 update of newer in-

- sights and concepts. *Kidney International Supplements*. 2020;12 (1):36-47.
5. Elokda H, Friedrichs GS, Chai SY, Harrison BL, Primeau J, Chlenov M, et al. Novel human metabolites of the angiotensin-II antagonist tasosartan and their pharmacological effects. *Bioorg Med Chem Lett*. 2002;12(15):1967-71.
 6. Yusuf S, Phil D, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *Engl J Med*. 2008;358(15):1547-1559.
 7. Pfeffer MA, McMurray J, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. For the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1893-1906.
 8. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, Zeeuw D, Haffner SM, Salomon SD, et al. For the ALTITUDE Investigators. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2204-2213.
 9. Messerli FH. The sudden demise of dual renin-angiotensin system blockade or the soft science of the surrogate end point. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(6):468-70.
 10. Ravandi A, Teo KK. Blocking the renin-angiotensin system: dual- versus mono-therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7(6):667-74.
 11. Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. For the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436-1446.
 12. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117-127.
 13. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJ, Charytan DM, et al. For the CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380 (24):2295-2306.
 14. Dagogo-Jack S, McGuire DK, Pratley R, Shih WJ, Frederich R, Maldonado M, et al. On behalf of the VERTIS CV Investigators. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. *Diabetología*. 2021;64:1256-1267.
 15. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. For the FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219-2229.
 16. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(6):474-484.
 17. DeFronzo RA, Bakris GL. Modifying chronic kidney disease progression with the mineralocorticoid receptor antagonist finerenone in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(7):1197-1205.
 18. Heerspink HJ, Apperloo E, Davies M, Dicker D, Kandler K, Rosenstock J, et al. Effects of Semaglutide on Albuminuria and Kidney Function in People With Overweight or Obesity With or Without Type 2 Diabetes: Exploratory Analysis From the STEP 1, 2, and 3 Trials. *Diabetes Care*. 2023;46(4):801-810.
 19. Wilding JP, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. For the STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989-1002.
 20. Avilés Bueno B, Soler MJ, Perez-Belmonte L, Jimenez Millan A, Rivas Ruiz F, Garcia de Lucas MD. Semaglutide in type 2 diabetes with chronic kidney disease at high risk progression-real-world clinical practice. *Clin Kidney J*. 2022;11;15(8):1593-1600.
 21. Garcia Sanchez JJ, Thompson J, Scott DA, Evans R, Rao N, Sorstadius E, et al. Treatments for Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review of Randomized Controlled Trials. *Adv Ther*. 2022;39:193-220.
 22. Kohan DE. Endothelin, hypertension and chronic kidney disease: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19(2):134-9.
 23. Vollmer Barbosa C, Lang H, Melk A, Schmidt BMW. Renal events in patients receiving neprilysin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(12):2418-2428.
 24. Panchal J, Panchal A, Jain S, Jain PK, Dwivedi J, Sharma S. Comprehensive Update on Synthetic Aspects of Bosentan Derivatives. *Mini Rev Med Chem*. 2022. doi: 10.2174/1389557522666220510113702.