



Revista Médica de Trujillo

Publicación oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo - Perú

Artículo Original

Efecto de los medicamentos antihipertensivos bloqueantes del sistema renina angiotensina aldosterona sobre los niveles plasmáticos de potasio.

Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone Blocker Antihypertensive Drugs on the serum potassium levels.

Carlos Fernando Arancibia Arroyo¹

1. Doctor en Medicina. Dpto. Ciencias Básicas Médicas. Facultad de Medicina, UNT

Correspondencia.

fernandoarancibia4@yahoo.es

RESUMEN

Introducción: Los inhibidores de la enzima de conversión (IECA), así como los bloqueantes de los receptores de angiotensina II (BRAT II) producen una elevación de los niveles plasmáticos de potasio

Objetivo: análisis comparativo de los niveles plasmáticos de K en pacientes medicados con distintos grupos de antihipertensivos.

Método: Fueron estudiados 73 pacientes de consulta externa Hospital de Especialidades Básicas La Noria, año 2011, con edades similares, en 3 grupos. Se contrastaron las concentraciones de potasio en plasma, entre estos los grupos de estudio (IECA y BRAT II) y entre estos con un tercer grupo de hipertensos medicados con Beta bloqueantes o bloqueantes cálcicos.

Resultados: Hubo diferencia estadística significativa en el K plasmático del grupo medicado con IECA y los medicados con Beta bloqueantes y bloqueantes cálcicos ($p = 0,01$), en el grupo medicado con BRAT II y el grupo medicado con Beta bloqueantes o bloqueantes cálcicos ($p = 0,01$). No hubo diferencia estadística significativa en el K plasmático entre el grupo medicado con IECA y el medicado con BRAT II ($p = 0,08$). En ningún caso se presentó hiperkalemia. Los inhibidores de la actividad del SRAA elevan el K plasmático, pero pueden considerarse seguros y se debe estar atento a la presencia de causas concurrentes, en un mismo paciente, que pueden contribuir a producir hiperkalemia, con los consiguientes riesgos de cardiotoxicidad

Conclusión: Los IECA y BRATII elevan más el potasio sérico que los betabloqueantes y cálcicos

Palabras clave: sistema renina angiotensina aldosterona, inhibidores de la enzima de conversión, bloqueantes de los receptores de angiotensina II, potasio.

ABSTRACT: Background: Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin II receptor blockers (A II RB) produce a rise in plasmatic potassium (K) levels, because of the blockade, at different levels, in the activity of aldosterone hormone, which in physiological conditions, retains sodium and releases K.

Objective: Comparative analysis of the plasmatic K levels in patients treated with different groups of antihypertensive drugs.

Methods: 73 out patients from Hospital de Especialidades Básicas - La Noria - 2011, with similar ages, divided in 3 groups, were studied. To demonstrate the effect on plasmatic K, concentration of this ion in plasma was contrasted, between these two study groups (ACEI and ARB II) and between these two with a third group, constituted by patients treated with Beta blockers or calcium blockers.

Results: Significant statistic difference, in plasmatic K of the group treated with ACEI and the one treated with Beta blockers or calcium blockers was demostrated ($p= 0, 01$); also between the group treated with ARB II and the one with Beta blockers or calcium blockers ($p = 0, 01$). There was no significant statistic difference between the group treated with ACEI and ARB II ($p= 0, 08$). Hiperkalemia was not present in any case. Antihypertensive agents that inhibit the activity of RAAS rise plasmatic K, but they may be considered sure and we must be attentive to the presence of gathering causes, in the same patient, that may contribute to produce hyperkalemia, with the consequent risk of cardiotoxicity.

Conclusion: ACEI y ARB II increase K more than Beta or calcium blockers

Keywords: renine angiotensin aldosterone system, angiotensin converting enzyme inhibitors,

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es la enfermedad cardiovascular más prevalente y el más poderoso contribuyente a la morbilidad y mortalidad cardiovasculares. En los países desarrollados su prevalencia es superior al 25% de su población adulta, la que aumenta con la edad, alcanzando el 30% al 50% en mayores de 65 años.^{1, 2, 3, 4} En el Perú la prevalencia de la HTA es de 27, 3%, según el estudio TORNASOL II.⁽⁵⁾ El tratamiento de la HTA no sólo consiste en la simple reducción de las cifras de presión arterial, sino también en una reducción de las complicaciones cardiovasculares que esta enfermedad lleva implícitas. De acuerdo a sus propiedades farmacológicas, entre los antihipertensivos principales y más utilizados, se dispone de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II, (IECA) como enalapril, lisinopril, quinapril y captopril; los bloqueadores de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina II (BRAT II), como losartán, telmisartán, candesartán, olmesartán, irbesartán y valsartán, entre otros; los diuréticos tiazídicos, de asa, y ahorradores de K; los Beta bloqueantes, como atenolol, propranolol, bisoprolol, metoprolol, carvedilol y nebivolol. Los bloqueantes cálcicos son

vasodilatadores periféricos mediante su acción bloqueadora de los canales de calcio y poseen cierta acción natriurética inicialmente. Nifedipino y amlodipino (dihidropiridínicos), son los más usados; también han demostrado eficacia diltiazem y verapamilo (benzotiazepínicos). Los Beta bloqueantes han demostrado ser útiles en el tratamiento de la HTA, así como en la enfermedad arterial coronaria y actualmente tienen indicaciones para la insuficiencia cardíaca. El bloqueo de los receptores Beta en el sistema nervioso central reduce la descarga simpática y la producción de renina. La disminución del gasto cardíaco también supone una disminución de la presión arterial.^{1, 2, 4} Los IECA y los BRAT II pueden alterar la homeostasis del potasio (K) debido a la interferencia que ocasionan en el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). El K es el catión más abundante del líquido intracelular y juega un papel muy importante en un gran número de funciones celulares. Una concentración intracelular elevada de K y una baja concentración en el líquido extracelular son esenciales en las numerosas propiedades eléctricas de las membranas celulares, tanto en los tejidos excitables (nervios, músculos) como no excitables (epitelio). Un mecanismo regulador controla la redistribución de K entre los diferentes compartimientos del organismo.

Un segundo sistema controla el balance externo de K y mantiene constante el capital de K del organismo entero, ajustando las salidas, fundamentalmente renales, a un valor idéntico a las entradas alimentarias, asegurando su homeostasis.^{6, 7, 8, 9} La mayor parte de K del organismo (98%) está situado en el interior de las células, a una concentración superior a 150 mEq/L, mientras que la concentración extracelular varía entre el 4, 5 y 5, 5 mEq/L. La kalemia oscila normalmente entre 3, 5 y 5, 1 mEq / L, valores usados en la práctica médica. El flujo entrante está asegurado por la actividad de la bomba ATPasa Na K, que permite el transporte de K al interior de la célula contra un gradiente electroquímico desfavorable y la salida de K se efectúa principalmente a través de los canales de las membranas.^{8, 9, 10, 11, 12} La captura de K por las células después de una comida permite mantener normal su concentración extracelular, esperando que su excreción renal, idéntica a los aportes, se produzca y mantenga el balance externo del mismo.^{10, 11, 12} La principal vía de entrada de K, la absorción intestinal, no está sujeta a una regulación específica y la totalidad de K ingerido se absorbe. La excreción es esencialmente renal; excretándose entre el 90 al 95% de K ingerido. Los mecanismos renales, principalmente localizados en el túbulo distal y el túbulo colector (células principales), son fundamentales en la regulación de su balance y en los ajustes a las variaciones de los aportes.^{10, 11, 12} La filtración glomerular y la excreción tubular son las vías de eliminación de K. Entre el 80 y el 90% de K filtrado se reabsorbe en las porciones proximales de la nefrona; la nefrona distal es el lugar de ajuste de su excreción renal.^(8, 11, 13) En la parte ascendente gruesa del asa de Henle se produce una reabsorción del 20%. Los segmentos correspondientes al túbulo colector y canal colector cortical son los principales lugares donde se produce una excreción regular.^{8, 11, 12, 13} La enzima renina es secretada en las células yuxtglomerulares de la arteriola eferente cuando la presión renal de perfusión es baja, actuando sobre el angiotensinógeno, producido en el hígado, para formar el

deca péptido angiotensina I, lo que ocurre en los tejidos en un 80% y el resto en el plasma. Angiotensina I es convertida en el octapéptido angiotensina II por la enzima convertidora de angiotensina (ECA), en los pulmones. Angiotensina II, mediante sus receptores AT 1, estimula la producción y liberación de aldosterona en las células de la zona glomerular de la corteza suprarrenal. La bomba de Na K ATPasa crea un gradiente químico que favorece la excreción de K y la reabsorción de sodio, mediadas por aldosterona.^{8, 13, 14, 15} Los IECA y los BRAT II alteran la excreción renal de K, interfiriendo con el efecto estimulante de angiotensina II sobre la acción de aldosterona. Los IECA impiden la formación de angiotensina II, mientras que los BRAT II impiden la unión con su receptor en la corteza suprarrenal y en los vasos arteriolas. La hiperkalemia puede aparecer como complicación de la terapia con IECA o con BRAT II en pacientes con uno o más de los tres trastornos que afectan la excreción de K: liberación disminuida de sodio en la nefrona distal, deficiencia de aldosterona y funcionamiento anormal del túbulo colector cortical; alteraciones que pueden ser el resultado de los efectos de otros medicamentos, o de enfermedades subyacentes.^{16, 17} El riesgo de hiperkalemia aumenta a medida que disminuye la filtración glomerular a 30 ml/minuto, a partir de la cual, la posibilidad de desarrollarla se incrementa. Así, el manejo de estos medicamentos considera este riesgo.^{17, 18, 19} En pacientes con enfermedades cardiovasculares, se ha observado mayor incidencia de hiperkalemia asociada a factores secundarios como edad avanzada, enfermedad renal, enfermedad hepática y medicación excesiva. Se ha encontrado hiperkalemia y disfunción renal, producto de terapia prolongada con enalapril.^{13, 18, 19, 20, 21} Los riesgos hiperkalémicos asociados a BRAT II no ha sido demostrado fehacientemente. Se recomienda evaluar la función renal y el estado cardiovascular antes de administrar BRAT II y IECA, porque existe la probabilidad de provocar hiperkalemia. Los diuréticos

contribuyen a normalizar la posible hiperkalemia inducida por los antihipertensivos inhibidores del SRAA.^{22, 23, 24} El objetivo de este trabajo fue comparar los niveles de kalemia entre los tres grupos de pacientes hipertensos tratados con IECA, BRAT II y otros antihipertensivos como los bloqueantes cálcicos y los Beta bloqueantes a dosis equivalentes

MATERIAL Y MÉTODO

El diseño del estudio fue no experimental, transversal y descriptivo. La recolección de la información se hizo mediante la ficha anamnésica y la determinación de kalemia.

La población objetivo fueron los pacientes hipertensos mayores de 18 años medicados con uno de los antihipertensivos citados de cada grupo, pacientes de consulta externa Hospital de Especialidades Básicas La Noria año 2011. en la ciudad de Trujillo.

El universo muestral estuvo conformado por personas hipertensas mayores de 18 años de la ciudad de Trujillo, que recibían medicación antihipertensiva IECA, BRAT II y otros medicamentos antihipertensivos. (Beta bloqueantes o bloqueantes cálcicos). El muestreo fue probabilístico, aleatorio simple, con población finita. Para determinar el tamaño de la muestra se aplicó el programa estadístico SPSS V 14. Se empleó un nivel de confianza de 95%. La muestra determinó 73 sujetos de investigación.

El potasio plasmático fue dosado mediante el método colorimétrico turbidimétrico.

Criterios de inclusión

- Pacientes hipertensos medicados con el mismo agente antihipertensivo por un tiempo no menor de 1 mes.
- Pacientes hipertensos de ambos sexos, mayores de 18 años,
- Pacientes hipertensos medicados con antihipertensivos IECA.
- Pacientes hipertensos medicados con antihipertensivos BRAT II

- Pacientes hipertensos medicados con Beta bloqueantes y bloqueantes cálcicos.

Criterios de exclusión

- Pacientes hipertensos con insuficiencia renal.
- Pacientes hipertensos sin una buena adherencia al tratamiento.
- Pacientes hipertensos medicados con corticosteroides, antiinflamatorios y diuréticos.
- Pacientes hipertensos que reciban más de un fármaco antihipertensivo.
- Pacientes hipertensos insuficientes cardíacos.

Tratamiento estadístico

Para el ordenamiento de datos se emplearon tablas de distribución de frecuencias absolutas y rango, valores estadísticos descriptivos centrales (media) y medidas de dispersión (varianza y desviación estándar). Para el análisis estadístico de las diferentes unidades experimentales (muestras) y conocer si existía diferencia significativa, se utilizó la prueba paramétrica T de Student para datos independientes (muestras independientes). Se confeccionó una tabla para ordenar los tres grupos de tratamiento: IECA (24 participantes), BRAT II (25 participantes) y "otros" (bloqueantes cálcicos y Beta bloqueantes) (24 participantes), y poder relacionarlos, hallando los estimadores para cada subgrupo (cantidad, media y desviación estándar). Se trabajaron tres pruebas T, para relacionar dos a dos, las tres muestras, buscando significación estadística, mostrándose en diagramas de cajas. Se asignó un nivel de significación de p igual o menor a 0,05 en todos los casos.

Principios éticos

Se garantizó el anonimato y la confidencialidad de la información. A los participantes se les respetó los principios éticos básicos de autonomía (participación libre voluntaria e independiente), justicia (la misma opción y garantía de participar en la investigación), beneficencia (retroalimentación individual cuando fuera solicitada y la publicación de los

hallazgos relevantes en pro del beneficio común) y la no maleficencia (no amenaza para la integridad personal).

RESULTADO

El promedio de edad de los pacientes hipertensos medicados con IECA fue de 58, 7 años, con una desviación estándar de 10, 9, un rango de 37 (mínima: 41, máxima: 78); el de los pacientes hipertensos medicados con BRAT II fue de 53, 8 años, con una desviación estándar de 9, 3 y un rango de 33 (mínima: 38, máxima: 71); y el de los pacientes hipertensos medicados con bloqueantes cálcicos o Beta bloqueantes fue de 56 años, con una desviación estándar de 10, 8 y un rango de 40 (mínima: 38, máxima: 78).

La distribución etaria de la muestra estudiada se encuentra en la Tabla N° 1, siendo el grupo etario de 51 a 60 años el que presentó una mayor cantidad de pacientes (36, 9%).

Tabla N° 1. Distribución etaria de los pacientes hipertensos estudiados.

Intervalo (años de edad)	n°	%
30 – 40	5	6, 8
41- 50	18	24, 6
51- 60	27	36, 9
61- 70	16	21, 9
71- 80	7	9, 5
n=73		

En relación al sexo de los pacientes, 28 (38, 3%) fueron mujeres y 45 (61, 6 %) fueron varones (Tabla N° 2).

Tabla N° 2. Distribución de los pacientes estudiados según sexo.

Sexo	n°	%
Femenino	28	38, 3
Masculino	45	61, 6

Entre los antecedentes patológicos, diabetes mellitus tipo 2 fue la más frecuente, con 13 casos (17, 8%); seguida de insuficiencia coronaria, con 11 casos (15%); hipotiroidismo,

con 3 casos (4, 1%) e hipertiroidismo, con 2 casos (2,7%). En la Tabla N° 3 se pueden apreciar la distribución de frecuencias y los valores estadísticos descriptivos, centrales y de dispersión, en relación a los niveles de K plasmático de los tres grupos de estudio.

La comparación del nivel de kalemia entre el grupo medicado con IECA y el de los pacientes

Tabla N° 3. Distribución de frecuencias y valores estadísticos de kalemia de los grupos estudiados.

	IECA	BRAT II	B bloq./bloq. Ca
Frecuencia	24	25	24
Media	4,2	4,3	3,9
Varianza	0,094	0,088	0,018
Desviación Estándar	0,307	0,297	0,134
Mínimo	3,8	3,9	3,6
Máximo	4,8	4,8	4,0

medicados con Beta bloqueantes o bloqueantes cálcicos, mediante la Prueba T, mostró que hubo diferencia estadística significativa (**p= 0, 01**). La kalemia fue superior en el grupo medicado con IECA (Figura N° 1).

La comparación del nivel de kalemia entre el grupo medicado con BRAT II y el de los pacientes medicados con Beta bloqueantes o bloqueantes cálcicos, mediante la Prueba T, mostró que hubo diferencia estadística significativa (**p = 0, 01**). La kalemia fue superior en el grupo medicado con BRAT II (Figura N° 2).

La comparación del nivel de kalemia entre el grupo medicado con IECA y el de los pacientes medicados BRAT II, mediante la Prueba T, mostró que no hubo diferencia estadística significativa (**p = 0, 08**) (Figura N° 3).

DISCUSIÓN

Los datos epidemiológicos muestran que el grupo etario comprendido entre los 51 y 60 años fue en el que se encontró la mayor cantidad de pacientes. Se sabe que el aumento de la edad se relaciona con la incidencia de HTA.^{1, 2} (Tabla N° 1). La edad de los

grupos estudiados, así como los valores estadísticos centrales y de dispersión, fueron similares. La distribución según el sexo se muestra en la Tabla N° 2. En el estudio TORNASOL II los varones presentaron una mayor prevalencia de HTA en las tres regiones de nuestro país, especialmente hasta los 55 años de edad.⁵ Entre los antecedentes patológicos, se encontró la enfermedad arterial coronaria y la diabetes mellitus tipo 2, como las más frecuentes. La primera es una complicación de la aterosclerosis, de la que la HTA es factor de riesgo mayor. La segunda se asocia frecuentemente a la HTA, confluyendo, junto con la diabetes, como factores de riesgo mayores para el desarrollo de cardiopatía y enfermedad cerebrovascular.^{2, 4} Los pacientes estudiados fueron hipertensos en estadio I, por lo que recibían un solo fármaco antihipertensivo; hipertensos en estadios más avanzados requieren, generalmente, más de uno. En la Tabla N° 3 se aprecian en forma comparativa los valores estadísticos relacionados con la kalemia en los tres grupos de estudio: la kalemia fue mayor en los grupos de hipertensos medicados con IECA y BRAT II. También se aprecia que todos los valores de kalemia se encuentran dentro de los límites normales. La comparación entre los niveles de kalemia entre el grupo de pacientes medicados con IECA y el de los medicados con Beta bloqueantes o bloqueantes cálcicos, mediante la Prueba T, mostró una diferencia estadística significativa (Figura N° 1), lo cual se explica porque el efecto antihipertensivo de los IECA se debe al bloqueo inhibitorio de la ECA. Angiotensina II, además de su efecto vasoconstrictor, estimula la secreción de aldosterona.

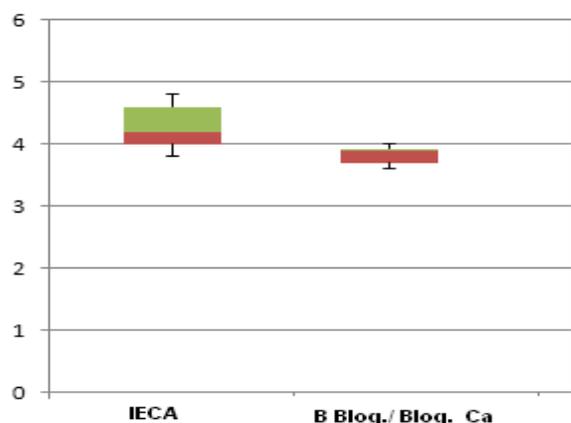


Figura N° 1. Distribución de la kalemia en hipertensos medicados con IECA y Beta bloqueantes o bloqueantes cálcicos.

Este segundo efecto, la falta en el estímulo a aldosterona, efecto también hipotensor, disminuye la acción renal de esta hormona. Por lo tanto, su efecto retenedor de sodio a nivel tubular distal y túbulos colectores disminuye, así como su acción kaliurética, con el consiguiente incremento de K plasmático.^{20, 23, 24} Los medicamentos antihipertensivos BRAT II bloquean la actividad del SRAA en un nivel distinto. Lo hacen a nivel de los receptores AT 1, presentes en el endotelio vascular y en las células de la corteza suprarrenal (también en el corazón, riñones y sistema nervioso central), generándose de esta manera el efecto hipotensor deseado, pues angiotensina II pierde su actividad vasoconstrictora, así como el efecto estimulante sobre la secreción de aldosterona. La consecuencia de este último es un incremento en la kalemia,^{15, 18, 20} lo cual se demostró al observarse una diferencia estadística significativa frente al grupo de hipertensos medicados con Beta bloqueantes o bloqueantes cálcicos (Figura N° 2).

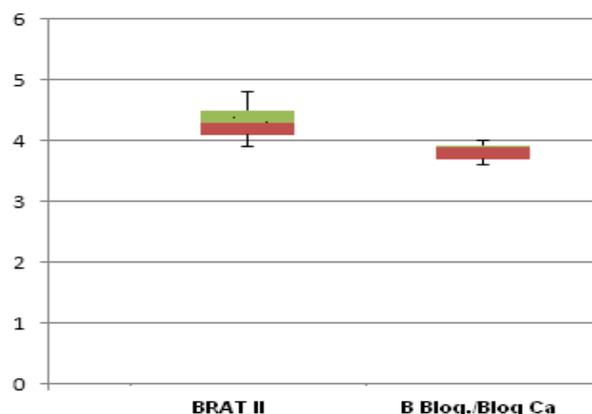


Figura N° 2. Distribución de la kalemia en hipertensos medicados con BRAT II y Beta bloqueantes o bloqueantes cálcicos.

No se demostró diferencia estadística significativa sobre la kalemia entre los dos grupos de pacientes medicados con fármacos bloqueantes de la actividad del SRAA, IECA y BRAT II, si bien es cierto que ambos incrementaron la kalemia de manera significativa frente al grupo control, no pudiéndose determinar significativamente cuál de ellos la eleva más (Figura N° 3).

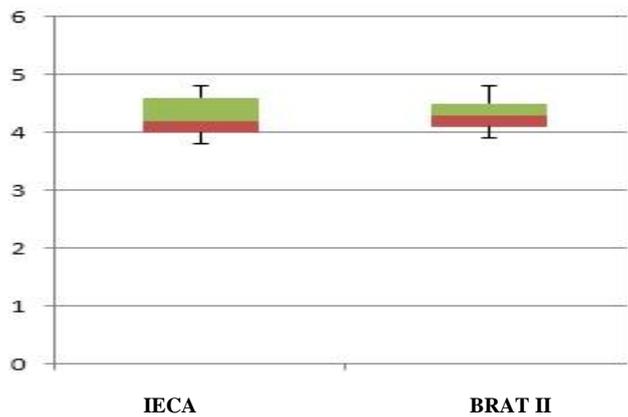


Figura N° 3. Distribución de la kalemia en hipertensos medicados con IECA y BRAT II.

En ningún caso la kalemia excedió los límites normales, de lo que se infiere que el tratamiento antihipertensivo con los fármacos IECA y BRAT II puede considerarse seguro, más aún cuando estos se suelen asociar a diuréticos de tipo tiazídico, que tienen efecto kaliurético, sumado a su efecto natriurético. Se sabe además, que angiotensina II puede producirse por otras vías biosintéticas no dependientes de ECA, como la vía de la quimasa, carboxipeptidasa, catepsina G (teniendo como sustrato a angiotensina I) y a través de la vía de la catepsina, tonina y activador del plasminógeno (teniendo como sustrato el angiotensinógeno).²⁰ Así también, la actividad de la corteza suprarrenal es regulada por acción de la hormona adrenocorticotropina de la adenohipófisis y no conocemos si el bloqueo farmacológico del SRAA es percibido por dicha glándula. La HTA es una enfermedad con alta incidencia y prevalencia en el mundo, sus complicaciones son causantes de alta morbimortalidad. El tratamiento actual toma en cuenta, como medicamentos de primera línea, a aquellos que bloquean en algún nivel el SRAA, estando su empleo ampliamente extendido. A pesar de la seguridad en el uso de estos medicamentos en el tratamiento de la HTA, así como de la insuficiencia cardíaca y la proteinuria, deben tenerse en cuenta siempre las causas que pueden elevar los niveles plasmáticos de K, que son estrechos y que pueden concurrir en un mismo paciente y generar hiperkalemia, con los riesgos que ello entraña. El bloqueo farmacológico del SRAA trae resultados benéficos sobre la presión arterial elevada, así como en los órganos blanco de esta enfermedad, efectos que han sido ampliamente demostrados; pero esta acción bloqueadora del

SRAA no pasa desapercibida por el organismo y no se realiza de manera totalmente impune.

Se concluye que la kalemia fue mayor en forma estadísticamente significativa en pacientes hipertensos medicados con IECA, respecto de los medicados con Beta bloqueantes y bloqueantes cálcicos, asimismo en pacientes medicados con BRAT II, respecto de los medicados con Beta bloqueadores y bloqueantes cálcicos. No hubo diferencia significativa entre los niveles de kalemia en pacientes hipertensos medicados con IECA y BRAT II.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bertolasi C. *Cardiología 2000*. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana, 1999.
2. Braunwald's *Cardiología*. El Libro de Medicina Cardiovascular. Sexta Edición. Madrid. Editorial Marbán, 2004.
3. Vélez H, Rojas W, Borrero J. *Fundamentos de Medicina. Cardiología*. Sexta Edición. Mario Montoya Toro Editor. Medellín, Colombia, 2004.
4. Farreras Valenti P, Rozman C. *Medicina Interna*. Decimoquinta Edición. Madrid. Elsevier, 2008.
5. Ruiz Mori, E. *Riesgo y Prevención Cardiovascular*. Primera Edición. Lima. UNIGRAPH S.R.L., 2014; 246.
6. Lubing M. Cell potassium and the regulation of protein synthesis. In: *The Cellular Functions of Membrane Transport*, Hoffman JF eds. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1964; 193-211.
7. Quince E, Smith M. *Líquidos y electrolitos. Un enfoque accesible*. Segunda Edición. México D.F. Editorial El Manual Moderno. 1997; 131-142.
8. Blanco A. *Química Biológica*. Octava Edición. Buenos Aires Argentina. Editorial El Ateneo. 2007; 518-519.
9. Bland J. *Clinical Recognition and Management of Disturbances of Body Fluids*. Second Edition. Philadelphia. London. W.B. Saunders s Compañía. 1958; 481- 494.
10. Van Presale de Strihou C. Potassium homeostasis in renal failiure. *Kidney Int* 1977; 17: 491-504.
11. Berliner RW. Renal mechanisms for potassium excretion. *Harvey Lect* 1961; 55: 141-171.
12. Brenner BM, Berliner RW. The transport of potassium. In: *Renal Physiology. HandBook of Physiology*, Orloff J. Berliner RW eds, American Physiological Society, Bethesda, 1973; 497-519.
13. Soriano Cabrera S. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. *Factores de riesgo de enfermedad renal crónica*. *Nefrología*, 2004; 6: 24.
14. Wright FS. Sites and mechanisms of potassium transport along the renal tubule. *Kidney Int* 1977; 11: 415-432.
15. Contreras F, Terán L, Barreto N. Aspectos Funcionales del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona y Bloqueantes de los Receptores AT1 de Angiotensina II en Hipertensión Arterial. *Caracas, Jul. 2000; AVFT* 19 (2): (10 pág).

16. Hardman JG, Limbird LF, Goodman A. Goodman & Gillman's The Pharmacological basis of therapeutics. The McGraw-Hill Companies, Inc. 10th Edition. 2001.
17. Weinberg J, Appel L, Gasman J. African American Study of Hypertension and Kidney Disease Collaborative Research Group. Risk of Hyperkalemia in Nondiabetic Patients With Chronic Kidney Disease Receiving Antihypertensive Therapy. Arch Intern Med. 2009; 169 (17):1587-1594.
18. Omalhassan A, Yahaya H, Azmi S et al. La incidencia de factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia cuando se utilizan inhibidores de la IECA en las enfermedades cardiovasculares. Pharmacy World & Science (seriada en línea) 2009 Marzo 3; 31(3): (6 pág.).
19. Albareda M, Corcoy R. Reversible impairment of renal function associated with enalapril in a diabetic patient. Servei d'Endocrinologia, Hospital de Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. MAJ. 1998 November 17; 159 (10): 1279-1281.
20. García N, Baigorria S, Juncos L. Hyperkalemia, Renal Failure, and Converting-Enzyme Inhibition: An Overrated Connection. Hypertension. 2001; 38: 639-644.
21. Kauffmann Q, Orozco R, Venegas J. Severe hyperkalemia associated to the use of losartan and spironolactone. Case report. Rev Méd Chile 2005; 133: 947- 952.
22. Nürnberger J, Daul A, Philipp T. A patient with severe hyperkalemia - an emergency after RALES. Dtsch Med Wochenschr. 2005 Sep 9; 130 (36): 2008-2011.
23. Sica DA. Antihypertensive therapy and its effects on potassium homeostasis. J Clin Hypertens (Greenwich). 2006 Jan; 8 (1): 67-73.
24. Palmer F. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what to do if the serum creatinine and/or serum potassium concentration rises. Department of Medicine, Division of Nephrology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX, USA. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1973-1975.