



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**“EFECTO DEL TRIPLE BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA
SOBRE LOS BIOMARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR
EN INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA”**

TRABAJO DE
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADO POR
Dra. LILIANA LÓPEZ ALVAREZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

DIRECTORA DE TESIS
Dra. GUADALUPE FLORES ALCÁNTAR

- 2010 -



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

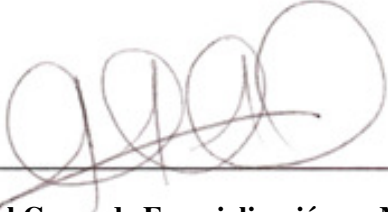
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“EFECTO DEL TRIPLE BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-
ALDOSTERONA SOBRE LOS BIOMARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR
EN INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA”**

Dra. Liliana López Alvarez

Vo.Bo.

Dr. José Juan Lozano Nuevo



Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna

Vo.Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación

**“EFECTO DEL TRIPLE BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-
ALDOSTERONA SOBRE LOS BIOMARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR
EN INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA”**

Dra. Liliana López Alvarez

Vo.Bo.

Dra. María Guadalupe Flores Alcántar



**Directora de Tesis
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna
Hospital General Xoco, S.S.D.F**

*A Elsa, mi madre, por darme la vida
A Carlos Pagaza, mi mejor amigo, por ayudarme a vivirla
A Carlos Lozada, mi novio, por compartirla conmigo*

ÍNDICE

RESUMEN.....	7
MARCO DE REFERENCIA.....	9
MARCO TEÓRICO-CONCEPTUAL.....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
JUSIFICACIÓN.....	21
HIPÒTESIS DE TRABAJO.....	21
OBJETIVOS.....	22
ASPECTOS METODOLÓGICOS.....	22
MATERIAL Y MÉTODOS.....	26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	27
RESULTADOS.....	28
DISCUSIÓN.....	36
CONCLUSIONES.....	40
PALABRAS CLAVE.....	41
BIBLIOGRAFÍA.....	42
ANEXOS.....	44

RESUMEN

En México, más de 300,000 personas, es decir, una de cada 1,000 han sido diagnosticadas con insuficiencia renal crónica terminal. La IRC es un importante factor de riesgo para enfermedad cardiovascular. El 50% de las muertes en pacientes con IRC son causadas por eventos cardiovasculares.

El incremento en el riesgo cardiovascular en pacientes con IRC es explicado por la alta prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares tradicionales (HAS, DM2 y dislipidemia) y no tradicionales o "relacionados a la uremia", los cuales son biomarcadores cardiovasculares identificables y cuantificables en pacientes con IRC. Existen numerosos biomarcadores cardiovasculares; algunos de los más relevantes y disponibles en la práctica clínica son el perfil lipídico, la microalbuminuria, la albúmina sérica, la homocisteína, PCR, IL-6 y fibrinógeno, entre otros.

La microalbuminuria es uno de los biomarcadores más estudiados. La microalbuminuria es resultado de lesión glomerular y es considerada como una expresión renal de disfunción endotelial, la cual confiere un riesgo adicional que modifica la mortalidad.

Múltiples ensayos clínicos han determinado que los fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona tienen efecto antiproteínúrico, y se ha determinado que un bloqueo completo conlleva un mayor enlentecimiento en la progresión de la enfermedad renal. En la práctica clínica actual se prescribe el bloqueo farmacológico sistema renina-angiotensina-aldosterona para disminuir la albuminuria o microalbuminuria en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2, mediante la administración de un IECA, ARA y espironolactona conjuntamente; los cuales ejercen un efecto antiproteínúrico con dosis mínimas y menores que las requeridas para su efecto antihipertensivo o diurético, según sea el caso. Sin embargo aún no se dispone de estudios en los que se evalúe el papel de estos fármacos sobre otros biomarcadores de riesgo cardiovascular, ni su efecto en la morbilidad y mortalidad.

El objetivo de este estudio fue determinar el efecto del bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona mediante la administración de IECA, ARA y espironolactona sobre los biomarcadores de riesgo cardiovascular tradicionales y no tradicionales en pacientes con insuficiencia renal crónica estadio 1-3.

Se formó un grupo de 38 personas, elegidas al azar en el servicio de consulta externa, quienes cumplieron con los criterios de inclusión (adultos, con IRC 1 a 3 KDOQI). Para cada sujeto, se prescribió la terapia modelo para el triple bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, administrando simultáneamente enalapril, telmisartán y espironolactona. Se tomaron muestras de sangre y orina para determinación de los biomarcadores al inicio de la investigación, así como a las 8 y 16 semanas. Para la descripción estadística de los resultados se utilizó media aritmética y desviación estándar. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de T de Student, y análisis de correlación, considerando una significancia estadística cuando $p \leq 0.05$. Se incluyeron 36 pacientes en el análisis estadístico.

Se observó una disminución gradual de la albuminuria, la cual fue significativa hasta la semana 16. El colesterol HDL aumentó un promedio de 12.7% por encima de su valor medio basal; siendo estadísticamente significativa en las primeras 8 semanas. El colesterol LDL disminuyó un promedio de 29.9%, siendo significativo desde la semana 8 y persistiendo hasta la semana 16. El fibrinógeno se encontró elevado en el 91.6% de los pacientes, el cual presentó una disminución estadísticamente significativa a las 8 y 16 semanas.

El triple bloqueo farmacológico del eje renina-angiotensina-aldosterona modifica significativamente los biomarcadores de riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica estadios 1-3. Los valores iniciales elevados de fibrinógeno (marcador de inflamación) en pacientes con insuficiencia renal estadio 1-3, sugieren un temprano estado inflamatorio; por lo que la disminución estadísticamente significativa de éste tras el bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona apoya la suposición de que la angiotensina y la aldosterona regulan el proceso de fibrinólisis y remodelación vascular; proponiendo al triple bloqueo con IECA-ARA-espironolactona como un antiinflamatorio microvascular. El triple bloqueo disminuye significativamente la microalbuminuria, la cual es un marcador de vasculopatía generalizada. El efecto es probablemente secundario a una disminución en la microinflamación vascular y por tanto, a una disminución del daño vascular sistémico. Es probable que el efecto del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona se deba a un efecto en la remodelación vascular y microvascular, con la consecuente reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica temprana.

ANTECEDENTES.

MARCO DE REFERENCIA.

En México, más de 300,000 personas, es decir, una de cada 1,000 han sido diagnosticadas con insuficiencia renal crónica terminal. El número de personas que reciben tratamiento para IRC terminal en México está creciendo aproximadamente del 5 al 6% anualmente. Se calcula que el 10.8% de la población adulta de los Estados Unidos se encuentra en algún estadio de insuficiencia renal crónica (IRC) (1).

La enfermedad renal crónica es un importante factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y ésta, es la principal causa de muerte en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Se ha demostrado que la mortalidad de los pacientes con insuficiencia renal crónica se relaciona en mayor medida con la enfermedad cardiovascular que con las consecuencias de la progresión de la falla renal *per se*.

El 50% de las muertes en pacientes con insuficiencia renal crónica son causadas por eventos cardiovasculares; particularmente insuficiencia cardiaca congestiva, infarto agudo de miocardio y muerte cardiaca.

La prevalencia de enfermedad cardiovascular clínica y subclínica es del 65% en pacientes con enfermedad renal, en comparación con el 43% de aquellos sin enfermedad renal.

Durante los últimos 10 años, la morbilidad y mortalidad relacionada con la enfermedad cardiovascular en la población general ha disminuido notablemente gracias a los estudios que han

dado a conocer el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular; sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal crónica no se ha definido el rol del tratamiento de los factores de riesgo cardiovasculares en la morbilidad y mortalidad.

MARCO TEÓRICO-CONCEPTUAL.

En 1998, the National Kidney Foundation, publicó las guías de práctica clínica K/DOQI para la evaluación, clasificación y estratificación de riesgos; en las cuales se recomienda que los pacientes con insuficiencia renal crónica deban ser considerados como el grupo de mayor riesgo para el desarrollo y la progresión de eventos relacionados con enfermedad cardiovascular.

Según estas guías, la IRC se define en 5 diferentes estadios:

- 1) Daño renal con duración mayor a 3 meses, determinada por biopsia renal o la presencia de marcadores de daño renal, con o sin la declinación de la filtración glomerular estimada. Los marcadores de daño renal incluyen proteinuria, sedimento urinario anormal o anomalías en imágenes renales.
- 2) Tasa de Filtración glomerular estimada mayor de 60 pero menor de 89 mL/min/1.73m².
- 3) Tasa de Filtración glomerular estimada mayor de 30 pero menor de 59 mL/min/1.73m².
- 4) Tasa de Filtración glomerular estimada mayor de 15 pero menor de 29 mL/min/1.73m².
- 5) Tasa de Filtración glomerular estimada menor de 15 mL/min/1.73m².

La estimación de la tasa de filtración glomerular se basa en la fórmula MDRD (Modification for Diet and renal Disease), considerando nivel de creatinina sérica, edad, raza y talla; la cual permite disminuir los posibles errores al estimar el filtrado glomerular obtenido mediante otros métodos.

Una vez establecida la enfermedad renal y en cualquiera de sus estadios, se incrementa el riesgo para el desarrollo de eventos relacionados con enfermedad cardiovascular; de modo que la función renal está inversamente asociada con la mortalidad cardiovascular. Un descenso del filtrado glomerular de 5 mL/min se asocia con un 25% de incremento en el riesgo de muerte cardiovascular.

El incremento en el riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica es explicado en parte por la alta prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, como Hipertensión, Diabetes Mellitus y dislipidemia; sin embargo, los pacientes con IRC tienen factores de riesgo no tradicionales o “relacionados a la uremia”. Estos factores son importantes porque contribuyen a una morfología ventricular izquierda anormal y grosor vascular en adición a la enfermedad coronaria.

En adición, la función renal reducida exacerba los efectos de otros factores de riesgo cardiovasculares; por ejemplo, la IRC potencial efecto de la hipertensión y la anemia en la cardiomiopatía (14).

Las personas con IRC están predispuestas a 3 tipos de enfermedad cardiovascular (ateroesclerosis, arterioesclerosis y cardiomiopatía). La aterosclerosis es una enfermedad de la íntima arterial, caracterizada por la presencia de placas ateromatosas. En pacientes con enfermedad renal estas lesiones se suman a un incremento en la frecuencia de lesiones calcificadas y a un incremento en el grosor de la media arterial, produciendo una reducción de la distensibilidad arterial, incremento de la presión sistólica y aceleración de la hipertrofia ventricular izquierda; con la consecuente disminución de la reserva funcional arterial coronaria y la perfusión coronaria (1).

Múltiples factores de riesgo no tradicionales como los niveles elevados de proteína C reactiva, lipoproteína a, homocisteína y fibrinógeno se han asociado con un incremento en el riesgo cardiovascular en la población general; sin embargo la biología y la significancia clínica de estos factores de riesgo no tradicionales en pacientes con IRC aún es incierto.

Los factores de riesgo cardiovascular *tradicionales* incluyen edad (séptima década), sexo masculino, historia familiar positiva para eventos cardiovasculares, tabaquismo, Hipertensión Arterial Sistémica, dislipidemia, Diabetes Mellitus tipo 2, sedentarismo, dieta, alcoholismo, obesidad, hipertrofia ventricular izquierda, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica y factores psicosociales.

Los factores de riesgo cardiovasculares específicos (*no tradicionales*) para pacientes con IRC son (14):

** Micro albuminuria / proteinuria.*

La microalbuminuria resulta de un aumento de la permeabilidad vascular, disfunción endotelial e incremento de los niveles de estrés oxidativo.

La albuminuria es resultado de lesión glomerular y ahora es considerada como una expresión renal de disfunción endotelial.

La microalbuminuria se asocia con un incremento de enfermedad cardiovascular, hipertrofia ventricular izquierda e infarto al miocardio.

Existe un efecto aditivo entre la función renal y la albuminuria como un predictor clínico para evento cardiovascular; y es sabida la asociación entre función renal deteriorada y riesgo cardiovascular.

La albuminuria confiere un riesgo adicional que modifica la mortalidad en un mismo estadio de función renal, por ejemplo; los pacientes con estadio 1 de la función renal y albuminuria tienen la misma frecuencia de eventos cardiovasculares que aquellos con estadio 2 de la función renal, pero sin albuminuria; en pacientes con estadios 3 al 5, este efecto aditivo no ha sido suficientemente evidenciado (13).

** Hipertensión.*

La IRC también se asocia con hipertensión arterial sistémica por un incremento en el volumen plasmático, incremento de la actividad del eje renina-angiotensina–aldosterona, sobreactividad simpática y la acumulación de sustancias vasoactivas endógenas.

** Metabolismo mineral anormal y calcificación vascular.*

La enfermedad cardiovascular es la causa más importante de muerte en los pacientes que reciben terapia dialítica de mantenimiento.

Diferentes publicaciones han demostrado que los pacientes dependientes de diálisis se encuentran en riesgo aumentado de esclerosis valvular y calcificación valvular; ya que es común una calcificación valvular aórtica y mitral prematura, debido a la acumulación de fosfato cálcico, el cual se precipita en lugares ectópicos, incluyendo arterias coronarias y válvulas cardíacas; por lo tanto, el fosfato sérico elevado, el producto fósforo-calcio elevado y la hormona paratiroidea menor de 65 o mayor de 495 pg/mL han sido establecidos como factores de riesgo cardiovascular.

** Inflamación y malnutrición.*

Entre los marcadores de inflamación se encuentran la proteína C reactiva, fibrinógeno, factor VIIc, factor VIIIc, interleucina 6, complejo plasmina-antiplasmina y dímero D.

Un incremento en los niveles de proteína C reactiva, fibrinógeno e interleucina 6 se asocia a un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares en la población general y en personas diálisis-dependiente.

En pacientes con IRC, existe hipoalbuminemia causada por un descenso en su producción y aumento de producción de proteína C reactiva.

Niveles incrementados de proteína C reactiva y otros marcadores de inflamación como ferritina sérica, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa, se asocian con niveles de colesterol bajos; por lo tanto, niveles bajos de colesterol total se asocian con microinflamación, y malnutrición. Existe una asociación paradójica entre colesterol bajo y un incremento de la mortalidad (*curva en forma de U*) en pacientes en diálisis, lo cual es en parte explicado por la presencia de marcadores de malnutrición e inflamación sistémica. Los niveles bajos de colesterol y el descenso en los niveles de albúmina sérica se asocian con un incremento de la mortalidad. En los pacientes con niveles de albúmina sérica normales, lo opuesto es verdadero: los niveles altos de colesterol se asocian con un incremento de la mortalidad (2). Estudios recientes proveen la evidencia de que en los pacientes urémicos con ausencia de microinflamación, la mortalidad incrementa con concentraciones elevadas de colesterol, al igual que en la población en general; de modo que un nivel bajo de colesterol denota microinflamación.

** Anemia.*

La hipertrofia ventricular izquierda incrementa a medida que la hemoglobina disminuye. La presión sistólica incrementa 5 mmHg por cada gramo de hemoglobina que disminuye.

El uso de IECA no tiene impacto en la hipertrofia ventricular izquierda, únicamente disminuye los síntomas cardíacos.

Bajo este contexto, es importante identificar biomarcadores cardiovasculares en pacientes con IRC.

Un biomarcador cardiovascular ideal es una sustancia que sea fácilmente medible, que presente niveles elevados en todos los estadios de la enfermedad, pero no durante estados saludables, y que también sea detectable lo suficientemente temprano para permitir el diagnóstico y una terapia efectiva antes de que ocurra una disfunción orgánica permanente.

En pacientes con enfermedad renal crónica, los biomarcadores cardiovasculares pueden ser utilizados para diferentes propósitos:

- 1) Identificación de pacientes asintomáticos con riesgo elevado, aún en las etapas tempranas de la enfermedad renal, permitiendo la institución temprana de una terapia preventiva.
- 2) Definición de pacientes sintomáticos con riesgo muy alto de presentar eventos cardiovasculares o la muerte, quienes se beneficiarían de medidas preventivas secundarias.
- 3) Aplicación de medidas preventivas teniendo como blanco los factores de riesgo no tradicionales.

BIOMARCADORES CARDIOVASCULARES.

Existen numerosos biomarcadores cardiovasculares; algunos de los más relevantes y disponibles en la práctica clínica regular son los siguientes:

HOMOCISTEINA.- La homocisteína es un sulfidril- aminoácido generado por el metabolismo de la metionina obtenida de la dieta.

La hiperhomocisteinemia produce disfunción endotelial, activación plaquetaria y respuesta proinflamatoria, acelerando la oxidación de LDL.

Tiene efectos proaterogénicos, los cuales incluyen:

- 1) Estrés oxidativo.
- 2) Alteración de los mecanismos antitrombóticos endoteliales.

3) Daño directo a la matriz vascular.

Se disponen de ensayos de inmunofluorescencia automatizada para la medición de la homocisteína plasmática total.

En estudios observacionales, los niveles elevados de homocisteína confieren un riesgo incrementado de enfermedad vascular.

Los niveles de homocisteína totales se incrementan conforme la filtración glomerular se reduce. En pacientes con IRC estadios 3 y 4, los niveles elevados de homocisteína no tiene relación con todas las causas de mortalidad cardiovascular; sin embargo, se han reportado asociaciones entre los niveles elevados de homocisteína y el pronóstico cardiovascular en la población en diálisis.

PROTEINA C REACTIVA (PCR).- El biomarcador cardiovascular mejor estudiado de inflamación es la PCR.

Es un reactante de fase aguda producido por los hepatocitos, bajo el control de la interleucina 6. Tiene posibles efectos proaterogénicos, los cuales incluyen activación del sistema de complemento, uniéndose a las lipoproteínas de baja densidad (LDL y VLDL), así como estimulación del factor tisular.

La PCR de alta sensibilidad es recomendada como medida del riesgo cardiovascular causada por inflamación.

Existe evidencia inequívoca en la población general, de que los niveles elevados de PCR predicen eventos cardíacos futuros.

La inflamación comúnmente acompaña a la IRC, ya que existe una disminución de la aclaramiento renal de citoquinas proinflamatorias, condiciones comórbidas y factores relacionados con la diálisis. La obesidad abdominal, la cual incrementa en la enfermedad renal terminal contribuye también a los niveles elevados de PCR. La masa grasa y la circunferencia de la cintura correlacionan significativamente con los niveles de PCR en los pacientes prediálisis y en los receptores de trasplantes renales respectivamente.

En los pacientes con IRC que no requieren diálisis, a medida que los niveles de PCR incrementan, los niveles de filtrado glomerular descienden; aunque esta relación no se observa con la cistatina C.

Existen múltiples asociaciones con los niveles de PCR y el pronóstico cardiovascular en pacientes con IRC.

La PCR se asocia con un incremento de la mortalidad. Un incremento de los niveles de PCR durante la sesión de hemodiálisis se asocia a un aumento de riesgo de mortalidad.

INTERLEUCINA 6 (IL-6).- La IL-6 estimula la secreción de PCR en el hígado, MCP-1 de los macrófagos y moléculas de adhesión y citoquinas de las células endoteliales.

Los orígenes celulares de IL-6 incluyen monocitos, fibroblastos, células endoteliales y adipocitos. La producción en los adipocitos explica la asociación de la obesidad abdominal y los niveles de PCR.

Existen kits de ELISA para determinación de IL-6 disponibles comercialmente, cuyos valores predicen eventos cardiovasculares.

Los niveles de IL-6 incrementan a medida que los niveles de aclaramiento de creatinina disminuyen, y se asocia a muerte cardiovascular en personas con filtrado glomerular mayor de 60 mL/min.

La IL-6 es superior a la PCR en predicción de pronóstico en pacientes que reciben hemodiálisis o diálisis peritoneal.

FIBRINÓGENO.- El fibrinógeno es producido por los hepatocitos. Tiene efectos inflamatorios en la estimulación de las células musculares lisas, en su proliferación y migración, en la función endotelial alterada y formación de lesiones ateroscleróticas. En la hemostasia, el fibrinógeno influencia la agregación plaquetaria y la viscosidad sanguínea.

Existe una asociación positiva entre los niveles de fibrinógeno y los eventos cardiovasculares en la población en general, los cuales han sido mostrados al utilizar meta-análisis.

En comparación con los controles, los niveles de fibrinógeno son mayores en los pacientes con IRC que no requieren diálisis que en aquellos que la reciben. Los niveles de fibrinógeno significativamente predicen eventos cardiovasculares en pacientes con IRC antes de la diálisis y aquellos con diálisis peritoneal o hemodiálisis.

ACTIVACION DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO.- La sobreactividad del sistema nervioso simpático contribuye al daño orgánico en los pacientes con IRC.

El neuropéptido Y es un biomarcador cardiovascular de la activación del sistema nervioso simpático que tiene numerosos efectos cardiovasculares.

Es medido con radioinmunoanálisis, pero aún no está disponible.

Los niveles de neuropéptido Y se encuentran elevados en pacientes con IRC y se asocian con hipertrofia del ventrículo izquierdo y disfunción sistólica en pacientes con terapia dialítica. Predice eventos cardiovasculares, pero no la mortalidad en estos pacientes.

El nivel de norepinefrina plasmática es un biomarcador cardiovascular alternativo de la sobreactividad simpática, la cual predice eventos cardiovasculares y mortalidad. El bloqueo del sistema nervioso simpático se ha infrautilizado en pacientes con IRC y éste biomarcador cardiovascular, identificaría a los pacientes que se beneficiaran con esta terapia.

FUNCIÓN DE LA MÉDULA ÓSEA.- La deficiencia de eritropoyetina es el resultado de la disminución de la masa renal en pacientes con IRC, dando lugar a anemia, la cual contribuye a los síntomas urémicos y altera las características morfológicas cardíacas. La eritropoyetina puede ser medida mediante inmunoensayos automatizados, pero la medida del hematocrito y la anemia se utilizan más comúnmente.

BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA.

El rol del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la fisiopatología de la enfermedad renal y cardiovascular está bien establecido. El mediador clave de este sistema es la angiotensina II, la cual promueve enfermedad vascular; los posibles mecanismos incluyen vasoconstricción, remodelación vascular y cardíaca, estrés oxidativo, inhibición de la actividad del óxido nítrico, inflamación, agregación plaquetaria y trombosis (9). El rol de este sistema en el riñón incluye a la hipertensión capilar glomerular, efectos profibróticos y proteinuria.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los cuales bloquean la conversión de angiotensina I en angiotensina II, y los bloqueadores del receptor de angiotensina II tipo 1 (ARAs), han demostrado beneficios en el tratamiento de la hipertensión, infarto de miocardio, falla cardíaca y disfunción renal. Sin embargo, existen grupos de pacientes sin hipertensión ni cardiopatía identificada, pero con enfermedad vascular temprana (p. ej. IRC en estadio tempranos), quienes podrían beneficiarse de una intervención que revierta esta enfermedad vascular temprana y prevenga enfermedad cardiovascular (9).

El sistema renina-angiotensina-aldosterona juega un papel en la disfunción endotelial, ya que las células inflamatorias asociadas a lesiones vasculares liberan enzimas, incluyendo enzima convertidora de angiotensina, la cual genera angiotensina II localmente; siendo la disfunción endotelial un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular.

La disfunción endotelial y las alteraciones hemodinámicas crónicas promueven cambios patológicos en la estructura de los vasos sanguíneos; esta remodelación vascular incluye formación de neoíntima, cambios en las dimensiones lumenales, cambios en el grosor de la pared y destrucción de la microcirculación.

Estudios controlados aleatorizados han mostrado que la inhibición del eje renina-angiotensina aldosterona es un factor importante en el tratamiento de los pacientes con enfermedad renal proteinúrica.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son la terapia de primera línea para pacientes con DM1 y DM2. La terapia con IECA significativamente retrasa la progresión de la enfermedad renal proteinúrica en pacientes sin diabetes.

Los bloqueadores del receptor de angiotensina (ARA) han mostrado que reducen la mortalidad en pacientes con DM2 y proteinuria.

Evidencias recientes han sugerido que los IECA no bloquean completamente la formación de angiotensina II, ya que existen enzimas NO IECA, como la quemaza, que probablemente incrementan la conversión de angiotensina I a angiotensina II; estas vías no dependientes de ECA se regulan a la alta en pacientes con uso prolongado de IECA; motivo por el que la terapia combinada de IECA y ARA permite un mayor bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona y provee de renoprotección adicional.

En años recientes, numerosos estudios han sugerido que la aldosterona participa en la progresión de la enfermedad renal y en la enfermedad cardiovascular a través de sus efectos hemodinámicos y acciones celulares directas. La aldosterona produce fibrosis en las células tubulares distales del riñón, así como en las células musculares lisas de los vasos y células miocárdicas. La aldosterona contribuye a la regulación del PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), el cual es sintetizado localmente en la pared de los vasos sanguíneos y particularmente, en el endotelio vascular, inhibiendo el clivaje de plasminógeno en plasmina, y consecuentemente la nefropatía. Sus niveles correlacionan fuertemente con el nivel de aldosterona sérica, por lo que se deduce una interacción entre la aldosterona y el sistema fibrinolítico; como resultado es probable que la angiotensina y la aldosterona regulen la fibrinólisis vascular y por lo tanto, su remodelación (8).

Los estudios experimentales han mostrado que la aldosterona contribuye a la progresión del daño renal y el uso de antagonistas de la aldosterona reduce la proteinuria y retarda la progresión de la enfermedad renal, independientemente de sus efectos en la presión arterial. El descenso del filtrado glomerular no correlaciona con la disminución de proteinuria. Las disminuciones de proteinuria observadas durante el tratamiento con espironolactona son más pronunciadas con un filtrado glomerular menor de 60 mL/min.

Los niveles plasmáticos de aldosterona correlacionan con la progresión de la enfermedad renal; por lo que la administración de fármacos tales como espironolactona o esplerrenona disminuiría los factores de riesgo cardiovascular y por ende la morbi-mortalidad asociada (4).

En un ensayo clínico, doble ciego y controlado se comparó el tratamiento con IECAs en monoterapia, IECAs y ARAS, IECAs y espironolactona y la combinación de los tres en 41 pacientes con nefropatía proteinúrica (> 60% paciente diabéticos). La combinación IECAs y espironolactona consiguió una reducción del 41% mayor que la alcanzada con la monoterapia de IECAs y 26% mayor que la alcanzada con la combinación IECAs y ARAs tras 3 meses de tratamiento. Resultados similares se obtuvieron a los 6 meses y fueron independientes al control tensional (17).

En el presente, disponemos de la posibilidad de bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona en distintos puntos mediante la combinación de fármacos; los que ofrecerían un bloqueo más eficaz del sistema y añadirían los beneficios particulares de cada uno de ellos. Recientemente se ha publicado una revisión sistemática que muestra que el tratamiento combinado es seguro y consigue una mayor reducción de la excreción urinaria de proteínas que la monoterapia (19); por lo que en la práctica clínica actual se prescribe el triple bloqueo de dicho sistema para disminuir la albuminuria o microalbuminuria en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2; utilizando un IECA, ARA y espironolactona conjuntamente; los cuales ejercen un efecto antiproteinúrico con dosis mínimas y menores que las requeridas para su efecto antihipertensivo o diurético, según sea el caso.

De hecho, éste tratamiento farmacológico ha demostrado enlentecer la progresión de la insuficiencia renal tanto para nefropatía proteinúrica diabética como no diabética, más allá del efecto esperable por el descenso de la presión arterial sistémica (19).

Los fármacos que se han utilizado con mayor frecuencia para el cumplimiento de estos objetivos son el enalapril –IECA de preferencia por su menor frecuencia de efectos secundarios-,

ramipril, losartán, telmisartán y espironolactona; tomando como dosis óptima aquella que consiga una reducción de la proteinuria.

Los múltiples ensayos clínicos publicados en los últimos nos han permitido determinar que los fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona tienen efecto antiproteinúrico, y se ha determinado que un bloqueo más completo conlleva un mayor enlentecimiento en la progresión de la enfermedad renal (18); lamentablemente aun no disponemos de estudios en los que se evalúe el papel de estos fármacos sobre otros biomarcadores de riesgo cardiovascular relacionados o independientes a la microalbuminuria.

PROBLEMA.

La enfermedad renal crónica es un importante factor de riesgo para enfermedad cardiovascular, siendo ésta la principal causa de muerte en dicho grupo de pacientes, constituyendo el origen de hasta el 50% de las defunciones. Durante los últimos 10 años, la morbilidad y mortalidad relacionada con la enfermedad cardiovascular en la población general ha mejorado notablemente, gracias al actual conocimiento y tratamiento de los factores de riesgo cardiovasculares; sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal crónica, aún no se ha definido el rol que tiene el tratamiento de los factores de riesgo cardiovasculares específicos sobre la morbilidad y mortalidad.

Son bien conocidos los estudios que han mostrado a la inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona mediante inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), como una intervención importante en el tratamiento de los pacientes con enfermedad renal proteinúrica.

También los bloqueadores del receptor de angiotensina (ARA) han mostrado que reducen la mortalidad en pacientes con DM2 y proteinuria. Numerosos estudios han sugerido que la aldosterona participa en la progresión de la enfermedad renal y en la enfermedad cardiovascular, por lo que la administración de antagonistas de ésta, modificaría la evolución de dichas patologías.

Sin embargo aún no se conocen los efectos de la administración de IECA, ARA y espirolactona, en monoterapia o combinados sobre los biomarcadores de riesgo cardiovascular tradicionales y no tradicionales, ni su efecto en la morbilidad y mortalidad.

JUSIFICACIÓN.

En México, más de 300,000 personas, es decir, una de cada 1,000, han sido diagnosticadas con insuficiencia renal crónica terminal. El número de personas que reciben tratamiento en México está creciendo aproximadamente del 5-6% anualmente y el 50% de las muertes en este grupo de pacientes son atribuidas directamente a eventos cardiovasculares.

En base a lo anterior, surge la necesidad de llevar a cabo la detección de enfermedad cardiovascular tempranamente, para iniciar medidas preventivas una vez identificados los biomarcadores de riesgo o bien, instaurar una terapéutica efectiva antes de que ocurra una disfunción orgánica permanente, logrando así, disminuir la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica.

También es necesario el desarrollo de marcadores cardiovasculares sensibles y específicos para identificar pacientes asintomáticos con riesgo elevado de presentar enfermedad cardiovascular, quienes se beneficiarían de medidas preventivas secundarias; así como para pacientes sintomáticos con riesgo muy alto de presentar eventos cardiovasculares o muerte, en quienes se debería iniciar tratamiento.

HIPÓTESIS DE TRABAJO.



Ha. Existe cambio en los niveles séricos de marcadores cardiovasculares tras la administración del triple bloqueo renina-angiotensina-aldosterona.

OBJETIVO GENERAL.



Determinar el efecto del bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona mediante la administración de IECA, ARA y espironolactona sobre los biomarcadores de riesgo cardiovascular tradicionales y no tradicionales en pacientes con insuficiencia renal crónica estadio 1-3.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Establecer las relaciones entre los biomarcadores de riesgo cardiovascular modificados por el triple bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

ASPECTOS METODOLÓGICOS.



CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DEL ESTUDIO.

- Investigación clínica.
- Investigación farmacológica.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

- Experimental.
- Comparativo (analítico).
- Longitudinal.
- Prospectivo (prolectivo).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad: Adultos (mayores de 18 años).
- Género: Masculino o femenino.
- Insuficiencia renal crónica de cualquier etiología, estadios 1 a 3 KDOQI.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Insuficiencia renal crónica de cualquier etiología, estadios 4 o 5 KDOQI.
- Creatinina >3 mg/dL.
- Presión sistólica <90 mmHg.
- Potasio sérico >5.5 mEq/Lt.
- Presencia de evento cardiovascular en últimos 6 meses.
- Enfermedad neoplásica.

CRITERIOS DE INTERRUPCIÓN

- Insuficiencia cardíaca congestiva que amerite internamiento.
- Angina inestable.
- Infarto agudo de miocardio.
- Evento cerebrovascular.
- Infección de vías urinarias.

- Hipotensión arterial.
- Hiperkalemia.
- Reacción anafiláctica o angioedema.
- Disfunción eréctil.
- Tos.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Deterioro permanente de la función renal, con progreso a estadios 4 o 5.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

- Se requieren de 38 pacientes:
 - $\alpha = 0.05, \beta = 0.2$
 - $p' = 0.2, p^2 = 0.5$
 - $Z_{\alpha/2} = 1.96$
 - $p = 0.35$
 - $d = 0.25$
 - $p = p^2 + 1p' / 1+1$
 - $p = (0.5) + 1(0.2) / 1+1$
 - $p = 0.35$
 - $n = (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 p (1-p) (r+1) / (d)^2 r$
 - $n = (7.849) 0.35 (1-0.35) (2) / 0.09$
 - $n = 38.22$

n = Tamaño de la muestra

Z_{α} = Valor Z del error α con una confianza de 95%, asignando a $\alpha = 0.05$

Z_{β} = Valor Z del error β , asignando a $\beta = 0.20$

p^1 = Valor de la proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual.

p^2 = Valor de la proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica.

Referencia 49
Mejía-Aranguré JA et al.
Bol Med Hosp Infant Mex 1995;52:381.

TIPO DE MUESTREO.

- Aleatorio simple.

VARIABLES

Variables Cualitativas Nominales.

- Género.
- Etiología de la insuficiencia renal.
- Enfermedad cardiovascular previa (historia de infarto de miocardio silente, angina, EVC).

Variables Cuantitativas.

- Edad: Adultos (mayores de 18 años).
- Tensión arterial (mmHg).
- Índice de masa corporal (Peso/Talla²).
- Valores de biomarcadores.

Variables dependientes.

- *Biomarcadores tradicionales:*

- Colesterol total (65-200 mg/dL).
 - Colesterol HDL (30-70 mg/dL).
 - Colesterol LDL (<100 mg/dL).
- *Biomarcadores no tradicionales:*
- Creatinina (0.8-1.4 mg/dL).
 - Albuminuria (<10 mg/dL).
 - Microalbuminuria (elevación persistente de la albúmina en la orina, de 30 a 300 mg/dL).
 - Albúmina sérica (3.5-4.8 gr/dL).
 - Triglicéridos (50-150 mg/dL).
 - Fibrinógeno (200-400 mg/dL).
 - Nivel de Hemoglobina (11-16 g/dL, considerando como anemia hematocrito < 36% en mujeres y < 39% en hombres).

Variables independientes.

- Administración de Enalapril 5-10 mg VO cada 8-24 hrs.
- Administración de Telmisartán 20 mg VO cada 24 hrs.
- Administración de Espironolactona 25 mg VO cada 24 hrs.

MATERIAL Y MÉTODOS.

- Se formó un grupo de 38 personas, elegidas al azar en el servicio de consulta externa, quienes cumplieron con los criterios de inclusión.
- Antes de iniciar la administración de fármacos se informó al paciente acerca de los riesgos y beneficios, plan de participación y autorización mediante consentimiento informado.
- Para cada sujeto, se prescribió la terapia modelo para el triple bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, administrando simultáneamente los siguientes fármacos.
 - Enalapril 5-10 mg VO cada 8-24 hrs.
 - Telmisartán 20 mg VO cada 24 hrs.
 - Espironolactona 25 mg VO cada 24 hrs.

* La dosis de enalapril se ajustó para los pacientes con hipertensión arterial sistémica.
- Los pacientes con Diabetes Mellitus permanecieron con el tratamiento dietético y farmacológico establecido, motorizando que las cifras de glucosa permanecieran menores de 200 mg/dL. Los pacientes con dislipidemia, continuaron el manejo de acuerdo a los lineamientos del NCEP ATP III.
- Se tomaron muestras de sangre y orina para determinación de los biomarcadores al inicio de la investigación, así como a las 8 y 16 semanas.
- Se monitorizó el apego al tratamiento, estado clínico y bioquímico de los pacientes a los 7, 14 y 30 días, y posteriormente cada mes hasta concluir 16 semanas de seguimiento. En cada evaluación bioquímica se realizó química sanguínea, electrolitos séricos, examen general de orina y depuración de creatinina en orina de 24 hrs.

- Cada muestra se procesó en el laboratorio de la unidad hospitalaria en la que se llevó a cabo; la cual también proporcionó los medicamentos suministrados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.



- Para la descripción estadística de los resultados se utilizarán la media aritmética, desviación estándar.
- Para el análisis estadístico se utilizará la prueba de T de Student, y análisis de correlación.
- Se considerará una significancia estadística cuando $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 38 pacientes en el grupo de estudio, incluyendo 36 para el análisis estadístico por interrupción del tratamiento en 2 pacientes durante el transcurso de la investigación.

En el grupo de estudio se registró un promedio de edad de 56 ± 13 años, de los cuales, el mayor porcentaje lo ocuparon los pacientes del género femenino (61.11%). Se registró un 19.4% de pacientes obesos ($IMC > 27$) y un 19.4% de pacientes con hipertensión arterial sistémica. El 100% de los pacientes incluidos presentó insuficiencia renal crónica estadio 1-3 secundaria a nefropatía diabética.

Los pacientes con tabaquismo, no suspendieron el hábito. No se registraron cambios en el IMC durante el estudio.

Globalmente, se registró un aumento progresivo de la creatinina sérica, siendo significativa a las 16 semanas de iniciada la intervención farmacológica ($p = 0.0160$, IC 95% 0.9 a 1.26).

De acuerdo al género, se registró una diferencia significativa entre los valores basales de creatinina sérica ($p = 0.0453$, IC 95% 1.01 a 1.27), mostrando valores mayores en el género masculino, los cuales no se demostraron después de iniciada la intervención farmacológica. También se registró una diferencia para los valores de fibrinógeno basal, encontrándose significativamente más altos en el género femenino ($p = 0.0298$); dicha diferencia no persistió después del triple bloqueo.

En presencia de obesidad, la albuminuria es significativamente mayor que en los pacientes no obesos ($p = 0.0825$), la cual se mantuvo sin cambios hasta la semana 8 después de iniciada la terapia farmacológica.

En presencia de HAS, los valores de albúmina son significativamente menores respecto a aquellos pacientes sin ésta ($p = 0.0112$).

Se observó una disminución gradual de la albuminuria, la cual fue significativa hasta la semana 16 ($p= 0.0714$, IC 95% 55.31 a 114.91). Inicialmente y a las 8 semanas de administrados los fármacos, la albuminuria se correlacionó positivamente con el nivel de creatinina ($p=0.0535$ y $.0169$ respectivamente) y fibrinógeno ($p=0.0331$ y $.0128$), disminuyendo dicha relación para la semana 16.

La albúmina sérica no mostró variaciones significativas. Este biomarcador registró una correlación positiva con los niveles de HDL hacia la semana 8 ($p=.0809$).

El colesterol total disminuyó globalmente, sin embargo este cambio no se mostró estadísticamente significativo (tabla 2).

El colesterol HDL aumentó un promedio de 12.7% por encima de su valor medio basal; dicha elevación fue estadísticamente significativa en las primeras 8 semanas ($p= 0.0001$, IC 95% 45.33 a 51.73), sin embargo, disminuye hacia la semana 16, hasta retornar a los valores basales.

El colesterol LDL disminuyó un promedio de 29.9%, siendo significativo desde la semana 8 y persistiendo hasta la semana 16 ($p= 0.0020$, IC 95% 99.33 a 113.21 y $p= 0.0089$, IC 95% 103.24 a 121.32 respectivamente), mostrando una disminución constante hasta finalizado su registro. El LDL correlaciona directamente con la albuminuria ($p=0.099$), con el fibrinógeno ($p=.0546$) y a su vez con el índice aterogénico ($p=.0001$).

Los triglicéridos mostraron un aumento significativo a las 16 semanas ($p= 0.0346$, IC 95% 209.65 a 278.73).

El índice aterogénico disminuyó significativamente a las 8 semanas, con un descenso promedio del 29.9% del valor basal ($p= 0.0004$, IC 95% 3.84 a 4.42), continuando con esta baja hasta la semana 16.

El fibrinógeno se encontró elevado en el 91.6% de los pacientes, con una media basal de 493.22 mg/dl; el cual presentó una disminución estadísticamente significativa a las 8 y 16 semanas ($p=0.0001$, IC 95% 389.18 a 440.58 y $p=0.0004$, IC 95% 393.52 a 466.14).

Los niveles de hemoglobina registrados presentaron un aumento gradual, sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa a las 8 semanas posteriores al bloqueo farmacológico ($p=0.9226$, IC 95% 13.87 a 14.93) ni a las 16 semanas ($p=0.1548$, IC 95% 14.07 a 15.09). El 19.4% de los pacientes presentaron anemia, en los cuales sí se registró un aumento significativo del nivel de hemoglobina a las 16 semanas ($p=0.0558$).

Durante la realización del estudio, 2 pacientes presentaron hipotensión, motivo por el que fueron eliminados del estudio y no fueron ingresados al análisis estadístico.

Ningún paciente presentó otros efectos adversos tales como hiperkalemia, angioedema., reacción anafiláctica, disfunción eréctil, tos.

TABLA 1. TABLA DE VARIABLES DEMOGRÁFICAS

VARIABLE DEMOGRÁFICA	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
GÉNERO FEMENINO	22	61.1 %
GÉNERO MASCULINO	14	38.89 %
SEDENTARISMO	35	97.2%
OBESIDAD	7	19.4%
TABAQUISMO	2	5.56 %
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA	7	19.4 %
DIABETES MELLITUS	36	100 %

**TABLA 2. EFECTO DEL TRIPLE BLOQUEO RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA
SOBRE BIOMARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

BIOMARCADOR	\bar{X} BASAL	\bar{X} 8 SEM	\bar{X} 16 SEM	DE basal	DE 8 SEM	DE 16 SEM	P (2 colas) 8 SEM	P (2 colas) 16 SEM	Intervalo de confianza 95% 8 SEM	Intervalo de confianza 95% 16 SEM
CREATININA mg/dl	0.9436	0.9563	1.0805	0.4662	0.4935	0.6601	0.7287	0.0160*	0.82 a 1.1	0.9 a 1.26
ALBUMINURIA mg/dl	233.0819	172.7956	85.1102	510.7921	188.6890	108.6995	0.3416	0.0714*	121.06 a 224.52	55.31 a 114.91
ALBÚMINA SÉRICA g/dl	4.1477	4.1750	4.0555	0.4885	0.5453	0.4953	0.7270	0.3325	4.02 a 4.33	3.92 a 4.2
COLESTEROL TOTAL mg/dl	200.08	191.7777	198.5277	40.48	30.8860	34.4802	0.1570	0.7840	183.3 a 200.24	189.07 a 207.97
COLESTEROL HDL mg/dl	42.1205	48.5313	41.8888	10.1721	11.6897	8.2793	0.0001*	0.8466	45.33 a 51.73	39.62 a 44.16
COLESTEROL LDL mg/dl	129.4008	106.2727	112.2897	43.2733	25.3239	32.9652	0.0020*	0.0089*	99.33 a 113.21	103.24 a 121.32
TRIGLICÉRIDOS mg/dl	205.1111	202.6666	244.1944	136.1872	112.8285	125.9711	0.8833	0.0346*	171.73 a 233.59	209.65 a 278.73
ÍNDICE ATEROGENICO	5.1341	4.1286	4.8950	1.9295	1.0677	1.2533	0.0004*	0.3478	3.84 a 4.42	4.56 a 5.24
FIBRINÓGENO mg/dl	493.2222	414.8888	429.8333	117.8338	93.7348	132.4256	0.0001*	0.0004*	389.18 a 440.58	393.52 a 466.14
HgB g/dl	14.3888	14.4028	14.578	2.1536	1.9258	1.8492	0.9226	0.1548	13.87 a 14.93	14.07 a 15.09

n.- tamaño de la muestra, \bar{X} .- media, DE.- desviación estándar, SEM.- semanas de intervención farmacológica,

* valores estadísticamente significativos

MARCADORES A LAS 8 SEMANAS	R ²	e para R ²	t	P (2 colas)
CREATININA-ALBUMINURIA	0.396	0.141	2.512	.0169
ALBUMINURIA-FIBRINÓGENO	0.411	0.139	2.626	.0128

TABLA 3. CORRELACIÓN ENTRE MARCADORES A LAS 8 SEMANAS

FIBRINÓGENO-COLESTEROL TOTAL	0.397	0.140	2.522	.0165
FIBRINÓGENO-LDL	0.323	0.149	1.990	.0546
LDL-ÍNDICE ATEROGÉNICO	0.593	0.108	4.294	.0001
ALBÚMINA-HDL	0.295	0.152	1.799	.0809
TRIGLICÉRIDOS-HDL*	0.456	0.132	2.990	.0052
ÍNDICE ATEROGÉNICO- TRIGLICÉRIDOS*	0.426	0.136	2.748	.0095
ÍNDICE ATEROGÉNICO-HDL*	0.751	.073	-6.638	.0001
ÍNDICE ATEROGÉNICO-COLESTEROL TOTAL*	0.567	0.113	4.016	.0003
COLESTEROL TOTAL-LDL*	1.000	---	---	---

R².- coeficiente de correlación, e=error estándar, t= Prueba T para la significancia de R², * correlaciones conocidas

TABLA 4. CORRELACIÓN ENTRE MARCADORES A LAS 16 SEMANAS

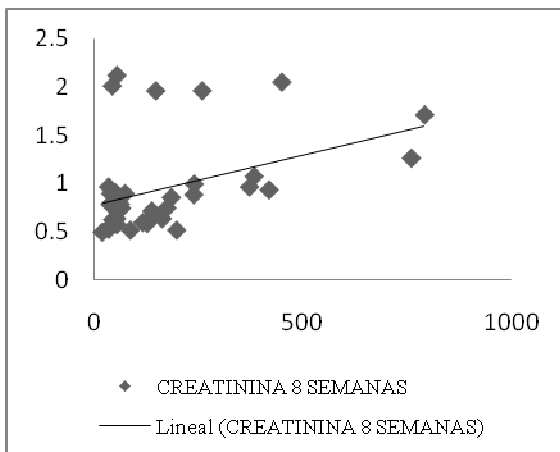
MARCADORES A LAS 16 SEMANAS	R²	e para R²	t	P (2 colas)
------------------------------------	----------------------	-----------------------------	----------	------------------------

CREATININA-LDL	0.350	0.146	2.179	.0364
ÍNDICE ATEROGÉNICO-COLESTEROL TOTAL*	0.778	0.066	7.223	.0001
ÍNDICE ATEROGÉNICO-HDL*	-0.658	0.095	-5.095	.0001
ÍNDICE ATEROGÉNICO-LDL*	0.680	0.090	5.402	.0001
COLESTEROL TOTAL-LDL*	0.820	0.055	- 8.342	.0001
COLESTEROL TOTAL-TRIGLICÉRIDOS*	0.348	0.146	2.164	.0376
ÍNDICE ATEROGÉNICO-TRIGLICÉRIDOS*	0.668	0.092	5.235	.0001

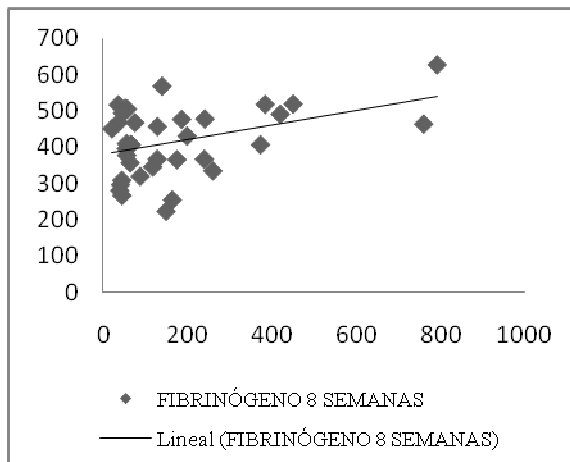
R².- coeficiente de correlación, e=error estándar , t= Prueba T para la significancia de R².* correlaciones conocidas

GRÁFICA 1. CORRELACIÓN ENTRE BIOMARCADORES

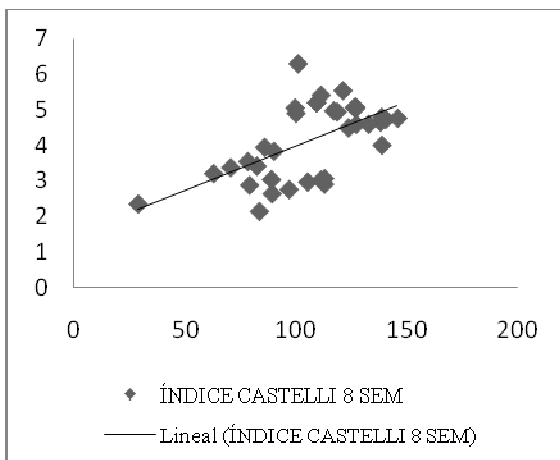
CORRELACIÓN CREATININA-ALBUMINURIA



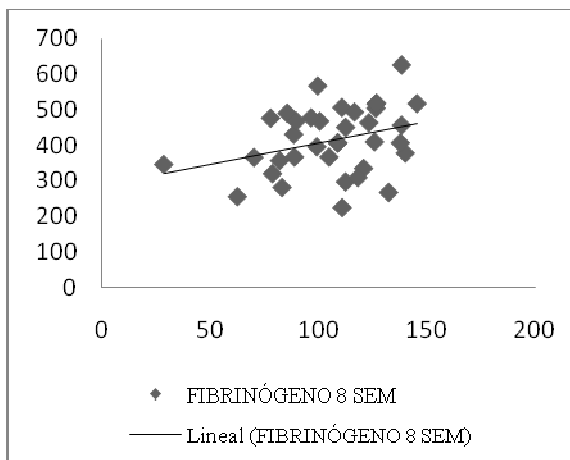
CORRELACIÓN FIBRINÓGENO-ALBUMINURIA



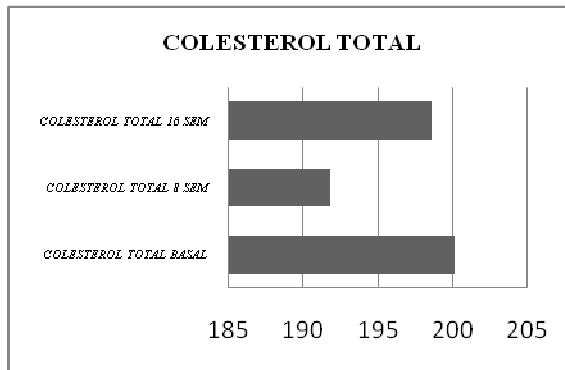
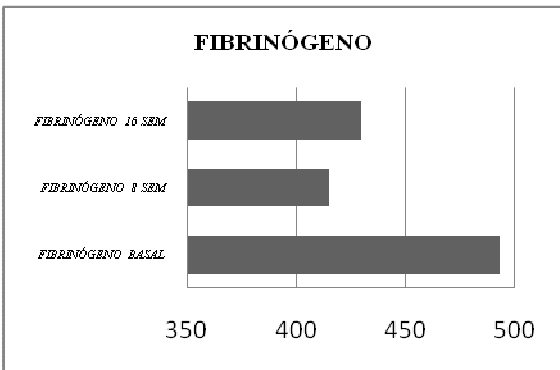
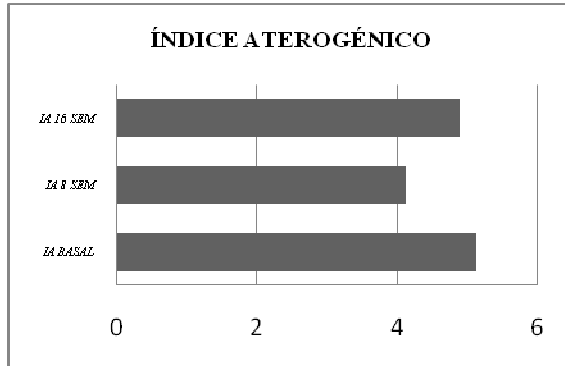
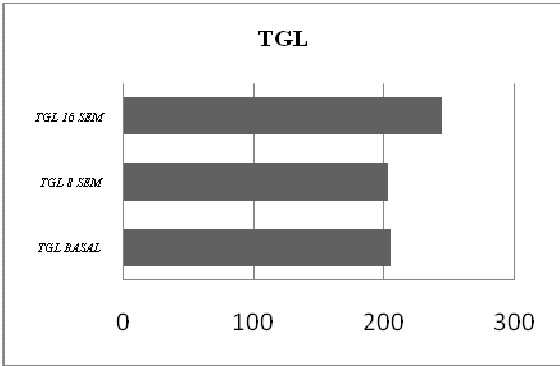
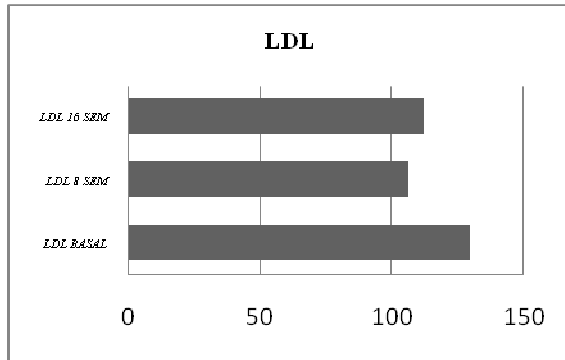
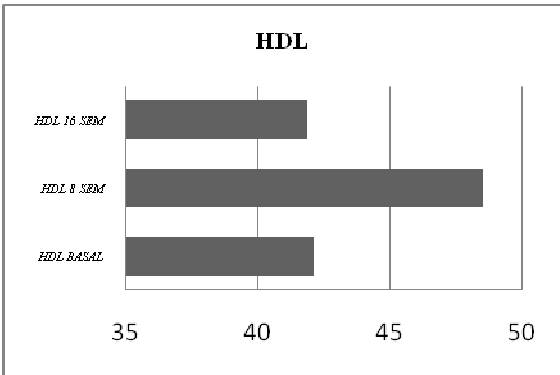
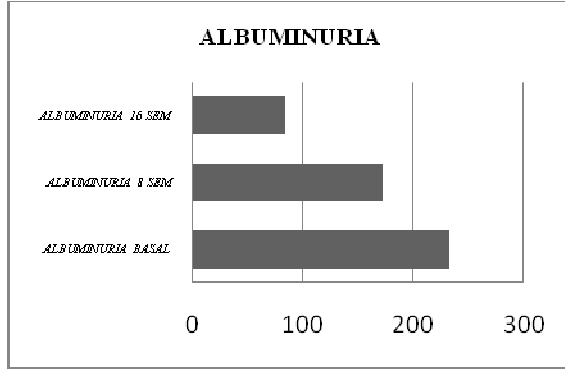
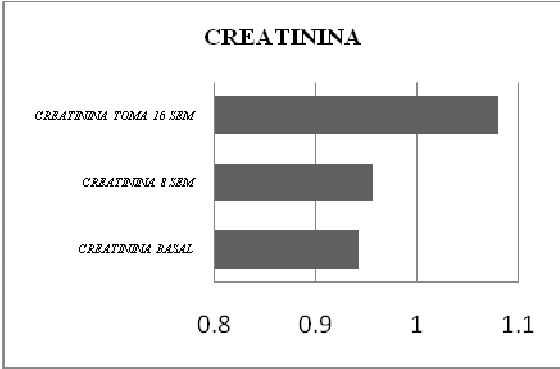
CORRELACIÓN ÍNDICE DE CASTELLI-LDL



CORRELACIÓN FIBRINÓGENO-LDL



**GRÁFICA 2. EFECTO DEL TRIPLE BLOQUEO RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTEERONA
CAMBIOS SIGNIFICATIVOS EN BIOMARCADORES**



DISCUSIÓN

En el presente estudio de análisis comparativo, se investigó el efecto de un triple bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona en 9 biomarcadores de riesgo cardiovascular disponibles en la unidad médica en la que se llevó a cabo la investigación.

Estudios previos han mostrado que el nivel de albúmina sérica y el nivel de inflamación predicen malnutrición energético-proteica y enfermedad cardiovascular; siendo el nivel de albúmina sérica el mayor predictor de mortalidad.

La síntesis de albúmina puede disminuir en la presencia de inflamación, lo que se ha asociado a enfermedad cardiovascular y puede estar relacionado con hipercitoquinemia y caquexia cardiaca (16).

En el presente estudio, no se encontró correlación entre albúmina sérica y fibrinógeno (biomarcador de inflamación); lo cual podría ser secundario a una menor citoquinemia que se presenta en los estadios 1-3 de enfermedad renal crónica en comparación a estadios avanzados, ya que el 99% de los paciente incluidos en este estudio presentan valores de albúmina sérica dentro de parámetros normales, registrándose sin cambios durante la intervención farmacológica; en contraste al registro de modificaciones significativas en el fibrinógeno; fenómeno que apoya a los estudios recientes que sugieren que la inflamación está más asociada a enfermedad cardiovascular que los niveles de albúmina sérica.

La microalbuminuria es un factor de riesgo establecido para la progresión de enfermedad renal en pacientes con diabetes mellitus 1 o 2 y se ha asociado con un incremento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular aún en poblaciones no diabéticas ni hipertensas. El porqué la microalbuminuria se ha asociado con un pronóstico adverso a largo plazo no ha sido dilucidado; sin embargo, la evidencia acumulada recientemente sugiere que la microalbuminuria representa un índice de daño vascular generalizado, ya que ha sido correlacionada con marcadores de la coagulación (factor tisular, factor VII), disfunción endotelial e inflamación, la cual ha sido directamente involucrada en la aterogénesis (13).

Se observó una disminución gradual de la albuminuria, la cual fue estadísticamente significativa; correlacionándose positivamente con el nivel de fibrinógeno, lo cual, podría sugerir que al

disminuir la inflamación vascular, disminuye el nivel de microalbuminuria; por lo tanto, si la microalbuminuria es un marcador de vasculopatía generalizada, el efecto probable del triple bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la microalbuminuria se debe a una disminución en la microinflamación y por ende del daño vascular.

Durante la progresión de la enfermedad renal crónica, la dislipidemia se caracteriza por la acumulación de partículas ricas en triglicéridos parcialmente metabolizadas, secundaria a una anomalía en los niveles de lipoproteína lipasa o en su función, resultando en hipertrigliceridemia y disminución del colesterol HDL. La microalbuminuria y la macroalbuminuria se asocian con un nivel alto de colesterol. La microalbuminuria en la enfermedad renal temprana está usualmente asociada con un incremento en el LDL; de hecho, la proteinuria en rangos nefróticos acentúa el incremento en el colesterol LDL (2).

El colesterol LDL registró una disminución de un 29.9% en promedio, la cual fue estadísticamente significativa desde la semana 8 y persistió hasta la semana 16. El LDL correlacionó directamente con la albuminuria, el fibrinógeno y con el índice aterogénico. Al igual que en reportes previos, el LDL correlaciona con la microalbuminuria; sin embargo en esta investigación, también se observa su correlación directa con los niveles de fibrinógeno, lo que podría ser secundario a un efecto de mejoría en la vasculopatía generalizada, que a su vez disminuye la aterogenicidad.

Los pacientes con enfermedad renal temprana han mostrado una disminución significativa en el colesterol HDL y estos niveles bajos de colesterol persisten en más del 50% de los pacientes que reciben diálisis, generalmente siendo insuficiente el uso de estatinas para mejorar el patrón de dislipidemia (2).

El colesterol HDL aumentó un promedio de 12.7% por encima de su valor medio basal posterior a la intervención farmacológica; dicha elevación fue estadísticamente significativa en las primeras 8 semanas, sin embargo, disminuye hacia la semana 16, hasta retornar a los valores basales; por lo que puede suponerse que existen otros mecanismos que promueven la dislipidemia o bien, la hacen refractaria al manejo médico convencional; mecanismos probablemente relacionados con la microinflamación sistémica ya descrita.

La anemia es una complicación frecuente de la enfermedad renal crónica y aún en estadios tempranos de la enfermedad renal el 25% de la población presenta anemia. El descenso en los niveles de hemoglobina comienza en estadios 2 o 3 de enfermedad renal crónica y progresa a medida que la

enfermedad renal progresa también. La anemia es un importante factor de riesgo para enfermedad cardiovascular, ya que se asocia con hipertrofia del ventrículo derecho (2).

Los niveles de hemoglobina registrados presentaron un aumento gradual, el cual no fue estadísticamente significativo; no obstante, del 19.4% de pacientes que cumplió criterio diagnóstico de anemia, dicho incremento sí fue significativo; por lo que el efecto farmacológico únicamente es tangible en quienes ya presentan disminución de HgB y no en quienes aún la conservan en parámetros normales.

La microinflamación aguda o crónica resulta en la producción de proteínas de fase aguda. Los niveles incrementados de proteína C reactiva, fibrinógeno e interleucina 6 se asocian con un incremento del riesgo cardiovascular tanto en la población general como en las personas diálisis-dependientes (2). El fibrinógeno es producido en los hepatocitos y sus efectos inflamatorios incluyen estimulación de la proliferación y migración de células musculares lisas, alteración de la función endotelial y participación en las lesiones ateroscleróticas. También es sabido que el fibrinógeno juega un importante rol en la trombosis, promoviendo la aterosclerosis, ya que infiltra el espacio subintimal, en donde se une al LDL (12).

El fibrinógeno correlaciona directamente con el valor de LDL, sugiriendo que existe una relación entre microinflamación y aterosclerosis desde estadios tempranos de la enfermedad renal crónica. Tras la administración del triple bloqueo, se presenta una disminución significativa de ambos componentes, con consecuente mejoría del riesgo cardiovascular.

De los pacientes estudiados, el fibrinógeno se encontró elevado en el 91.6% de los pacientes, lo cual se esperaba, pues ya se han reportado elevaciones en sus niveles en estadios tempranos de enfermedad renal crónica con o sin proteinuria asociada; presentando disminuciones significativas tras el triple bloqueo del sistema renina-angiotensina; lo cual podría interpretarse como una probable disminución de la microinflamación sistémica, con repercusión benéfica en la vasculopatía generalizada y disfunción endotelial, pues el fibrinógeno también correlaciona significativamente con los niveles de albuminuria, que como ya se ha mencionado, es un marcador de daño endotelial.

Es probable que el efecto del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona se deba a un efecto en la remodelación vascular. La remodelación vascular es un proceso activo, generalmente adaptativo, de cambios estructurales que involucran al crecimiento, muerte, proliferación y migración celular y a la producción o degradación de sustancias de la matriz extracelular arterial,

todo lo cual es regulado dinámicamente por la interacción de factores de crecimiento, sustancias vasoactivas y estímulos hemodinámicos (15).

Se ha propuesto que la aldosterona contribuye a la regulación del PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), el cual es sintetizado localmente en la pared de los vasos sanguíneos y en el endotelio vascular, inhibiendo el clivaje de plasminógeno en plasmina, y disminuyendo consecuentemente la fibrinólisis. Sus niveles correlacionan fuertemente con el nivel de aldosterona sérica, por lo que se deduce la existencia de una interacción entre la aldosterona y el sistema fibrinolítico.

El hecho de que en el presente estudio, el fibrinógeno se encuentre inicialmente elevado en más del 90% de los pacientes, sugiere un estado inflamatorio por alteraciones tempranas en el sistema fibrinolítico; y la disminución estadísticamente significativa tras el bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona apoya la suposición de que la angiotensina y la aldosterona regulen la fibrinólisis y remodelación vascular.

En base a lo anterior, podría proponerse al triple bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona como posible terapia para el control de mediadores de inflamación, como coadyuvante a la terapéutica estándar.

CONCLUSIONES.

- El triple bloqueo farmacológico del eje renina-angiotensina-aldosterona modifica significativamente los biomarcadores de riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica.
- Los valores iniciales elevados de fibrinógeno (marcador de inflamación) en pacientes con insuficiencia renal estadio 1-3, sugieren un temprano estado inflamatorio, aunado o secundario a alteraciones en el sistema fibrinolítico; por lo que la disminución estadísticamente significativa de éste tras el bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona apoya la suposición de que la angiotensina y la aldosterona regulan el proceso de fibrinólisis y remodelación vascular; proponiendo al triple bloqueo con IECA-ARA-espironolactona como un antiinflamatorio microvascular.
- El triple bloqueo disminuye significativamente la microalbuminuria, el cual es un marcador de vasculopatía generalizada. El efecto es probablemente secundario a una disminución en la microinflamación vascular y por tanto, a una disminución del daño vascular sistémico.
- Es probable que el efecto del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona se deba a un efecto en la remodelación vascular y microvascular, con la consecuente reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica temprana.
- El triple bloqueo mejora el perfil lipídico, con un aumento significativo del HDL y disminución del LDL, con mejoría del índice aterogénico.
- El triple bloqueo aumenta significativamente los niveles de HgB en pacientes anémicos, en estadios tempranos de enfermedad renal crónica.

PALABRAS CLAVE.

- IRC.- Insuficiencia renal crónica.
- DM.- Diabetes mellitus.
- HAS.- Hipertensión arterial sistémica.
- EVC.- Evento vascular cerebral.
- IMC.- Índice de masa corporal.
- TA.- Tensión arterial.
- PCR.- Proteína C reactiva.
- Il-6.- Interleucina 6.
- IECA.- Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.
- ARA.- Antagonista del receptor de angiotensina II.
- HDL.- High density lipoprotein.
- LDL.- Low density lipoprotein.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Frenk M Julio. Bases para la evaluación de la tecnología y la calidad de la atención a la salud. *Revista de Salud Pública de México*. 1998; No. 3, Vol. 30 may-jun. 221-229.
2. Ravinder K. Wali, M.D; Chronic Kidney Disease: A Risk factor for Cardiovascular Disease. *Cardiology Clinics*. 2005; No. 23. 343-362.
3. Ralf Dikow, M.D; Pathophysiology of Cardiovascular Disease and Renal Failure. *Cardiology Clinics*. 2005; No. 23. 311-317.
4. Martin Mackinnon, M.D; Combination Therapy With an Angiotensin Receptor Blocker and an ACE Inhibitor in Proteinuric Renal Disease: A Systematic Review of the Efficacy and Safety Data. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006; Vol. 48, No 1, Julio. 8-20.
5. Stephano Bianchi, M.D; Antagonists of Aldosterone and Proteinuria in Patients with CKD: An Uncontrolled Pilot Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005; Vol. 46, No.1, Julio. 45-51.
6. Henry R. Black, M.D; Evolving role of aldosterone blockers alone and in combination with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers in hypertension management: A review of mechanistic and clinical data. *American Heart Journal*. 2003; Vol. 14, No. 4. 565-570.
7. Ursula C. Brewster, M.D; the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and the Kidney: Effects on Kidney Disease. *The American Journal of Medicine*. 2004; Vol. 116. 263-270.
8. Murray Epstein, M.D; Aldosterone Blockade: An Emerging Strategy for Abrogating Progressive Renal Disease. *The American Journal of Medicine*. 2006; Vol. 119. 912-919.
9. Jay N. Cohn, M.D; What is the role of angiotensin-receptor blockade in cardiovascular protection?. *American Heart Journal*. 2006; Vol 859.1-5.
10. Marian Goicoechea, M.D; Clinical Significance of Cardiac Troponine T Levels in Chronic Kidney Disease Patients: Predictive Value for Cardiovascular Risk. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004; Vol 43, No.5. 846-853.
11. Linda Fried, M.D; Inflammatory and Prothrombotic Markers and the Progression of renal Disease in Elderly Individuals. *Journal of American Society of Nephrology*. 2004; Vol.15. 3184-3191.

12. Charles B. Eaton, M.D; Traditional and Emerging Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Primary Care Clinics in Office Practice*. 2005; Vol 31. 963-976.
13. Spyridon Koulourius, M.D; Microalbuminuria: A strong predictor of 3-year adverse prognosis in nondiabetic patients with acute myocardial infarction. *American Heart Journal*. 2005; Vol. 149. 840-845.
14. Matthew A. Roberts, M.D; Cardiovascular Biomarkers in CKD: Pathophysiology and Implications for Clinical Management of Cardiac Disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006; Vol. 48, No.3. 341-360.
15. Gibbons GH, Dzau VJ: The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994; 330: 1431-1438.
16. Hirokazu, Honda; Serum Albumin, C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006; vol. 47, No.1. 139-148.
17. Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, Becker G; Double-Blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone Receptor antagonist Spironolactone in Patients who have persistent proteinuria and are on long term angiotensin-converting enzyme inhibition therapy with ow without an angiotensins II receptor blocker. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:256-262.
18. Rahman M, Pressel S, Davis B, Nwachuku C, Wright J, Whelton P, Barzilay J, Batuman V, Eckfedt J, Farber M, Hernriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T; Renal outcomes in high risk hypertensive patients treated with a angiotensin converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs diuretic. *Arch Inter Med* 2005;165:936-946.
19. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll G, Jaffey J, Clark H; Combination therapy with an Angiotensin Receptor Blocker and an ACE inhibitor in Proteinuric renal disease: A systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006;48:8-20.

ANEXOS

México D. F., a

Día		Mes		Año	

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

A quien corresponda.

Yo _____ por medio de la presente, acepto libre y voluntariamente participar en el proyecto de investigación: **“Efecto Del Triple Bloqueo Del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona Sobre Los Biomarcadores De Riesgo Cardiovascular En Insuficiencia Renal Crónica”**.

Se me ha explicado que mi participación consiste en ser parte de un trabajo de investigación, del cual podrían derivarse beneficios, como la identificación de marcadores de riesgo cardiovascular útiles para reconocer a pacientes con riesgo de presentar enfermedad cardiovascular, en quienes se deberían iniciar medidas preventivas o de tratamiento.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes y molestias de mi participación en el estudio, como son hipotensión arterial, hiperkalemia, angioedema, reacción anafiláctica, disfunción eréctil y tos. En todas estas circunstancias se brindará el manejo adecuado para el caso y vigilancia por el investigador responsable y personal que se requiera.

El investigador principal se ha comprometido a darme la información oportuna, así como responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevan a cabo o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en el que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo.

El investigador principal se ha comprometido a manejar con confidencialidad los datos relacionados con mi persona.

Por lo declarado anteriormente firmo en entera disponibilidad.

Nombre del investigador _____

Nombre y firma del paciente _____



Nombre y firma del testigo

JUDI-01/05

Formato Estandarizado de Protocolo de Investigación

I. FICHA DE IDENTIFICACIÓN

1.1. Título del proyecto de investigación:
EFFECTO DEL BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA SOBRE LOS BIOMARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.

1.2 Investigadores participantes: Nombre: Puesto o cargo: Firma:

I. Investigador principal
Dra. Liliana López Alvarez. Residente de Medicina Interna.
H.G. Ticomán, SSGDF.

II. Investigador titular en la institución (en caso de inv. extra institucional)

III. Asesor de la investigación o investigador asociado
Dra. María Guadalupe Flores Alcantar Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna, H.G. Xoco SSGDF.

Domicilio y teléfono del investigador titular
**Paseo Nuevo No. 53. Col. Paseos de Taxqueña. Del. Coyoacán. C.P. 04250. México, Distrito Federal.
Tel. 5670 8573.**

Unidad (es) operativa (s) donde se realizará el estudio
Hospital General Xoco, SSGDF

Servicio donde se realizará el estudio:

Medicina Odontología Nutrición Administración
 Enfermería Psicología Trabajo Social Otra, especifique.

Área de especialidad donde se realizará el estudio:

Anestesiología Medicina Interna Urgencias Médico - Quirúrgicas Dermatopatología
 Cirugía General Medicina Familiar Cirugía Pediátrica Medicina del Enfermo en Estado Crítico
 Ginecología y Obstetricia Ortopedia Cirugía Plástica y Reconstructiva Otra, Especifique.
 Medicina Legal Pediatría Dermatología

Periodo de estudio: 0 1 0 4 0 8 al 0 1 0 2 1 0
 Día Mes Año al Día Mes Año

1.3 Datos de validación: Nombre Firma

I. Jefe de Enseñanza e Investigación
Dra. María Guadalupe Flores Alcantar

II. Director de la Unidad Operativa

III. En caso de tesis, Profesor Titular de la Especialidad
Dr. José Juan Lozano Nuevo. Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna, H.G. Ticomán. SSGDF

1.4 Aprobación y registro: (para ser llenado por el Secretario Técnico del Cuerpo Colegiado que corresponda)

Fecha de recepción: Día Mes Año Fecha de aprobación: Día Mes Año

Presentes en sesión de trabajo, los miembros del Cuerpo Colegiado que se señala, perteneciente a la Secretaría de Salud del Distrito Federal, por acuerdo de consenso, firman la evaluación del protocolo que se indica.

Presidente: **DR. JORGE ARTURO AVIÑA VALENCIA** Vocal de Bioética: **DR. JUAN MANUEL NAVARRO GUTIERREZ**

Vicepresidente: **DRA. MONICA ESCOBAR MARTINEZ** Vocal de Bioseguridad: **DR. EDUARDO PEREZ MARTINEZ**

Secretario Técnico: **DRA. MARIA GUADALUPE FLORES ALCANTAR** Vocal de Bioseguridad: **LIC. HERMINIA MARTINEZ NOVILLAN**

Vocal de Bioética: **DR. MIGUELA MARQUEZ SAUCEDO** Vocal de Investigación: **DR. LAURO FERRER**

Comisión de Ética, Bioseguridad e Investigación Aprobado (Marcar en que número de revisión)

Subcomisión de Investigación y Bioética Aprobado con observaciones (en anexo)

Comité de Enseñanza, Investigación, Capacitación y Ética Hacer correcciones y presentar nuevamente (en anexo)

Unidad operativa: Rechazado (en anexo)

Fecha de registro: 2 5 0 4 0 8 Código de registro: 2 0 7 0 1 0 1 7 0 8
 Día Mes Año Unidad Clave Número Año