



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
E INVESTIGACION
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
"IGNACIO CHAVEZ"

VALORACION DEL EFECTO ANTIPROTEINURICO DE
UN INHIBIDOR DE LA ENZIMA CONVERSORA Y UN
BLOQUEADOR DE RECEPTORES TIPO I DE
ANGIOTENSINA II EN PACIENTES CON
GLOMERULOPATIAS PROTEINURICAS

TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PRESENTA
DRA. DORIS ELIZABETH SOTO AZAÑON
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

N E F R O L O G I A



INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGIA
IGNACIO CHAVEZ

MEXICO, D. F.

MAYO 2000



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.

**VALORACIÓN DEL EFECTO
ANTIPROTEINURICO DE UN INHIBIDOR DE LA ENZIMA
CONVERSORA Y UN BLOQUEADOR DE RECEPTORES TIPO 1 DE
ANGIOTENSINA II EN PACIENTES CON GLOMERULOPATIAS
PROTEINURICAS.**

Indice.

I.	Resumen	2
II.	Marco Teórico	3-16
III.	Justificación	17
IV.	Objetivos	18
V.	Material y Método	19-21
VI.	Resultados	22-27
VII.	Discusión	28-29
VIII.	Conclusiones	30
IX.	Bibliografía	31-33

Resumen

La naturaleza y gravedad de la enfermedad condiciona la lesión renal que suele ser progresiva hasta llegar a insuficiencia renal crónica terminal.

Independientemente del mecanismo que desencadene la alteración renal, las glomerulopatías proteinúricas por su comportamiento se han asociado a mayor probabilidad de progresión de daño renal. Por otra parte la hipertensión arterial sistémica es otro factor de riesgo asociado a progresión de daño renal.

Considerando lo anterior es importante comprender el mecanismo y fisiopatología de la proteinuria. Múltiples factores como la permeabilidad glomerular anormal a proteínas, hormonas y factores de crecimiento se han asociado a disfunción de las células tubulares y aumento de la matriz extracelular de la membrana basal glomerular.

La Angiotensina II (Ang II) juega un rol patogénico multifactorial en la progresión de enfermedad renal. Sin embargo la búsqueda del tratamiento que limite la ultrafiltración glomerular de proteínas conduce a tomar medidas tales como reducir el contenido de proteínas de la dieta y a utilizar fármacos que actúen sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, solos o en combinación.

La hipótesis propuesta para utilizar una terapia farmacológica combinada es tratar de inhibir el efecto negativo de Ang II a dos diferentes niveles: Síntesis y receptor (13).

El presente estudio propone una alternativa terapéutica utilizando un IECA (Enalapril) y un Antagonista de receptores de Ang II (Losartan), en pacientes con Glomerulopatías Proteinúricas. El resultado obtenido en 6 pacientes estudiados por un periodo total de 10 semanas fue una marcada tendencia a reducir la proteinuria principalmente en la fase de tratamiento combinado en comparación con el periodo de lavado. Cabe mencionar que la presión arterial sistémica no tuvo cambios importantes, lo cual puede sugerir que la reducción en la proteinuria que se logró con el tratamiento sólo o combinado es independiente del control de la presión arterial.

El objetivo final que se persigue realizando estudios como estos es buscar nuevas estrategias terapéuticas que puedan ser utilizadas sin producir mayores efectos secundarios a los pacientes, asimismo buscando limitar y/o revertir el daño renal mejorando la evolución de la enfermedad y del paciente.

Marco Teórico.

INTRODUCCION A LA ENFERMEDAD RENAL.

La insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) es un síndrome secundario tanto a padecimientos primarios renales, como a padecimientos sistémicos.

El primer grupo incluye las glomerulopatías y nefropatías túbulointersticiales, mientras que en el segundo grupo se encuentran la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y algunas colagenopatías. Cualquiera de estas entidades patológicas o su combinación, lesionan el parénquima renal hasta disminuir su función prácticamente a cero. En este proceso se alteran mecanismos tendientes a preservar el volumen corporal y sistemas tales como el hematológico, vascular y músculoesquelético lo cual conduce a edema, hipertensión arterial, anemia y osteodistrofia. Las repercusiones sistémicas de la IRCT llevan al enfermo a un estado de gravedad y pueden ocasionar su muerte por complicaciones cardiacas, electrolíticas, del equilibrio ácido-base, pulmonares o neurológicas.

La población con enfermedad renal en estadio terminal (IRCT) en los Estados Unidos está compuesta cerca de 300,000 pacientes quienes son sometidos a diálisis y 70,000 pacientes con trasplantes renales funcionales.

Con la prevalencia de IRCT creciendo a una tasa entre 7 y 9% por año, se proyecta que habrá más de 500,000 de tales pacientes para el año 2010.

Aunque la incidencia global de IECT es de 242 casos por millón de población por año, los negros tienen una incidencia desproporcionadamente alta (758 por millón de población por año) comparada con blancos (180 por millón de población por año). La diabetes es la principal causa de IECT (aproximadamente 35% de casos recién diagnosticados de IECT son causados por diabetes), seguido de cerca por hipertensión (aproximadamente 30%), pero entre negros americanos IECT atribuida a hipertensión es más común (aproximadamente 40%). Otras causas de IECT incluyen glomerulopatías primarias y secundarias, enfermedad renal intersticial y quística y uropatía obstructiva (29). La infección por VIH es una causa cada vez más común de IECT. En algunas unidades de diálisis, la prevalencia de HIV puede ser tan alta como 38% (28).

En Estados Unidos se calcula que el costo promedio del cuidado para un paciente que recibe diálisis es de \$45,000 por año. La expectativa total de vida para adultos con IECT es aun menor de una década, una cifra similar para otras serias enfermedades crónicas tales como el cáncer (5). En el pasado la tasa de mortalidad en Estados Unidos había excedido 25 % por año, sobrepasando las tasas de mortalidad en Europa y Japón. Sin embargo mejoría reciente en el cuidado de pacientes que dependen de diálisis ha llevado a mejoría en la sobrevida.

MECANISMOS GENERALES DE DAÑO.

Los mecanismos de lesión renal que producen una enfermedad progresiva se entienden cada día mejor. En los procesos primarios (mecanismos que inducen lesión renal) y en los secundarios (una cascada de respuestas tisulares es activada por el daño inicial) implican inmunidad humoral como la mediada por células que son responsables de la inflamación renal y la fibrosis.

Respecto a la característica y extensión de la lesión inmunológica están determinadas por la accesibilidad y distribución de los antígenos renales, las características bioquímicas del anticuerpo depositado y mediadores inflamatorios secundarios específicos que son inducidos por el proceso patológico primario.

Los mecanismos de daño no inmunológico incluyen aumento de presión y flujo e hiperfiltración del capilar glomerular, fricción y sobrecarga intravascular anómala. La información obtenida a partir de estudios experimentales indica que estos factores pueden alterar la estructura de las proteínas sintetizadas por las células blanco de manera que contribuyen a una lesión inflamatoria persistente. (7)

Las alteraciones glomerulares primarias, la glomerulopatía diabética y la hipertensión arterial sistémica suelen progresar con mayor rapidez que las enfermedades túbulointersticiales. Diversos factores de riesgo clínico, junto con el tipo de enfermedad se han asociado a una mayor probabilidad de progresión de la enfermedad. Los pacientes que presentan proteinuria tienen mayor probabilidad de deterioro de la función renal, en comparación con aquellos pacientes que no la presentan.

La hipertensión arterial sistémica parece ser otro factor de riesgo de progresión en la enfermedad renal. Los mecanismos por los cuales se produce hipertensión arterial sistémica tras el daño renal secundario a otra lesión primaria, implican probablemente una combinación de retención de sodio y agua además de activación persistente de varios sistemas presores como el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y ciertos mediadores vasculares locales como la activación de la endotelina o la supresión del óxido nítrico. Junto con los efectos deletéreos de la hipertensión arterial sistémica, los mecanismos compensadores que experimentan las nefronas tras superar las lesiones iniciales debidas a una nefropatía primaria, parecen unirse para perpetuar el daño. Sea cual sea el origen de este aumento en la presión de perfusión renal, numerosos estudios han mostrado una asociación directa entre la hipertensión arterial sistémica y la velocidad de progresión del daño renal. Cabe mencionar que la reducción en la presión arterial sistémica mantiene o limita la disminución en la TFG y por consiguiente la progresión de daño renal.

Finalmente otros factores como el sexo masculino, la hipercolesterolemia, origen afroamericano y el hábito tabáquico, tienen efectos persistentes pero más modestos en la progresión de daño renal.

GLOMERULOPATÍAS Y DAÑO RENAL POR PROTEINURIA.

La prevalencia de las glomerulopatías en los adultos es cerca del 25 %, generalmente como síndrome nefrótico idiopático.

Las glomerulopatías pueden ser resultado en algunos casos de enfermedad sistémica, aunque la mayor parte es idiopática. De este porcentaje un 20 % del síndrome nefrótico en el adulto corresponde a una causa remanente durante la niñez. Por otra parte el síndrome nefrótico secundario se asocia a enfermedades tales como enfermedad de cambios mínimos, glomerulosclerosis focal y segmentaria, nefropatía por IgA (27).

Alteraciones estructurales y funcionales así como la integridad de la circulación del capilar glomerular han sido asociadas al desarrollo de una o varias alteraciones clínicas como: Hematuria, proteinuria, disminución en la filtración glomerular (FG) e hipertensión arterial sistémica. De acuerdo a la presentación clínica debe buscarse una patología específica que puede involucrar uno o varios órganos y/o sistemas.

Considerando lo anterior las glomerulopatías primarias pueden clasificarse en proteinúricas o no proteinúricas. Las primeras tienden a comportarse con moderada o severa excreción de proteínas que en algunos casos llega a ser un Síndrome Nefrótico florido.

El síndrome nefrótico se define como: albuminuria, hipoalbuminemia, hiperlipidemia y edema. El distintivo de un estado nefrótico es la excreción de proteínas que puede ser en algunos casos mayor de 3.5 gr./1.73m² SC/día. (1-2). El peso, la carga o la selectividad de la pared del capilar glomerular a las proteínas, son factores que participan en la filtración de proteínas por el capilar glomerular. Alteraciones en estos factores tienen como consecuencia un filtrado excesivo de proteínas del plasma hacia la orina.

La proteinuria persistente se define como una excreción elevada y cuantificada en varias ocasiones, independientemente de otros factores como postura, ejercicio y presión arterial. El 80 y 90 % de los casos con más de 4 gr./día de excreción urinaria de proteína tienen síntomas. La presencia de proteinuria sugiere una investigación clínica y de laboratorio profunda independientemente de su grado, incluso requerirse una biopsia renal para el diagnóstico.

El estudio y control de la proteinuria aunque variable en cada caso puede modificar el pronóstico de la enfermedad renal. Factores asociados al síndrome nefrótico como hematuria, hipertensión arterial sistémica y principalmente el tipo de lesión histológica pueden definir el pronóstico a corto y largo plazo.

Existen múltiples teorías acerca de la patofisiología de progresión de muchas nefropatías, la más convincente sugiere la reducción inicial en el número de nefronas dañadas progresivamente con un consecuente incremento de la presión intraglomerular y del flujo plasmático renal. La hipertensión capilar glomerular normalmente se acompaña del paso de proteínas a través de la barrera glomerular. Los solutos y las proteínas de bajo peso molecular eventualmente se filtran y se reabsorben en los túbulos.

En el pasado la proteinuria ha sido considerada un indicador de la anormalidad en la permeabilidad glomerular, aunque en la actualidad sigue considerándose por algunos Nefrólogos como un simple marcador de la severidad de lesión renal.

Los resultados de muchos estudios indican que la proteína filtrada a través del capilar glomerular puede tener toxicidad renal intrínseca. Recientemente la proteinuria ha sido reconocida como un factor potencial involucrado en la progresión de daño renal.

En el estudio de Thomas y colaboradores (5) sugieren que la apoptosis de las células tubulares es la que desencadena proliferación y daño tubular, cambios observados en modelos experimentales con proteinuria pura y sobreproducción de esta al darles una carga de albúmina bovina en comparación con otro grupo que a diferencia del primero recibió solución salina. Estos hallazgos se encontraron al realizar hibridización in situ y microscopía electrónica en tejido renal. Concluyen que la proteinuria y la atrofia tubular esta última inducida por apoptosis se asocian a falla renal progresiva. (5)

Por otra parte otros factores de riesgo independientes como hipertensión arterial sistémica, juegan un papel en la **progresión de este daño renal**. (1-2-4-27)

El tratamiento que persigue reducir la proteinuria ha tenido un impacto benéfico en la disminución del volumen de filtración glomerular y puede usarse en la identificación de subcategorías de pacientes con enfermedad renal proteinúrica que tienen tendencia a progresar y que pueden limitarse con intervención terapéutica temprana. (28)

La reducción en la proteinuria con terapia farmacológica utilizando un inhibidor de la enzima convertidora más antiinflamatorio no esteroideo ha sido utilizado de forma experimental como en la práctica clínica. (4-11)

¿La ultrafiltración de proteínas esta asociada a progresión de enfermedad renal proteinúrica?

Esta es una pregunta que se ha planteado en la literatura sobre enfermedad glomerular en los últimos 20 años. Se ha observado asociación entre proteinuria severa y progresión rápida de la enfermedad. La proteinuria basal se ha considerado un factor predictivo en la disminución subsecuente de la función renal. (3)

PERMEABILIDAD GLOMERULAR ANORMAL A LAS PROTEINAS, HORMONAS Y FACTORES DE CRECIMIENTO COMO CAUSAS DE DISFUNCION DE LAS CELULAS TUBULARES PROXIMALES.

Observaciones iniciales han implicado a componentes de la matriz extracelular de la membrana basal glomerular (MBG), los cuales se localizan entre el endotelio y las células del epitelio, y están organizados de tal forma que sirven de barrera selectiva en el paso de macromoléculas circulantes.

Utilizando microscopía fluorescente in vivo se ha logrado determinar la importancia de las células del epitelio en la superficie del riñón, observándose destrucción selectiva de los podocitos.

Los mecanismos de excreción urinaria de proteínas son consecuencia de enfermedad renal que tiene dos orígenes: **1)** Incremento en la filtración glomerular, **2)** Disminución en la reabsorción tubular.

Los dos eventos pueden distinguirse por la composición molecular de proteínas urinarias. (11)

La proteinuria es una consecuencia de anomalías en la función de la barrera glomerular. Las proteínas del plasma se reabsorben a nivel del epitelio tubular proximal por endocitosis, vía cotrasporte, mediado por receptores o vías constitutivas las cuales degradan las proteínas dentro de los lisosomas.

La capacidad de reserva de las células tubulares proximales es limitada por lo que el incremento de proteínas induce congestión de los lisosomas y ruptura eventual con exposición del citoplasma celular y del intersticio renal a las enzimas lisosomales con un efecto dañino.

Otro punto importante es la expresión de receptores tubulares para hormonas y factores de crecimiento, algunos de estos son filtrados como parte de la proteinuria no selectiva en una variedad de enfermedades glomerulares. Por ejemplo en animales y humanos nefróticos, la excreción urinaria de insulina y del factor de crecimiento insulinoide I (IGF-I), un péptido de 7600 daltons, estimulan la proliferación celular y los depósitos de matriz extracelular. IGF-I es mitogénico para las células del túbulo proximal (3- 31)

En el líquido tubular de ratas nefróticas se ha observado un incremento en la captación de timidina tritiada cuando se agrega IGF-I a las células en cultivo, lo cual puede prevenirse al bloquear con anticuerpos el receptor para IGF-I. (3-32)

El IGF-I estimula la síntesis de componentes de la matriz extracelular, lo cual puede tener un potencial e importante papel en el desarrollo de daño tubulointerstitial progresivo asociado con enfermedad glomerular crónica. Al incubar células de túbulo proximal de ratas con IGF-I recombinante humano, el extracto urinario de estas ratas nefróticas incrementa la síntesis de colágena tipo I y IV. En presencia del antagonista de receptores de IGF-I la respuesta celular del tracto urinario fue marcadamente reducida. (3-33)

Otras investigaciones han demostrado que el IGF-I incrementa la expresión de receptores tipo II para factor transformante de crecimiento β (R II -TGF- β) que afecta la producción de TGF- β . Lo anterior apoya que el sistema TGF- β /TGF- β tipo II contribuye al acúmulo de matriz extracelular en modelos experimentales de enfermedad renal severa. (3)

Asociación entre progresión de daño renal, regulación de la expresión de genes pro inflamatorios y de agentes vasoactivos por sobrecarga de proteína tubular.

In vitro la sobrecarga de albúmina y otras proteínas en el túbulo proximal, con o sin componente lipídico, activan la expresión de genes que codifican para factores vasoactivos así como para moléculas pro inflamatorias con un efecto tóxico potencial en el riñón.

Proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) y osteopontina.

El exceso de proteínas en los túbulos puede inducir la expresión génica de MCP-1, lo que ha sido documentado en modelos experimentales con células tubulares proximales en cultivo estimuladas con albúmina o hierro-transferrina. La MCP-1 es producida por monocitos y por algunas otras células incluyendo las células del epitelio tubular proximal. Específicamente, el RNAm de MCP-1 fue inducido en células tubulares proximales por concentraciones altas de proteína urinaria. Estudios adicionales han mostrado una única vía de transducción independiente de tirosin cinasa. (34-35-36)

MCP-1 tiene propiedades quimiotácticas sobre monocitos/macrófagos, linfocitos T y puede estimular la migración de células mononucleares al intersticio. (3-29)

En algunos tipos de células incluyendo células mesangiales y endoteliales, la expresión del gen para MCP-1 depende de la actividad del factor nuclear Kappa B (NFκB). (37-38)

NFκB esta presente en forma inactiva en el citoplasma de la mayoría de las células y es activado por degradación proteolítica de la subunidad inhibitoria IκB. El resultante es un dímero de NFκB que transloca en el núcleo y activa la transcripción de interferón, citoquinas y moléculas de adhesión. En otras células la transcripción de NFκB puede ser consecuencia del estrés causado por un acúmulo de proteínas en la célula del retículo endoplásmico. La congestión del retículo endoplásmico puede activar ciertos mecanismos que probablemente involucren la producción de radicales de oxígeno.

Las células infectadas usan un mecanismo muy similar con respuesta antiviral efectiva.

En ratas con proteinuria por sobrecarga renal de proteínas, los niveles de RNAm para MCP-1 están sobrerregulados y esta proteína se localizó en los túbulos. (39)

Otra molécula con potente actividad quimiotáctica para los monocitos es la osteopontina, glucoproteína de matriz que originalmente fue aislada en hueso. Estudios recientes en modelos de nefritis anti-Thy-1, nefritis de Heyman pasiva (NHP) y nefrosis inducida por puromicina, han encontrado una relación entre osteopontina e infiltrado intersticial.

Eddy y Gianchelli (3-39-40-41) fundamentaron que solamente en el curso de proteinuria inducida por sobrecarga de proteínas en ratas, los niveles de RNAm para osteopontina se encontraron elevados en los túbulos corticales. Mediante inmunohistoquímica, monocitos intersticiales fueron identificados en vecindad a los túbulos con tinción positiva para osteopontina. Estos resultados sugieren que además de MCP-1, la osteopontina es otra molécula que puede ser el punto de inicio en la reacción inflamatoria intersticial, aunque aún no hay suficiente evidencia que apoye que las células del túbulo proximal secreten osteopontina al espacio intersticial.

Por otra parte la molécula llamada RANTES (Regulated, upon activation, normal T expressed and secreted), es otra citoquina proinflamatoria con potente actividad quimiotáctica, que induce migración selectiva y activación de diferentes células inflamatorias como macrófagos, granulocitos y principalmente incrementa la proliferación de linfocitos T, puede estar expresada en células del mesangio y túbulo renal (3-43).

Endotelina (ET).

La hipertensión capilar glomerular condiciona un incremento en la permeabilidad glomerular para macromoléculas, lo cual aumenta la concentración de proteínas en el túbulo proximal como consecuencia a una mayor reabsorción en estos, por otra parte hay un acúmulo anormal de proteínas en los endolisosomas y retículo endoplásmico que activa NFκB en el núcleo así como la expresión de genes que codifican factores vasoactivos e inflamatorios independientes. Esto estimula la proliferación de fibroblastos y una reacción inflamatoria intersticial, con aumento en la síntesis de matriz extracelular y finalmente fibrogénesis. La endotelina existe en tres diferentes isoformas, una de estas la ET-1, que ha sido ampliamente implicada en la progresión de enfermedad renal.

Las endotelinas son generadas por numerosas células en el riñón, incluyendo los túbulos que secretan abundante ET-1 y ET-3. Las células del epitelio del túbulo colector medular interno generan más ET-1 que las células del túbulo proximal. La exposición de células del túbulo proximal a concentraciones elevadas de albúmina estimula la producción de ET-1.

La síntesis renal de ET-1 ocurre en enfermedad renal proteinúrica progresiva en humanos. (42-43-44)

En el modelo de riñón remanente la expresión del gen que codifica para ET-1 y la excreción del péptido correspondiente en la orina, incrementan y correlacionan con la progresión de daño renal. En NHP la ET-1 urinaria se correlaciona con el incremento de proteinuria y el daño renal estructural. (3-30-31)

Angiotensina II.

El rol patogénico de la Angiotensina (Ang) en enfermedad renal progresiva es multifactorial. Además de la regulación sistémica y hemodinámica local.

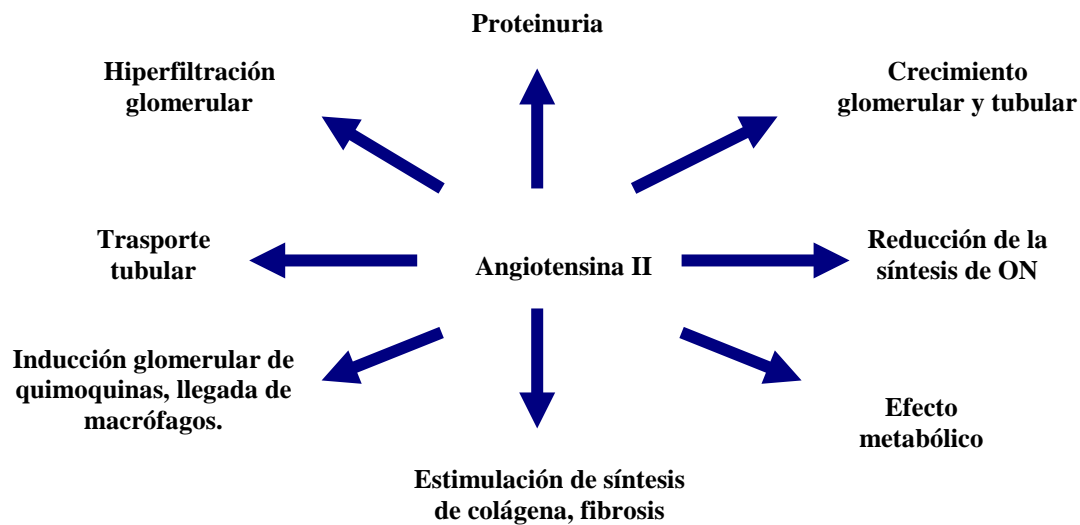
En los últimos años, se han acumulado innumerables observaciones acerca de la angiotensina II (Ang II) sobre diversos efectos tales como estimulación del crecimiento, inducción de fibrogénesis e inmunomodulación. La Ang II es secretada por concentraciones nanomolares en el líquido tubular y a lo largo de las células renales. Por otra parte la Ang II media la inducción de citoquinas y factores de crecimiento probablemente estimulando un factor particular en distintas células renales. Estos factores muy probablemente pero no necesariamente secretan y activan células de forma parácrina o endocrina. Endotelina -1, Interleuquina 6, MCP-1, Factor activador de plaquetas, Factor de crecimiento derivado de las plaquetas, TGF-B son inducidos en las células del mesangio, mientras que RANTES y también endotelina son secretadas en células del endotelio glomerular(48).

Respecto al rol profibrogénico de la Ang II se ha descrito que en IRCT, independientemente de la enfermedad primaria, se caracteriza por glomeruloesclerosis y fibrosis tubulointersticial. Al final se observa un acúmulo de proteínas en la matriz extracelular (MEC), el penacho glomerular y el túbulointersticio, que conforme progresa la síntesis de MEC incrementa la glomeruloesclerosis (15-22-48).

Por otra parte los efectos inmunomoduladores de la Ang II que sugieren una infiltración glomerular e intersticial por macrófagos/monocitos (MM), es común en múltiples patologías renales mediadas por respuesta inmune o no inmune.

Al perderse tejido renal funcional, ocurre activación sistémica o local de renina-angiotensina, que finalmente tiene como consecuencia un incremento de Ang II y por consiguiente un mayor estímulo de fibrogénesis al incrementar la síntesis de MEC, además de la Ang II la mediación de factores como TGF-B, MCP-1, RANTES y osteopontina se asocian al efecto fibrogénico observado.

El siguiente muestra los diferentes efectos atribuidos a la Ang II y que contribuyen a la progresión del daño renal (48).



Prostaglandinas.

Varias prostaglandinas se producen en el riñón y reciben el nombre de eicosanoides. La PGE2 y PGI2 son vasodilatadoras en particular de arteriolas aferentes. La función fisiológica mejor documentada de estas prostaglandinas vasodilatadoras es contrarrestar el efecto vasoconstrictor de los nervios renales y de la angiotensina II. El aumento plasmático de la actividad de estos potentes vasopresores renales estimula a los riñones a sintetizar y liberar prostaglandinas vasodilatadoras. (7)

El resultado final es una acción vasoconstrictora por noradrenalina y angiotensina II que se contrarresta por la acción vasodilatadora de las prostaglandinas E2 e I2, con lo que se consiguen menos cambios en la hemodinámica intrarrenal. Cabe mencionar que las prostaglandinas vasodilatadoras no se oponen a los efectos de angiotensina II sobre arteriolas ni a los efectos constrictores del mesangio.

Por otra parte el riñón también produce varias prostaglandinas vasoconstrictoras, como

Tromboxano A2 (TXA2). Aunque aún no se ha demostrado el efecto fisiológico de éste, en algunos casos de obstrucción ureteral e insuficiencia renal aguda inducida por fármacos puede incrementar la producción intrarrenal, y ser una causa de vasoconstricción intensa observada en estos casos. (7-25)

Lípidos y lipoproteínas.

El efecto deletéreo glomerular por la acción de macromoléculas y la reabsorción tubular proximal en el riñón no dependen solamente del componente proteico del líquido tubular. La mayoría de los ácidos grasos del plasma están unidos a la albúmina por su alta afinidad a sitios específicos de unión. En condiciones de proteinuria importante, la ingesta y degradación de los ácidos grasos unidos a la albúmina, aparecen en el epitelio tubular como acúmulos en el citosol.

En ratas nefróticas la excreción urinaria de ácidos grasos, colesterol, ésteres de colesterol y fosfolípidos se encuentra muy elevada en relación con ratas control. Los lípidos en el filtrado glomerular derivan de ácidos grasos unidos a la albúmina y lipoproteínas de muy alta densidad. Se ha propuesto que el componente lipídico de las lipoproteínas filtradas favorece la inflamación intersticial como consecuencia de cambios en el fenotipo de las células del epitelio tubular, que ocurre durante el metabolismo de las lipoproteínas. Este puede ser un mecanismo adicional de daño renal. (3)

En modelos experimentales en ratas con nefritis Pasiva de Heymann, la cual se considera un modelo experimental de nefropatía membranosa en humanos (31), existe una reacción inflamatoria tubulointersticial, que se manifiesta después por complejos inmunes que son aclarados de la circulación, limitando la proteinuria. Los animales que se dejan con dietas restringidas de proteína y un inhibidor de la enzima conversora reducen la velocidad de excreción de proteínas y de lizosima urinaria, ambas consideradas como marcadores más sensibles de daño tubular.

La contraparte humana.

En humanos la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, nefropatía por IgA, glomerulopatía membranosa, mesangiocapilar y nefropatía lúpica han sido consistentemente asociadas a daño por infiltración de células intersticiales. En todas estas condiciones el grado de daño intersticial glomerular se correlaciona con disminución del filtrado glomerular.

Algunos estudios que han utilizando inmunohistoquímica reportan que el borde en cepillo de los túbulos proximales pueden potencialmente activar el complemento por una vía alterna lo cual determina el daño celular y la inflamación intersticial. (1-3)

EL TRATAMIENTO PUEDE LIMITAR LA ULTRAFILTRACION GLOMERULAR DE PROTEINAS Y RETARDAR LA PROGRESION DE LA ENFERMEDAD RENAL.

El empleo de un tratamiento adecuado se enfoca principalmente a reducir la proteinuria. Estrategias empleadas con este fin han sido:

- 1.Reducción del contenido de proteína en la dieta.
- 2.Mantener presión arterial sistémica baja con inhibidores de la enzima convertidora, solos o bien en combinación con otro tipo de fármacos.

Durante la década de los 70 las primeras observaciones de angiotensina II se realizaron en pacientes con afección cardiaca y renal, en quienes se encontraron altos niveles de actividad plasmática de renina, lo cual incrementaba el riesgo de infarto miocárdico. (15)

Por lo anterior se han desarrollado agentes farmacológicos que bloquean el sistema renina angiotensina específicamente.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina han contribuido de forma importante en el control de la hipertensión arterial sistémica, asimismo disminuyen la morbi-mortalidad en falla cardiaca congestiva. (6-13-15)

Por otra parte estas drogas reducen la proteinuria de forma importante y por ello son un componente esencial en el tratamiento de patologías renales crónicas. (15)

El cuadro 1 describe donde se necesita bloquear para conseguir una reducción de la angiotensina II, la cual en algunos estudios sugieren que puede expresar el gen para componentes de la MEC, acción independiente de la presión arterial sistémica. Basándose en esta hipótesis se ha considerado otro grupo de drogas como los bloqueadores o antagonistas de los receptores de angiotensina II que inhiben la expresión de este gen. Asimismo se considera que la angiotensina II esta sobre regulada en el endotelio dañado y a su vez desencadena una cascada de eventos que involucra síntesis de proteínas de la MEC y el TGF- β . (16)

El paso final de la cascada de renina-angiotensina es la activación de receptores de angiotensina II. El desarrollo de un antagonista específico de receptores es un paso crucial en el reconocimiento de los subtipos de receptores de angiotensina II. Actualmente los receptores clínicamente importantes son los tipos 1 y 2. Los receptores tipo 1 (AT1) son selectivamente inhibidos por drogas tales como losartan y son sensibles al dithiothreitol, mientras que los receptores tipo 2 son inhibidos por PD 123177 y no son sensibles al dithiothreitol. En roedores se reconocen los subtipos AT1A y AT1B. En anfibios y células de neuroblastoma se ha encontrado un subtipo AT3. Receptores AT1 y AT2 pertenecen a la superfamilia de proteína G que contiene siete regiones transmembrana. Esta secuencia de aminoácidos esta altamente conservada entre especies. Estos receptores tienen solamente 34 % homología y tienen distintas vías de traducción.

Receptores AT1 están bien localizados en el riñón, corazón, células del músculo liso vascular, cerebro, glándulas adrenales, plaquetas, adipositos y en la placenta. Los receptores AT2 son importantes durante el desarrollo fetal, pero el número disminuye en el período postnatal. En tejido adulto estos receptores están presentes solamente en bajos

niveles, se mantienen en el útero, adrenal sistema nervioso central, corazón (cardiomiocitos y fibroblastos) y el riñón.

Estos receptores AT₂ aparecen expresados o sobrerregulados en hipertrofia cardíaca experimental, infarto miocárdico y lesión vascular.

Todos los efectos clínicos de la Ang II son mediados por los receptores AT₁; tales como vasoconstricción (preferencialmente coronaria, renal y cerebral), retención de sodio (producción de angiotensina, aldosterona), retención de agua (relacionado a vasopresina), supresión de renina (feedback negativo), hipertrofia de miocitos y células de músculo liso vascular, estimulación de fibrosis vascular y miocárdica, efecto inotrópico/contráctil (cardiomiocito), cronotrópico/arritmogénico (cardiomiocito), estimulación de inhibidor-1 activador de plasminógeno, estimulación de formación de superóxido, activación del sistema nervioso simpático e incremento de la secreción de endotelina.

Asimismo el rol de los receptores AT₂ ha sido parcialmente estudiado, se le han atribuido funciones tales como inhibición de células de crecimiento/antiproliferación, diferenciación celular, reparación de tejido, apoptosis, vasodilatación, desarrollo del riñón y del tracto urinario. Existe reciente evidencia del rol para receptores AT₁ y AT₂ en el desarrollo del uréter y del sistema colector. Una disfunción en el gen para receptores AT₂ contribuye a anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario.

Actualmente existen seis formas activas de antagonistas de receptor AT₁ que han sido aceptadas por la FDA (US Food and Drug Administration) y varias ciudades de Europa en el tratamiento de hipertensión y glomerulopatías proteinúricas crónicas.

El prototipo altamente selectivo de antagonistas de receptores AT₁ es el Losartan, el cual fue derivado del 1-benzylimidazole-5-ácido acético.

En músculo liso vascular de ratas, losartan compete con la angiotensina II por los receptores AT₁ con una concentración inhibitoria mínima (CI₅₀) de 20 nmol/L. No tiene afinidad por los receptores AT₂ y no tiene propiedades agonistas parciales. El máximo metabolito activo del losartan es EXP3174. La administración intravenosa, del EXP3174 es 10-20 veces más potente que el losartan y con duración de su acción más prolongada. En aorta aislada de conejo, losartan produce un bloqueo de la respuesta contráctil inducida por angiotensina II. [15] La biodisponibilidad del metabolito activo es muy baja, la droga a la venta es el losartan. Tanto el losartan como el EXP3174 son excretados por la bilis y el riñón, ningún componente es dializado.

Farmacología Preclínica.

Antagonista de receptores AT₁ es dosis dependiente para lograr atenuar la respuesta presora de Ang II por vía parenteral, reduce la presión sanguínea en modelos de animales hipertensos. Por otra parte tiene efecto diurético, incrementa la excreción de sodio, disminuye la presión sanguínea y la proteinuria, asimismo reduce la glomeruloesclerosis en ratas con insuficiencia renal crónica.

Farmacología Clínica.

Estudios a largo plazo han demostrado que los IECA y los antagonistas de Ang II son comparables en eficacia en términos de reducir la presión arterial sistémica al mínimo. Durante los días iniciales al tratamiento, los IECA son más efectivos. Estas drogas tienen el mismo mecanismo de acción pero diferentes perfiles farmacocinéticos; probablemente se explique por potenciales diferencias en eficacia. La dosis recomendada inicial de losartan (50 mg), Valsartan (80 mg) e Irbesartan (150 mg) para lograr su capacidad de bloquear la respuesta a la Ang II exógena en voluntarios sanos.

Efectos secundarios incluyen: tos, angioedema, hiperkalemia y disfunción renal.

En pacientes con falla cardíaca, la incidencia de disfunción renal e hiperkalemia fue similar en pacientes tratados con losartan y captopril.

Los IECA y los antagonistas de Ang II reducen la eritrocitosis post trasplante. Losartan pero no otros antagonistas de Ang II, incrementan la excreción de ácido úrico urinario. Efecto específico de LOS, en el transporte de potasio y urato en el túbulo renal proximal. (15,23)

Combinación de IECA con Antagonistas de Receptores AT1.

La eficacia adicional teóricamente esperada de una combinación, es sin embargo esperar que el antagonista bloquee todos los efectos de Ang II, independientemente de la Ang II circulante, los IECA en este caso pudiera no ser necesario. Por otra parte los niveles de Ang II incrementan durante el bloqueo crónico de receptores AT1 y lo esperado es que compita con el sitio del antagonista y desplace este.

El uso crónico de un IECA puede elevar los niveles circulantes de Ang II y así incrementar la eficacia antihipertensiva del antagonista del receptor tipo 1. (15)

La administración de fármacos como los IECA y bloqueadores de los receptores de tipo 1 de la Ang II pueden modificar la evolución de la enfermedad y evitar la progresión del daño renal ya establecido.

Estudios recientes en pacientes han demostrado que el uso de inhibidores de la enzima convertidora cuyo prototipo mejor estudiado es el captopril tiene un efecto importante en disminuir la proteinuria. Estudios en animales demuestran que esta disminución en la proteinuria después de la administración de un inhibidor ECA es resultado de disminuir la presión intraglomerular.

Ninguno de los estudios en humanos, tiene una adecuada dirección del mecanismo proteinúrico de esta clase de drogas o evalúa el efecto agudo de una sola dosis. Por consiguiente se han empleado múltiples terapias solas o en combinaciones, tratando de conseguir un mejor efecto antiproteinúrico y evitar la progresión del daño renal ya establecido.

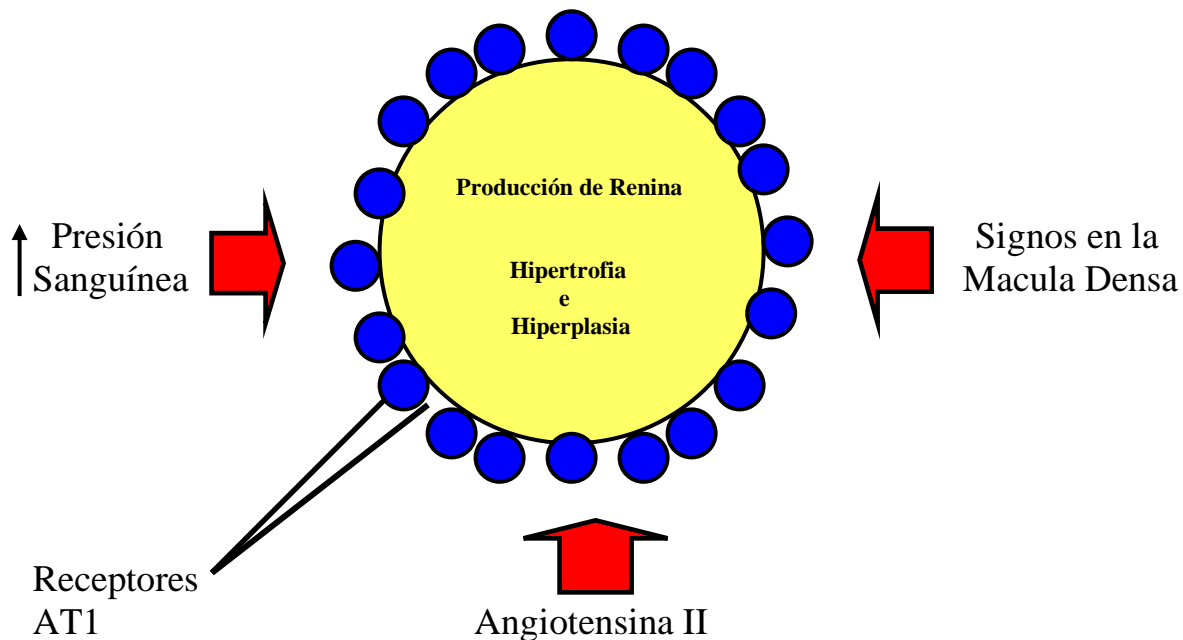
Recientemente se han propuesto otras alternativas en la terapia de pacientes con proteinuria secundaria a glomerulopatías primarias. Tal es el caso del uso de un inhibidor de la enzima convertora más un bloqueador de los receptores de angiotensina. (13-25)

Con relación a lo anterior existen estudios experimentales y clínicos de algunas enfermedades glomerulares, que han asociado a la angiotensina II (Ang-II) como un factor que contribuye a la aparición de proteinuria. Por esta razón los inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (IECAs) reducen significativamente la proteinuria.

Por otra parte hay que recordar que la proteinuria es un factor de riesgo independiente para la progresión de daño renal; por esto los IECAs han sido propuestos como agentes renoprotectores.

El mecanismo por el cual se consigue reducir la proteinuria es lograr reducir el efecto negativo de Ang-II en la hemodinámica renal. La terapia crónica con un IECA no inhibe completamente la formación de Ang-II y esta puede producirse por una vía no dependiente de la enzima convertora de angiotensina, como la vía de las quimasas.

Los receptores de tipo 1 de Ang son intensamente expresados en células productoras de renina. Esta renina esta regulada primariamente por barorreceptores y mecanismos de la mácula densa, el siguiente esquema representa el mecanismo regulador de producción de renina.



La hipótesis propuesta para emplear esta terapia de combinación (IECA + LOS) es lograr inhibir el efecto negativo de Ang-II en la hemodinámica renal; al afectar la hormona en dos diferentes niveles: síntesis y receptor. (13)

La asociación de un IECA + ARAT-1 hace más evidente el efecto antiproteinúrico en pacientes normotensos sin modificar la función renal. Por otra parte el efecto aditivo de estos fármacos no se modifica por la secuencia de administración de las drogas, pero sí el incremento en proteinuria cuando los pacientes regresan a monoterapia.

El mecanismo exacto por el cual la terapia combinada logra un efecto aditivo antiproteinúrico aún se desconoce. Una posible explicación del uso de esta terapia combinada es que previene los cambios en la hemodinámica renal causados por la porción de Ang-II al inhibir la vía de la enzima convertidora de angiotensina o por la porción de Ang-II que no es dependiente de esta vía, pero sí la vía de las quimasas. Cabe mencionar que los pacientes que se encuentran normotensos y reciben dosis mínimas de un IECA, la proteinuria remanente no puede mejorarse ya que terapia con dosis mayor del IECA puede producir efectos secundarios que incluso obliguen a suspender el tratamiento.

Por otra parte el IECA sólo con dosis dobles por tiempo prolongado no logra mayor efecto antiproteinúrico, esto puede ser secundario a la Ang-II sintetizada por otra vía.

Observaciones experimentales y clínicas sugieren que la reducción de la proteinuria tiene un efecto protector de la función renal.

En el estudio de Russo y colaboradores (13) se reporta que el efecto antiproteinúrico de un IECA, LOS y particularmente la combinación de ambos no parece ser dependiente de la reducción en la presión arterial sistémica.

Otros estudios sugieren que la respuesta presora a la inhibición de la Ang-II con un IECA o LOS, es estrictamente dependiente del estado de volumen extracelular especialmente en pacientes normotensos.

El máximo efecto antiproteinúrico de LOS ha sido observado después de 6 semanas de tratamiento. Asimismo la eficacia después de 12 semanas en la reducción de la proteinuria con LOS no fue diferente de la obtenida con IECA sólo. Se ha sugerido que LOS tiene un efecto antiproteinúrico más pronunciado que la terapia con IECA.

La base de esta hipótesis sugiere una acción positiva de LOS en el glomérulo que no es influenciado por una incompleta inhibición del sistema renina angiotensina. (13)

Azizi y colaboradores (14) sugieren que la combinación de un IECA y un antagonista de receptor 1 de angiotensina II tienen efectos aditivos. Reducen la presión arterial sistémica e incrementan la actividad de renina plasmática y Ang I en 12 sujetos normotensos depletados de sodio. El efecto se hace más evidente con mínima dosis de enalapril que cuando se duplica (de 10 a 20 mg).

Por otra parte cabe mencionar que si la proteinuria no mejora con las opciones previas, otra alternativa terapéutica ha sido la propuesta por Norberto Perico y colaboradores (4), utilizando un IECA o un antagonista de receptor de Ang II asociado a un antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que al agregar el AINE se logra un efecto antiproteinúrico más potente, sin alterar la TFG.

JUSTIFICACION.

Los inhibidores de la enzima convertora y los bloqueadores de los receptores tipo 1 de la angiotensina II han sido bien evaluados en la reducción de la proteinuria. El uso de cualquier inhibidor de la enzima convertora ha demostrado que tiene un efecto antiproteinúrico a corto y largo plazo. Este efecto es dependiente de la inhibición de la enzima convertora y el efecto aditivo de bloquear angiotensina a otro nivel es proporcionado por fármacos como el losartan.

Actualmente existe suficiente evidencia que apoya tanto en animales como en humanos que el paso de proteína por el capilar glomerular juega un papel importante en el subsecuente daño renal y de allí que el empleo del tratamiento con un inhibidor de la enzima convertora ha demostrado ser superior a otros fármacos en reducir el grado de proteinuria y evitar la disminución en la función renal residual.

Lo anterior se apoya en la evidencia clínica del estudio del grupo de Russo y colaboradores quienes obtuvieron un efecto antiproteinúrico más profundo utilizando la combinación de un IECA más un bloqueador de receptores AT1.

En conclusión el efecto antiproteinúrico que se logra utilizando monoterapia con un inhibidor de la enzima convertora se incrementa o potencializa al agregar un antagonista de los receptores tipo 1 de angiotensina II como losartan, el efecto benéfico radica cuando se logra un bloqueo del sistema renina-angiotensina que probablemente no se logre con la monoterapia (49).

Lo anterior conlleva a valorar nuevas estrategias renoprotectoras al disminuir el nivel de proteinuria y restablecer las propiedades de permselectividad glomerular, así como evitar la progresión del daño renal asociado a los factores antes mencionados (4).

Entender el mecanismo y patofisiología de la proteinuria es importante para evitar la progresión del daño renal. Por otra parte cabe mencionar que la mayor implicación en el conocimiento de esta patología es lograr la meta final, al hacer uso de una terapia óptima que limite y/o revierta el daño renal con lo cual se puede mejorar la evolución de la enfermedad y por consiguiente también la del paciente. (1-6)

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar en pacientes con glomerulopatías primarias y secundarias el efecto antiproteinúrico de la terapia combinada de un inhibidor de la enzima convertidora más un bloqueador de receptores Tipo 1 de angiotensina II.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Valorar el potencial efecto antiproteinúrico de un inhibidor de la enzima conversora.
2. Evaluar si la terapia combinada de un IECA más un bloqueador de receptores tipo 1 de angiotensina II, incrementa el potencial efecto antiproteinúrico de la monoterapia con inhibidor.
3. Valorar si la monoterapia con un inhibidor de la ECA, o bien la terapia combinada de un IECA más un bloqueador de receptores de tipo 1 de angiotensina II, produce algún cambio en la filtración glomerular medida con I125Iotalamato.

MATERIAL Y METODO DE ESTUDIO.

Pacientes:

Se realizó un estudio longitudinal, prospectivo y experimental en el Departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. Se incluyeron 6 pacientes (edad 38 ± 11 años, 3 hombres y 3 mujeres), que acudían periódicamente a consulta externa del departamento, todos con diagnóstico histopatológico de enfermedad glomerular. Recibieron información detallada del estudio y dieron su autorización por escrito.

Criterios de Inclusión:

1. Se incluyeron pacientes con Glomerulopatías primarias del tipo de la Nefropatía por IgA, Glomerulonefritis Focal y Segmentaria, Glomerulopatía Membranosa, Colapsante, Cambios Mínimos y Enfermedad de Membranas Delgadas, así como Nefropatía Lúpica documentadas por biopsia renal.
2. Pacientes de ambos sexos con rango de edad 18 a 60 años.
3. Que cursaban con proteinuria ≥ 1.0 gr/día, detectada en por lo menos 3 determinaciones seriadas.
4. Creatinina sérica menor de 2.5 mg/dl.
5. Hipertensión arterial sistémica leve ($\leq 140/90$)

Criterios de Exclusión:

1. Antecedente de reacción anafiláctica a los IECA.
2. Hipertensión arterial sistémica de difícil control.

Criterios de Eliminación:

1. Aparición durante el estudio de intolerancia a la administración del IECA o de los antagonistas de receptor de Angiotensina II manifestada por: Tos, angioedema, urticaria, hipotensión.
2. Deterioro de la función renal durante el periodo del estudio, manifestada por un incremento ≥ 1.0 mg % sobre el valor sérico basal de creatinina.
3. Negativa del paciente para continuar en el estudio.

Protocolo de Estudio:

Se obtuvo de los expedientes clínicos el registro de los pacientes y se les citó a consulta donde se les informó acerca del estudio y se obtuvo autorización por escrito.

Durante el período de estudio los pacientes fueron valorados únicamente por el investigador.

Se llevó un registro de cada visita del paciente, que incluyó datos clínicos así como de laboratorio.

El investigador recibió asesoramiento directo por parte del asesor del trabajo.

Se tomaron como valores basales los obtenidos el día cero es decir al momento de incluir al paciente al estudio.

Cada visita del paciente fue programada por el investigador. Se determinó la presión arterial con un esfigmomanómetro de mercurio, después de 15 minutos de reposo con el paciente sentado.

Los pacientes continuaron durante todo el periodo del estudio con dieta moderada en sal (1-2 gr/día).

En todas las valoraciones se obtuvo determinación de creatinina sérica, nitrógeno de urea por medio de autoanalizador (BECKMAN CREATININE Analyzer 2 y BECKMAN BUN Analyzer 2) en ayuno. Se cuantificó la excreción de proteínas en orina de 24 horas mediante método turbidimétrico de Henry RJ, Sobel C., Berkman S, (con un espectrofotómetro Beckman DU clínico). Solamente en el momento cero, y en la 2^a, 3^a y 4^a valoración se solicitaron otros exámenes de laboratorio los cuales incluyeron: hemoglobina, hematocrito (Tubo con 7.2 mg de EDTA y 4 ml de sangre, Cell-Dyn 3000), proteínas totales (Método de Biuret [sulfato cúprico alcalino]), albúmina sérica (Enlace a colorante verde de bromocresol), colesterol (Colesterol esterasa/oxidasa/peroxidasa), triglicéridos (Enzimático con peroxidasa), glucosa (Hexocinasa UV, Trinder), ácido úrico (Uricasa peróxido de hidrógeno) mediante autoanalizador, sodio y potasio por el método electrodo ión selectivo.

En tres diferentes determinaciones se realizó depuración de creatinina con **-Iotalamato** subcutáneo de acuerdo al siguiente método: Paciente recibe 24 horas antes del estudio 20 gotas de lugol en 125 ml de agua. El día del estudio el paciente acude en ayuno, se administra 1 $\mu\text{Ci/Kg}$ de peso de **-Iotalamato** el cual se afora en 1 ml de solución fisiológica y se administra por vía subcutánea y se espera 1 hora. Al final de los 60 min de espera se toma la primera muestra de sangre (10 ml) y una recolección de orina que se cuantifica pero se desecha, posteriormente esto se repite con intervalos de 30 min entre cada toma sanguínea y urinaria. Al final del estudio se obtiene un total de 6 muestras sanguíneas y 5 muestras de orina. Las muestras son procesadas por un autoanalizador Beckman 2 para cuantificación de BUN y Creatinina y mediante un contador de emisiones gamma se determina el número de cuentas por minuto de cada muestra.






El **primer a depuración con -Iotalamato** (basal) corresponde al final de cuatro semanas del periodo de lavado, la **segunda depuración** a las dos semanas de recibir tratamiento con un inhibidor de la enzima conversora (Enalapril) y la **tercera** al finalizar dos semanas de tratamiento combinado IECA + AT1 (Enalapril + losartan).

El periodo de seguimiento total fue de 10 semanas.

Las dosis utilizadas fueron: del inhibidor de la ECA (Enalapril) 5 mg cada 12 horas y del ARAT-1 (Losartan) 25 mg cada 24 horas las cuales se establecieron desde el inicio del estudio y no se modificaron durante el transcurso del mismo.

Los resultados se reportaron únicamente como tendencias dado lo reducido del tamaño de muestra.

REPRESENTACION ESQUEMATICA Y TEMPORAL DEL PROTOCOLO DE ESTUDIO

Tx	Lavado	iECA	iECA + ARAT1	iECA + ARAT1	
					
TA	X	X	X	X	X
Uprot	✦	✦	✦	✦	✦
Dep. con -Iotalamato		X	X	X	
Na, K, BH, AlbS, CrS,BUN, Coles, TGC	X	X	X	X	X
SEMANAS	0	4	6	8	10

RESULTADOS.

La tabla 1 resume los datos clínicos y demográficos de los pacientes. Los valores de albúmina sérica, hematocrito y potasio en general se mantuvieron constantes durante todo el estudio, cabe comentar que hubo un mínimo descenso en el potasio sérico durante el período de lavado (Tabla 2).

Tabla 1
Parámetros demográficos y clínicos del grupo de estudio

Parámetros	Número
Género (M/F)	3/3
*Edad (años)	38 ± 11
*Peso (Kg)	83.5 ± 28
*Evolución desde el Dx hasta el ingreso al estudio (meses)	52 ± 31
Dx. Histopatológico (Nefropatía por IgA/GMP Membranosa/DM incipiente)	3/2/1

Los valores son expresados como el promedio \pm DS.

Tabla 2
Parámetros evaluados en el grupo durante el estudio

	Basal	Lavado	IECA	IECA + LOS
Cr. Sérica (mg/dl)	1.2 ± 0.4	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.4	1.1 ± 0.6
Hematocrito (%)	49 ± 12	49 ± 12	49 ± 11	48 ± 13
Albúmina S. (gr/dl)	3.7 ± 0.8	3.6 ± 0.9	3.9 ± 0.6	4.1 ± 0.5
Potasio S. (mEq/L)	4.4 ± 0.6	3.9 ± 0.3	4.3 ± 0.5	4.5 ± 1.0
PAS (mmHg)	117 ± 8	122 ± 61	113 ± 10	106 ± 5
PAD (mmHg)	76 ± 7	82 ± 5	72 ± 10	68 ± 4
PAM (mmHg)	96 ± 7	101 ± 4	91 ± 9	87 ± 4
Dep. 125I-Iotalamato (ml/min/1.73)		112 ± 50	101 ± 47	110 ± 47

Los valores son expresados como promedio ± DS.

En general la presión arterial sistémica mostró cambios mínimos en cada paciente durante todo el estudio (Tabla 3).

En relación a la presión arterial, se observó un descenso promedio de 9 y 10 mmHg para la presión sistólica y diastólica respectivamente durante el periodo de administración del inhibidor de la ECA así como un descenso promedio de 15 y 14 mmHg para la presión sistólica y diastólica respectivamente con la terapia combinada en relación con los valores obtenidos durante el periodo de lavado (Tabla 5).

El aclaramiento de creatinina mostró una disminución de 11 ml/min/1.73 m² cuando los pacientes recibieron tratamiento con inhibidor de la ECA y con terapia combinada sólo disminuyó 2 ml/min/1.73 m² sc en relación al periodo de lavado respectivamente (Tabla 2). La tendencia a disminuir el aclaramiento de creatinina en el periodo de tratamiento con inhibidor de la ECA se observó en 4 de los 6 pacientes y al recibir terapia combinada nuevamente se observó incrementó de la depuración de creatinina.

La proteinuria disminuyó en promedio 2 gr/día con el inhibidor de la ECA y 2.7 gr/día con la terapia combinada en relación al periodo de lavado (Tabla 4). Cabe mencionar que en dos de los 6 pacientes a las 10 semanas de seguimiento la proteinuria no se modificó en relación al periodo basal (Figura 1).

Tabla 3
Presión arterial sistémica por paciente
(mmHg)

PACIENTE	BASAL	LAVADO	IECA	IECA + LOS
1	110/70	130/80	120/80	100/60
2	120/80	120/80	100/60	110/70
3	120/85	120/85	120/70	100/70
4	110/70	120/75	100/60	110/70
5	110/70	130/80	120/80	110/70
6	130/80	115/80	120/80	110/70

Tabla 4
Proteinúria por paciente
(gr/día)

Paciente	Basal	Lavado	iECA	iECA + LOS	iECA + LOS
1	1	1	0.5	0.2	0.02
2	1	1	0.4	0.2	0.1
3	1.3	2.8	0.5	0.5	0.3
4	1	2.7	1.7	1.5	0.9
5	2	10.6	7	4	5
6	5	8.6	4.6	4	5

En dos de los seis pacientes se observó un incremento de creatinina sérica 0.65 mg % en relación al valor basal a las 10 semanas de seguimiento posterior al período de terapia combinada (IECA + ARAT-1). Dicha elevación regresó a su valor basal una semana después, en un caso al suspender el IECA debido a la presencia de tos y en el otro caso continuando con la terapia combinada.

Al finalizar el período de estudio ya descrito se intentó valorar el efecto antiproteinúrico con una dosis mayor de losartan de acuerdo a reportes previos en la literatura (4, 13), sin embargo esto no fue posible ya que 5 de los 6 pacientes refirieron efectos secundarios dentro de las primeras 24 horas de haber modificado la dosis. Dichas manifestaciones fueron: cansancio, fatiga muscular y mareo postural el cual se asoció con hipotensión postural.

Tabla 5
Proteinúria y presión arterial sistémica en el grupo durante el estudio

	Basal	Lavado	IECA	IECA + LOS
Proteinúria (gr/día)	1.8 ± 1.6	4.4 ± 4.1	2.4 ± 2.7	1.7 ± 1.8
PAS (mmHg)	117 ± 8	122 ± 6	113 ± 10	107 ± 5
PAD (mmHg)	76 ± 6	82 ± 5	72 ± 10	68 ± 4
PAM (mmHg)	96 ± 7	101 ± 4	91 ± 9	87 ± 4

PAS. Presión arterial sistólica, PSD: Presión arterial diastólica, PAM: Presión arterial media.

Los valores son expresados como promedio ± DS.

La correlación entre la reducción de proteinuria, FG y TAM se muestra en la Figura 2, el tiempo cero corresponde al terminar 4 semanas del periodo de lavado, el tiempo dos corresponde a dos semanas de monoterapia (iECA), el tiempo cuatro y seis a la terapia combinada (iECA + LOS).

Figura 1

Excreción Urinaria de Proteína por paciente durante el estudio

Proteinuria (gr/día)

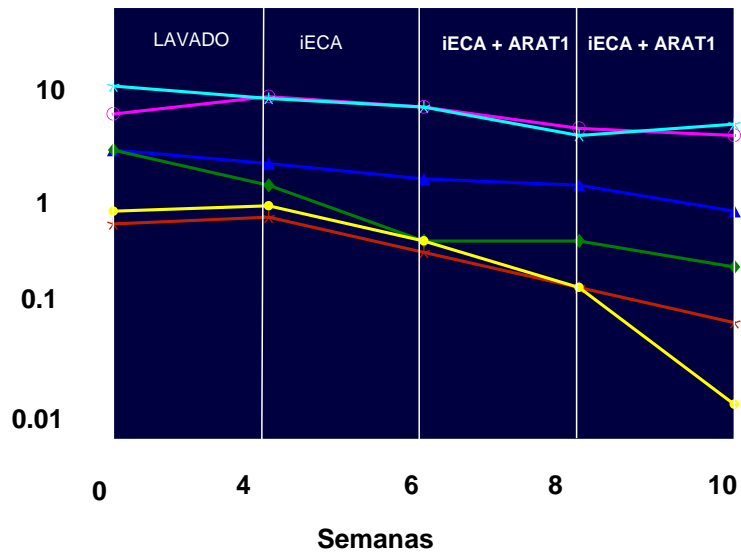
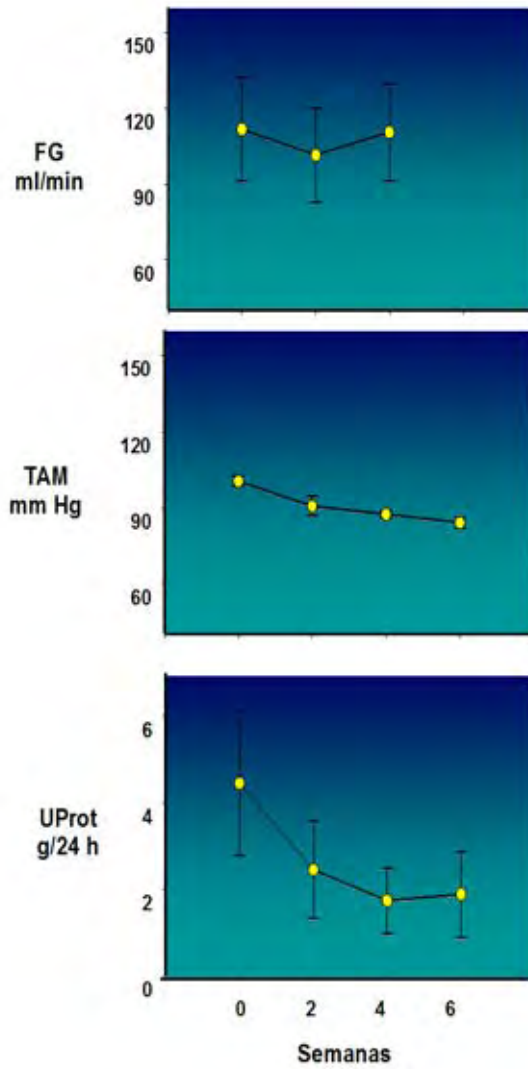


Figura 2
Correlación entre proteinuria, TAM y FG durante el estudio.



Discusión.

La realización de este estudio persigue encontrar una nueva alternativa terapéutica en el control de la proteinuria secundaria a glomerulopatías primarias principalmente.

Durante muchos años se ha reconocido a los IECA como fármacos antihipertensivos además de tener un importante efecto renoprotector.

Actualmente existe muy poca información acerca de la terapia combinada de un inhibidor de la enzima convertidora y un antagonista de receptores de angiotensina II como medida antiproteinúrica. Autores como Domenico Ruso y colaboradores (13) han propuesto que la combinación de un IECA más un ARAT-1 tienen un efecto aditivo antiproteinúrico en pacientes normotensos con Nefropatía por IgA.

No se conoce un mecanismo exacto que explique este efecto aditivo con terapia combinada. Una posible explicación podría ser que la Ang II que no se inhibe por un IECA se bloquee con un antagonista de receptores de Ang II, y por otra parte inhiba la vía de las quimasas (13)

En este estudio se observó una reducción en la excreción urinaria de proteínas de 2 gr/día cuando los pacientes recibieron el inhibidor de la ECA y 2.7 gr/día con terapia combinada en relación al valor obtenido durante el periodo de lavado (Figura 1). De los seis pacientes uno no regresó a valores basales de proteinuria después de 10 semanas de seguimiento, es decir al valor documentado al momento de inclusión.

Por otra parte todos los pacientes ingresaron con hipertensión arterial sistémica leve. Cabe mencionar que la PAS y PAD disminuyeron en promedio con el inhibidor de la ECA 10 mmHg y 14 mmHg con terapia combinada en relación al periodo de lavado (Tabla 1 y 4). Lo anterior puede sugerir que la reducción en la proteinuria es independiente del control de la presión arterial sistémica.

En la literatura se menciona que el control y/o reducción de la proteinuria juega un rol muy importante en la progresión de daño renal. Una de las propuestas de este estudio es la terapia combinada con un inhibidor de la ECA + ARAT-1, considerando que este último tiene un efecto aditivo al primero. Aún queda información que debe obtenerse en una segunda fase del estudio con un número mayor de pacientes y con seguimiento a más largo plazo.

La implicación clínica de utilizar un inhibidor o un ARAT-1 es que ambos son capaces de reducir la proteinuria, además pueden utilizarse efectivamente en pacientes con nefropatías progresivas tratando de limitar el tráfico excesivo de proteínas por el glomérulo. Los cambios de utilizar uno u otro puede guiarse por la potencial diferencia en la tolerabilidad de las dos clases de drogas. (inhibidores de la ECA en algunos casos puede incrementar la reactividad bronquial y producir tos por la acumulación de bradiquininas y sustancia P), o bien por razones farmacoeconómicas demostradas,

regímenes terapéuticos equivalentes, el costo por día de inhibidores de la ECA es menor que el de los ARAT-1. En nuestro estudio el costo de la terapia con un inhibidor (Enalapril) fue de \$ 25.00 pesos al día y del ARAT-1 (Losartan) fue de \$ 11.00 pesos al día, considerando que los pacientes tomaron media tableta de este último.

Tanto los inhibidores de la ECA como los ARAT-1 y los AINE mejoran las propiedades de permselectividad de la membrana glomerular a macromoléculas en condiciones proteinúricas, por diferentes mecanismos. La Ang II contribuye alterando el tamaño selectivo de la barrera glomerular. El elaborado citoesqueleto de los podocitos sugiere una función contráctil y la demostración de receptores de Ang II en la superficie, sugiere que la Ang II puede alterar las propiedades de permselectividad de la barrera glomerular mediada por contracción de los procesos podocíticos, últimamente cambios en la arquitectura de diafragma de estos, permite que escapen más proteínas del capilar glomerular hacia el espacio urinario (45).

Evidencia acerca de la Ang II despolariza los podocitos al abrir los canales de cloro en el citoesqueleto vía receptores AT1 es una posibilidad (46). Sin embargo existen datos que sugieren que la concentración de Ang II en el espacio de Bowman es 1000 veces mayor que en el espacio vascular (47), lo cual argumenta que la Ang II es producida por el sistema renina-angiotensina local.

Por otra parte cabe mencionar que autores como Remuzzi y su grupo de estudio (4) proponen una alternativa terapéutica más en aquellos pacientes con proteinuria persistente a pesar del empleo de estrategias como la empleada en el presente estudio. Estos autores sugieren agregar un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) como Indometacina a la terapia con un inhibidor de la ECA o un ARAT-1, tratando de conseguir con el AINE un efecto aditivo y/o sinérgico al incrementar el efecto antiproteinúrico del inhibidor de la ECA o del ARAT-1. A pesar de los efectos secundarios de los AINEs principalmente la reducción en la TFG, este grupo refiere que el efecto negativo del AINE teóricamente es posible, pero al combinar dos clases de drogas (IECA + AINE o ARTA1 + AINE) con efectos complementarios en la membrana, pueden contrarrestar los efectos hemodinámicos inducidos principalmente por el AINE, obteniendo como resultado un efecto antiproteinúrico más potente sin alterar la TFG.

Conclusiones.

1. El estudio mostró una tendencia a reducir la proteinuria con el tratamiento con un IECA, pero la reducción fue más evidente con el tratamiento combinado al comparar los resultados con el periodo de lavado.
2. El efecto antiproteinúrico que se logra al agregar el Antagonista de receptor de Ang II puede sugerir un efecto aditivo al IECA.
3. En aquellos pacientes con Glomerulopatías proteinúricas que reciben un IECA y que persisten con proteinuria remanente, una alternativa es utilizar terapia combinada (IECA + ARAT-1), tratando de llevar a valores mínimos o incluso negativizar la proteinuria.
4. En pacientes normotensos o con hipertensión arterial leve la reducción en la proteinuria con terapia combinada parece ser independiente de los valores de presión arterial.
5. Sin embargo en pacientes con hipertensión arterial sistémica moderada o severa es de suma importancia lograr un mejor control, ya que la hipertensión es considerada un factor de riesgo en la progresión de daño renal.
6. Considerando los hallazgos de este estudio, cabe mencionar que es importante continuar el estudio de este tipo de pacientes en una segunda fase que pueda incluir un número mayor de pacientes y tiempo de seguimiento más prolongado.
7. La búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas tiene como objetivo principal limitar la progresión del daño renal, proporcionándole al paciente una mejor expectativa de la enfermedad y de la calidad de vida

REVISION BIBLIOGRAFICA.

1. Richard J. Glasscock: Primary Glomerular Diseases. In Brenner & Rector's (eds): The Kidney, ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996, p 1392-1497.
2. Hugh R. Brady: The Major Glomerulopathies. In Harrison's (eds): Principles of Internal Medicine, ed. International edition. Mc Graw Hill, New York, p 531-1545.
3. Giuseppe Remuzzi, Piero Ruggenenti, and Ariela Benigni: Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 52:2-15,1997.
4. Norberto Perico, Andrea Remuzzi, Fabio Sangalli, Nadia Azzollini, Marilena Mister, Piero Ruggenenti and Giuseppe Remuzzi: The Antiproteinuric Effect of Angiotensin Antagonism in Human IgA Nephropathy Is Potentiated by Intomethacin. *J Am Soc Nephrol* 9:2308-2317,1998.
5. Mark E. Thomas, Nigel J. Brunskill, Kevin PG. Harris, Elaine Bailey, J. Howard Pringle, Peter N. Furness, and John Walls: Proteinuria induces tubular cell turnover: A potential mechanism for tubular atrophy. *Kidney Int* 55:890-898,1999.
6. James C. Garrison and Michael J. Peach: Renin and Angiotensin. Goodman & Gilman's (eds): The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8a edition, McGraw-Hill International Editions, New York, 1992, p 749-763.
7. Arthur J. Vander: Fisiología Renal, 4ª edición, 1993, p 43-79.
8. Shinichiro Kato, Valerie A. Luyckx, Mai Ots, Kang-Wook Le, Farzad Ziai, Julia L. Troy, Barry M. Brenner, and Harald S. Mackenzie: Renin-angiotensin blockade lowers MCP-1 expression in diabetic rats. *Kidney Int* 56:1037-1048,1999.
9. Brigitte E. Marx and Martin Marx: Prediction in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 56:666-673, 1999.
10. Annalisa Perna, StatSciD, and Giuseppe Remuzzi, MD: Abnormal Permeability to Proteins and Glomerular Lesions: A Meta-analysis of Experimental and Human Studies. *Am J Kidney Dis* 27:34-41,1996.
11. Diane M. Cibrik y John R. Sedor: Inmunopatogenia de las Nefropatías. Arthur Greenberg (eds): Tratado de Enfermedades Renales, 2ª edición, Editorial Harcourt Brace, Madrid, 1999, p 144-175.
12. Ron T. Gansevoort, Dirk de Zeeuw, and Paul E. De Jong: Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system?. *Kidney Int* 45:861-867,1994.
13. Domenico Russo, MD, Antonio Pisani,, MD, Mario M. Balletta, MD, Luca De Nicola, MD, PhD, Francesco A. Savino, MD, PhD, Michele Andreucci, MD, and Roberto Minutolo, MD, PhD: Additive Antiproteinuric Effect of Converting Enzyme Inhibitor and Losartan in Normotensive Patients With IgA Nephropathy. *Am J Kidney Dis* 33:851-856,1999.
14. Michel Azizi, Thanh-Tam Guyene, Gilles Chatellier, Mathias Wargon, Joël Ménard: Additive Effects of Losartan and Enalapril on Blood Pressure and Plasma Active Renin. *Hypertension* 29:634-640,1997.
15. M. Burnier, H. R. Brunner: Angiotensin II receptor antagonists. *The Lancet* 355:637,2000.
16. T. Matsusaka and I. Ichikawa: Biological Functions of Angiotensin and its Receptors. *Annu. Rev. Physiol.* 59:395-412,1997.
17. Piero Ruggenenti, Annalisa Perna, Roberto Benini, Tullio Bertani, Carmine Zoccali, Quirino Maggiore, Maurizio Salvadori, and Giuseppe Remuzzi: In Chronic Nephropathies Prolonged ACE Inhibition Can Induce Remission: Dynamics of Time-Dependent Changes in GFR. *J Am Soc Nephrol* 10:997-, 1999.
18. Jim Nuovo: Renoprotective effect of enalapril in diabetic patients. *Am Fam Physic* 57:2826,1998.

19. Norman K. Hollenberg, Naomi D.L. Fisher: Renal Circulation and Blockade of the Renin-Angiotensin System: Is Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition the Last Word?. *Hypertension* 26:602-609,1995.
20. Salim Yusuf, D. Phil, Peter Sleight, D.M., Janser Pogue, MSc., Jachue Bosch, MSc, Richard Davies, PhD., and Galles Dagenaus M.D. (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators): Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 342:145-153,2000.
21. Alan H. Gradman, Karen E. Arcuri, Allan I. Goldeberg, Leila S. Ikeda, Edward B. Nelson, Duane B. Snavely, Charles S. Sweet: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Study of Various Doses of Losartan Potassium Compared With Enalapril Maleate in Patients With Essential Hypertension. *Hypertension* 25:1345-1351,1995.
22. Taiji Matsusaka, Jeffrey Hymes and Lekuni Ichikawa: Angiotensin in Progressive Renal Diseases: Theory and Practice. *J Am Soc Nephrol* 7:2025-2043,1996.
23. Ron T. Gansevoort, Dick de Zeeuw, and Paul E. E. De Jong: Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system?. *Kidney Int* 45:861-867,1994.
24. Manuel Praga, MD, Eduardo Hernández, MD, Cecilia Montoyo, MD, Amado Andrés, MD, Luis M. Ruilope, MD, and Jose L. Rodicio, MD: Long-Term Beneficial Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Patients With Nephrotic Proteinuria. *Am J Kidney Dis* 20:240-248,1992.
25. Daniel C. Cattran, MD, FRCPC, Celia Greenwood, BSc, MMath, and Susan Ritchie, MD, FCP: Long-term Benefits of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy in Patients With Severe Immunoglobulin A Nephropathy: A Comparison to Patients Receiving Treatment With Other Antihypertensive Agents and to Patients Receiving No Therapy. *Am J Kidney Dis* 23:247-254,1994.
26. M. Franco Guevara, J. Herrera Acosta: Mecanismos no Inmunológicos de Progresión de daño renal. M. Martínez Maldonado (eds): *Tratado de Nefrología*, 2ª. Edición, Ediciones Norma, Madrid, 1993, p 227-243, 709-716, 738-754, 769-795.
27. Renée Habib, Patrick Niaudet, Micheline Levy: Schönlein-Henoch Purpura Nephritis and IgA Nephropathy. C. Craig Tisher, Barry M. Brenner (eds): *Renal Pathology*, 2a edition, J.L. Lippincott Company, Philadelphia,1994, p 472-523.
28. Vivette D'Agati and Gerald B. Appel: HIV Infection and The Kidney. *J Am Soc Nephrol* 8:138-152,1997.
29. Stephen Pastan, M.D., and James Bailey, M.D.: Dialysis Therapy. *N Engl J Med* 338:1429-1437,1998.
30. Stephan Segerer, Peter J. Nelson, and Detlef Schlöndorff: Chemokines, Chemokine Receptors, and Renal Disease: From Basic Science To Pathophysiologic and Therapeutic Studies. *J Am Nephrol* 11:152-176,2000.
31. Feld S. Hirscheberg R. Artishevsky A. Nast C. Adler S.: Insulin-like growth factor I induces mesangial proliferation and increases mRNA and secretion of collagen. *Kidney Int* 48:45-51, 1995.
32. Hirschberg R. Ding H., Ganner C.: Effects of insulin-like growth factor on phosphate transport in cultured proximal tubule cells. *J Lab Clin Med* 126:428-434, 1995.
33. Jan Frystyk, Christian Skjaerbaek, Bo Diniese, Hans Orskov: Free insulin-like growth factors (IGF-I and IGF-II) in human serum. *FEBS Lett* 348:185-191, 1994.
34. Harris DCH, Chen J.: Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) mRNA expression in response to protein in rat proximal tubule cells in culture. *J Am Soc Nephrol* (abstract) 6:1015, 1995.
35. Yoshimura T, Robinson EA, Tanaka S, Apella E, Leonard EJ.: Purification and amino acid analysis of two human monocyte chemoattractants produced by phytohemagglutinin-stimulated human blood mononuclear leukocytes. *J Immunol* 142:1956-1962, 1989.

36. Prodjosudjadi W, Gerritsma JSJ, Klar-Mohamad N, Gerritsen AF, Bruijn JA, Daha MR, Van EsLa.: Production and cytokine-mediated regulation of monocyte chemoattractant protein-1 by human proximal tubular epithelial cells. *Kidney Int* 48:1477-1486, 1995.
37. Rovin BH, Dickerson JA, Tan LC, Hebert CA.: Activation of nuclear factor-kB correlates with MCP-1 expression by human mesangial cell. *Kidney Int* 48:1263-1271, 1995.
38. Kakizaki Y, Sugimoto K, Waga S, Tanaka H, Yokoyama M.: Transcription factors NFkB and AP-1 regulated gene expression of monocyte chemoattractant cells (GEN). *J Am Soc Nephrol* (abstract). 6:833, 1995.
39. Eddy AA, Gianchelli CM.: Renal expression of genes that promote interstitial inflammation and fibrosis in rats with protein-overload proteinuria. *Kidney Int* 47:1546-1557, 1995.
40. Pichler R, Giachelli CM, Lombardi D, Pippin J, Gordon K, Alpers CE, Schwartz SM, Johnson RJ.: Tubulointerstitial disease in glomerulonephritis: Potential role of osteopontin (uropontin). *Am J Pathol* 144:915-926, 1994.
41. Gianchelli CM, Pichler R, Lombardi D, Denhardt DT, Alpers C. Schwartz S, Jhonson RJ.: osteopontin expression in angiotensin II-induced tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 45_515-524, 1994.
42. Kohan DE.: Endothelin Síntesis by rat tubule cells. *Am J Physiol* 261:F221-F226, 1991.
43. Benignia, Remuzzin G.: Endothelin in the progressive renal disease of glomerulopathies. *Miner Electrol Metab* 21:283-291, 1995.
44. Nakamura T, Ebihara I, Fukui M, Tomino Y, Koide H.: Effect of a specific endothelin receptor A antagonist on mRNA levels for extracellular matrix components and growth factors in diabetic glomeruli. *Diabetes* 44:895-899, 1995.
45. Shake JG, Brandt RC, Daniels BS: Angiotensin II induces actin polymerization within the glomerular filtration barrier: Possible role in the local regulation of ultrafiltration [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 3:368,1992.
46. Gloy J, Henger A, Fischer K-G, Nitschke R, Mundel P. Bleich M. Schollmeyer P, Greger R. Pavenstädt H: Angiotensin II depolarizes podocytes in the intact glomerulus of the rat. *J Clin Invest* 99: 2772-2781,1997.
47. Seikay MG, Arant BS, Seney FD: Enhanced angiotensin concentrations in specific intrarenal fluid compartments of the rat. *J Clin Invest* 86: 1352-1357,1990.
48. Gunter Wolf: Molecular mechanisms of angiotensin II in the kidney: emerging role in the progression of renal disease: beyond haemodynamics. *Nephrol Dial Transplant* 13:1131-1142,1998.
49. Maarten W. Taal and Barry M. Brenner: Renoprotective benefits of RAS inhibition: From ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* 57:1803-1817,2000.