

Los IECA retrasan el desarrollo de la insuficiencia renal terminal en presencia de albuminuria severa

La administración precoz de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) previene el desarrollo de hipertensión, reduce la excreción urinaria de albúmina y la aparición de glomeruloesclerosis. El objetivo de este estudio es investigar si la presencia de la lesión renal avanzada reduce la eficacia de los IECA y los posibles factores asociados. Se realizaron dos estudios experimentales con ratas FHH: el primero, con ratas de 36 semanas, para observar el efecto de la administración tardía de un IECA, lisinopril, sobre la presión arterial sistólica, excreción urinaria de albúmina y tiempo de supervivencia; el segundo, un estudio con micropunción para analizar los cambios hemodinámicos intraglomerulares en ratas de 40 semanas, separadas en tres grupos: ratas no tratadas, ratas tratadas de forma precoz (33 semanas previas) o ratas tratadas de forma tardía (4 semanas previas).

La administración de un IECA normalizó la presión arterial sistólica y redujo marcadamente la excreción urinaria de albúmina. La respuesta de la excreción de albúmina al tratamiento con IECA mostraba una relación inversa con los niveles de albuminuria pretratamiento, aunque a pesar del control de la presión arterial la excreción de albúmina en orina se incrementó. La esperanza de vida aumentó significativamente en ratas tratadas. Tanto en las ratas tratadas como en las no tratadas se observó una correlación inversa entre los niveles basales de albuminuria y el tiempo de supervivencia. Sin embargo, dicho tiempo era menor cuando los niveles de albuminuria pretratamiento eran más elevados. La administración tardía de IECA redujo la presión capilar intraglomerular de igual forma que la administración precoz. Se observó una correlación lineal entre el desarrollo de glomeruloesclerosis y la excreción urinaria de albúmina.

En conclusión, en ratas FHH con lesión renal avanzada los IECA enlentecen la progresión hacia la insuficiencia renal terminal. El aumento de la supervivencia es inversamente proporcional con los niveles de albuminuria basales.

*Verseput GH, Koomans HA, Brama B, Weening JJ
Provoost AP. ACE inhibition delays development of terminal renal failure in the presence of severe albuminuria.
Am J Kidney Dis 2000; 35:202-210.*

Comentario

Las ratas hipertensas FHH proporcionan un excelente modelo para investigar la eficacia tera-

péutica de fármacos que detienen o retrasan el desarrollo de la insuficiencia renal terminal asociado a la hipertensión arterial. La rata FHH muestra una moderada hipertensión arterial sistémica y elevada presión capilar glomerular (PCG) y desarrolla albuminuria, proteinuria y glomeruloesclerosis de forma precoz. Este daño renal progresivo se traduce en una muerte precoz por insuficiencia renal terminal. Una baja resistencia de la arteriola aferente y elevada en la eferente son la causa de la hipertensión intraglomerular. De ahí que los fármacos capaces de reducir la PCG sean muy eficaces para prevenir o atenuar la lesión renal en estos animales.

La administración precoz de IECA se ha mostrado muy eficaz en la prevención del desarrollo de lesión renal. Por el contrario, los resultados de varios estudios experimentales son menos evidentes cuando la administración de IECA se inicia en presencia de lesión renal, y la mayoría apunta que el retraso en la administración del fármaco puede limitar su eficacia nefroprotectora.

Son escasos los estudios experimentales que analizan los efectos de los IECA cuando existe daño renal severo.

No se conocen con claridad los factores determinantes de la variable respuesta a los IECA cuando se administran tardíamente en presencia de lesión renal instaurada. Esto puede deberse a diferencias entre los distintos modelos experimentales, como el grado de lesión renal al inicio del tratamiento o la duración del período de seguimiento.

Este estudio muestra que la reducción de la presión arterial, de la PCG y de la excreción urinaria de albúmina no garantiza totalmente la nefroprotección: a pesar de prolongar la esperanza de vida de las ratas tratadas con IECA, la principal causa de muerte sigue siendo la insuficiencia renal terminal. La presencia de albuminuria es indicativa no sólo de daño renal funcional, sino de daño estructural instaurado.

El glomérulo no esclerótico o con mínima esclerosis es particularmente sensible a la acción de los IECA, mientras que el glomérulo con esclerosis más avanzada es más resistente. Este fenómeno puede estar en relación con: a) un incremento progresivo de la PCG a pesar de un adecuado control de la presión sistémica; b) un efecto tóxico de la albúmina u otras proteínas que atraviesan la barrera glomerular y favorecen una reacción inflamatoria a nivel tubular e intersticial, y c) una vez instaurada, la lesión esclerótica progresa, incluso en ausencia de la causa inicial de dicha lesión.

Por tanto, la administración de IECA en presencia de lesión renal instaurada reduce la presión arterial, PCG y excreción urinaria de albúmina. El inicio tardío del tratamiento retrasa pero no detiene la progresión hacia la insuficiencia renal terminal.

En conclusión, aunque la administración de IECA sigue siendo eficaz en presencia de lesión renal avanzada, un inicio precoz de la terapia, cuando el daño renal es mínimo o ausente, mejora la eficacia nefroprotectora de dicho tratamiento.

J Segura

Isquemia miocárdica silenciosa en pacientes con hipertensión arterial esencial y diabetes mellitus no insulino dependiente

La presencia conjunta de diabetes mellitus e hipertensión arterial empeora de forma significativa la función miocárdica mediante un efecto negativo directo sobre los miocitos y la microcirculación coronaria, y una aceleración del proceso aterosclerótico en las arterias coronarias principales. El objetivo de este estudio fue establecer la importancia de la diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) sobre la incidencia de isquemia miocárdica silenciosa (IMS) en pacientes con hipertensión arterial y sin antecedentes de enfermedad coronaria previa.

Se analizaron 41 pacientes con hipertensión arterial esencial y DMNID tratados con dieta e hipoglucemiantes orales (grupo I) y 40 pacientes con hipertensión arterial sin DMNID (grupo II). Ambos grupos eran comparables en cuanto a edad, género, duración previa, severidad y presencia de complicaciones relacionadas con la hipertensión. El tiempo medio de evolución de la DMNID en el grupo I era de 6,8 años.

En todos los pacientes se realizó una medición convencional y automática de la presión arterial y frecuencia cardíaca, un registro electrocardiográfico continuo durante 24 horas, ecocardiograma y perfil bioquímico.

La IMS fue más frecuente en el grupo I que en el grupo II (29,3 % frente a 12,5 %, $p < 0,005$). En el grupo I la duración total de la IMS fue superior (37,3 frente a 2,8 min, $p < 0,001$) y el número total de episodios de IMS fue mayor (15,5 frente a 2,6, $p < 0,001$) en comparación con el grupo II. No se observaron diferencias intergrupos en la presión arterial, frecuencia cardíaca, índice de masa ventricular izquierda, ni en la presencia de hipertrofia ventricular izquierda (75,6 % frente a 60 %). El perfil lipídico en ambos grupos mostraba un elevado riesgo de enfermedad coronaria, pero sin diferencias significativas entre grupos.

En conclusión, en pacientes con hipertensión arterial esencial y DMNID la incidencia y severidad de la IMS es claramente superior que en los hipertensos sin diabetes. El empleo de

modernas técnicas diagnósticas permite la identificación de aquellos pacientes de elevado riesgo, con las consiguientes implicaciones clínicas y terapéuticas.

Lubaszewski W, Kawecka-Jaszcz K, Czarneka D, Rajzer M, Stochmal A. Silent myocardial ischaemia in patients with essential arterial hypertension and non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Hum Hypertens* 1999; 13:309-313

Comentario

Tanto la hipertensión arterial como la diabetes mellitus son factores de riesgo coronario bien conocidos, y su asociación incrementa considerablemente dicho riesgo. La resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia, la intolerancia a los hidratos de carbono o la diabetes franca asociadas a obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia, hiperuricemia, alteraciones de la coagulación y de la fibrinólisis son los componentes del denominado síndrome X.

Desde un punto de vista pronóstico y terapéutico es importante establecer la influencia de la diabetes mellitus y la hipertensión arterial en el desarrollo de la isquemia miocárdica. El diagnóstico de IMS se realiza mediante los descensos transitorios del segmento ST, la presencia de defectos de perfusión miocárdica o trastornos reversibles del movimiento de un segmento de la pared miocárdica. Aunque la IMS es un fenómeno descrito hace tiempo, su estudio ha aumentado mucho en los últimos años debido a la disponibilidad de técnicas diagnósticas más sofisticadas.

La IMS es un indicador de isquemia miocárdica en ausencia de dolor anginoso o de algún equivalente anginoso. Aunque la IMS no se acompaña de dolor, se asocia con un peor curso clínico de la enfermedad. Son numerosos los estudios epidemiológicos que muestran una mayor incidencia de complicaciones cardíacas y también de episodios de IMS, siguen un ritmo circadiano. Este estudio también confirma dicho fenómeno: el mayor número de episodios de IMS se produjo entre las 5:00 y las 9:00 horas y entre las 17:00 y 21:00 horas. La incidencia de hipertrofia ventricular izquierda no mostró diferencias significativas entre ambos grupos, si bien el porcentaje fue discretamente superior en el grupo I en probable relación con la presencia de sobrepeso asociado a la DMNID. Numerosas evidencias indican que la hipertrofia ventricular izquierda predispone al desarrollo de cardiopatía isquémica por aumento del consumo miocárdico de oxígeno y disminución de la reserva coronaria. Es posible que la presencia de un índice de masa corporal más elevado, unido a una mayor incidencia de hipertrofia ventricular en el grupo I influyan en la incidencia de IMS en sujetos DMNID.

J Segura