

Editoriales

Insuficiencia renal crónica e inhibidores de la enzima de conversión

J Mora

Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona

La insuficiencia renal crónica establecida progresa hacia un estadio terminal de fracaso renal que sugiere que en un momento determinado la reducción progresiva del número de nefronas funcionantes conduce al fracaso inexorable del resto de las nefronas. En general, han fracasado los esfuerzos desarrollados para intentar evitar esta progresión hacia estadios terminales. Los mecanismos que permiten la progresión de la enfermedad renal no están totalmente aclarados. Ello es debido, en parte, a que los glomérulos y el intersticio tienen un repertorio limitado de respuestas al insulto renal, sea cual sea la causa de este insulto. Así, múltiples mecanismos patogénicos convergen en un patrón común de esclerosis. Por otra parte, el daño renal tiene la peculiaridad de irse deteriorando, de forma que la insuficiencia renal progresa aunque haya cesado el insulto inicial, siendo el resultado final, en muchos casos, el «riñón terminal», que suele estar reducido en su masa. Independientemente del deterioro progresivo de la función en la insuficiencia renal crónica, existe una serie de factores que pueden acelerar el proceso de glomerulosclerosis, como la hipertensión arterial, la ingesta proteica, el nivel sérico de lípidos y la hipertrofia glomerular.

Factores que pueden acelerar el progreso de la insuficiencia renal crónica

1) *Hipertensión arterial.* La hipertensión arterial, que puede ser causa o consecuencia de la insuficiencia renal crónica, es un factor de riesgo bien conocido que puede acelerar la enfermedad renal. Sin embargo, algunos estudios clínicos han demostrado que con un adecuado tratamiento antihipertensivo se ha conseguido normalizar la presión arterial pero no se ha podido enlentecer la progresión de la insuficiencia renal crónica. Diferentes estudios en modelos animales de hipertensión arterial han permitido clarificar esta aparente paradoja con la separación de los conceptos de hipertensión sistémica e hi-

pertensión glomerular, que no necesariamente han de coexistir¹. De los modelos animales de hipertensión los más ampliamente utilizados son unas cepas de ratas que genéticamente están predispuestas a desarrollar hipertensión arterial, dado que presentan bastantes similitudes con la hipertensión arterial humana. Principalmente se utilizan las ratas Wistar-Okamoto espontáneamente hipertensas (SHR) y las ratas Dahl sal-sensibles (DS). En las SHR la hipertensión arterial se desarrolla espontáneamente, mientras que en las DS se precisa de una dieta rica en sodio para desarrollar hipertensión arterial. Sin embargo, las características hemodinámicas de la filtración glomerular son bastante diferentes entre ambas cepas^{2,3}. El modelo animal de enfermedad renal hipertensiva que más se utiliza es aquel en que se produce una exéresis de la masa renal, ya sea en la rata hipertensa o en la normotensa. Recientes estudios sugieren que la hiperfusión e hipertensión capilar glomerular son las causantes de originar el daño glomerular estructural^{4,5}, en lugar de la noción clásica que consideraba a la isquemia como el desencadenante de estos cambios. De acuerdo con la existencia o no de hipertensión sistémica y glomerular nos podemos encontrar en tres situaciones¹: hipertensión sistémica con hipertensión glomerular, hipertensión sistémica sin hipertensión glomerular y, finalmente, hipertensión glomerular sin hipertensión sistémica. El modelo de rata hipertensa que se adapta al patrón de hipertensión sistémica con hipertensión glomerular es la rata DS, en la cual la vasoconstricción pregglomerular es ineficaz, lo cual permite la transmisión de la hipertensión sistémica a los capilares glomerulares. La reducción del número de nefronas funcionantes mediante la exéresis de la masa renal, conduce a un aumento de la tasa de filtración glomerular en las nefronas restantes^{6,7}. La resistencia vascular se reduce en las arteriolas aferente y eferente, lo que permite un aumento del flujo plasmático en el capilar glomerular. Sin embargo, dado que la disminución de la resistencia arteriolar aferente es proporcionalmente mayor que la de la arteriola eferente, el resultado final es un aumento de la presión hidráulica en el capilar glomerular que origina una hiperfiltración compensatoria en las nefronas intactas. Cuando la exéresis de la masa renal es superior al 70 % se desencadena una hipertensión arterial severa, insuficiencia renal crónica progresiva, proteinuria y esclerosis glomerular⁸⁻¹⁰. Estos

Correspondencia: Dr. Josep Mora i Macià
Servei de Nefrologia
Fundació Puigvert
Cartagena 340-350
08025 Barcelona

modelos experimentales comentados corresponderían a una hipertensión sistémica acompañada de hipertensión glomerular. Brenner^{4,5} sugiere que este incremento adaptativo de la presión y el flujo en el capilar glomerular preserva la función renal por un período de tiempo, pero que a la larga es responsable de la proteinuria y de los cambios estructurales glomerulares en las nefronas restantes. A favor de este concepto tenemos las evidencias experimentales de que restricciones proteicas en la dieta, que limitan el incremento adaptativo de la tasa de filtración glomerular, del flujo plasmático y de la presión hidráulica en el capilar glomerular, producen una mejoría en el desarrollo de la proteinuria y de la esclerosis glomerular^{9,11,12}. Un ejemplo experimental de hipertensión sistémica sin hipertensión capilar glomerular sería la rata SHR, en la cual los glomérulos se protegen frente a una elevada presión sistémica mediante una relativa vasoconstricción de la arteriola aferente¹³. En este modelo SHR el flujo plasmático intraglomerular es relativamente bajo y la tasa de filtrado glomerular y la presión hidráulica intraglomerular son normales, existiendo una resistencia a desarrollar proteinuria y cambios estructurales del glomérulo. Cuando en la SHR se produce una uninefrectomía se reduce la resistencia arteriolar aferente del riñón contralateral transmitiéndose la hipertensión sistémica al glomérulo y desencadenándose proteinuria y glomerulosclerosis¹⁴, tal como se observa en las ratas DS. Al realizar una restricción proteica se restaura la vasoconstricción arteriolar aferente y se previenen las lesiones estructurales glomerulares. De ahí, que la vasoconstricción aferente y la ausencia de hipertensión glomerular sean fundamentales para proteger al glomérulo de lesión en este modelo animal. Finalmente, el ejemplo más importante de hipertensión glomerular en ausencia de hipertensión sistémica es la diabetes mellitus. En la rata diabética tratada con insulina la presión arterial sistémica es normal y existe un aumento de la tasa de flujo plasmático intraglomerular y de la presión hidráulica que conduce a una hiperfiltración en cada nefrona¹⁵⁻¹⁷, como ocurre en las ratas con riñón único. En la rata diabética normotensa esta hiperperfusión e hipertensión glomerular abocan a la esclerosis glomerular^{16,17}. Basándonos en todas estas observaciones experimentales, es tentador pensar que la relación entre hipertensión arterial y la respuesta funcional de los vasos de resistencia preglomerular pueda ser uno de los factores que condicionan el grado de progresión de la lesión glomerular en pacientes hipertensos con glomerulopatía. La ineficacia para desarrollar una vasoconstricción aferente efectiva puede ser debida a varios mecanismos, como una predisposición genética a desarrollar hipertensión por un balance inadecuado en la producción de sustancias vasoactivas, una disminución congénita en el número de nefronas, una deficiencia en el mecanismo de autorregulación de la arteriola aferente ante mecanismos de incremento de perfusión, etc.¹⁸.

2) *Ingesta proteica*. La disminución de la ingesta pro-

teica protege frente a la glomerulosclerosis en ratas con riñón único o con diabetes experimental⁵, reduciendo el grado de extensión de los cambios funcionales y estructurales que contribuyen a la esclerosis. Se ha observado que la reducción en la ingesta proteica disminuye la hipertrofia glomerular y la elevación de los flujos y presiones intraglomerulares, mientras que un aumento en la ingesta proteica disminuye la resistencia preglomerular y aumenta la presión hidráulica intraglomerular⁷. Sin embargo, la disminución de la ingesta proteica puede actuar a través de otros mecanismos biológicos que pueden frenar la progresión de la enfermedad renal, como una disminución en el nivel de los lípidos séricos^{19,20}, una disminución de células inmunocompetentes²¹ y una inhibición de la coagulación intraglomerular²². En seres humanos la restricción proteica parece enlentecer la progresión de la insuficiencia renal, si bien este efecto es menos pronunciado en pacientes hipertensos que en normotensos²³.

3) *Nivel de lípidos séricos*. Las células mesangiales comparten ciertas similitudes con las células del músculo liso, y éstas últimas juegan un papel importante en la génesis de la aterosclerosis, lo que ha llevado a especular que el acúmulo de lípidos en las células mesangiales puede desarrollar glomerulosclerosis²¹. Las células mesangiales al estar expuestas a cantidades importantes de lipoproteínas atrapan a los lípidos en su interior, lo que llevaría a la proliferación mesangial, a depósitos en la membrana basal glomerular y, eventualmente, a la glomerulosclerosis²⁴. Las lipoproteínas pueden alterar la permeabilidad de la membrana basal glomerular al neutralizar sus cargas negativas y las lipoproteínas de baja densidad pueden inducir la adherencia de monocitos en las células endoteliales²⁵. De hecho, se ha observado en ratas que la disminución de los lípidos o clofibrato disminuye la glomerulosclerosis²⁶. También se ha observado en ratas subnefrectomizadas, que un programa de ejercicio físico, que reduce los niveles de lípidos, o dietas ricas en ácido linoleico, disminuyen la proteinuria y la glomerulosclerosis y mejoran la función renal²⁷. Dado que las anomalías en el metabolismo lipídico son comunes en pacientes con insuficiencia renal crónica, especialmente aquellos con síndrome nefrótico, un esquema terapéutico de reducción de los niveles de lípidos séricos podría ser beneficioso para enlentecer la progresión de la enfermedad renal.

4) *Hipertrofia glomerular*. La hipertrofia glomerular puede contribuir al daño glomerular en varios de los modelos animales en los que la presión intraglomerular está implicada, como hemos visto en el apartado de hipertensión. El tamaño glomerular aumenta después de la nefrectomía subtotal en animales y humanos. La nefrectomía unilateral acelera el proceso de glomerulonefritis²⁸, en los cambios mínimos²⁹ y, especialmente, en la nefropatía diabética³⁰, en la que la hipertrofia glomerular se desarrolla antes de que aparezca la propia nefropatía³¹. Las dietas ricas o pobres en proteínas, que pueden mo-

dular el tamaño glomerular en animales³², incrementan o reducen, respectivamente, la hipertrofia renal observada después de la nefrectomía³³ o en ratas diabéticas¹⁶. Por otra parte, se ha observado una relación estrecha entre hipertrofia glomerular y esclerosis en las nefronas restantes³⁴. Sin embargo, aunque la hipertrofia glomerular se ha atribuido a anomalías hemodinámicas que afectan al glomérulo, como hemos descrito más arriba, no existen todavía unas bases experimentales definitivas que apoyen estas teorías³⁵.

Inhibidores del ECA en la insuficiencia renal experimental (no diabética)

El efecto del tratamiento antihipertensivo sobre la progresión de la enfermedad renal experimental es controvertido. Así, en ratas hipertensas sensibles con nefritis sérica nefrotóxica³⁶ y en ratas SHR uninefrectomizadas³⁷, el tratamiento antihipertensivo clásico (reserpina, hidralazina e hidroclorotiazida) normalizan la presión arterial y la presión intraglomerular, protegiendo contra el daño renal. Por el contrario, otros autores utilizando esta misma terapia clásica triple^{8, 38, 39} observan una disminución de la presión arterial sistémica, pero ningún cambio en la presión hidráulica intraglomerular. Así, Anderson y cols.⁸ describen una extensión de la esclerosis glomerular a pesar del control de la hipertensión sistémica en ratas con nefrectomía de la 5/6 partes. En este estudio, se produce una disminución de la presión sistémica y de la resistencia arteriolar eferente, sin cambios en la resistencia arteriolar aferente, de forma que la hipertensión glomerular se mantiene a altos niveles e impide la protección frente al desarrollo de proteinuria y esclerosis renal. Este fracaso en limitar la presión intraglomerular también ha sido observado en ratas hipertensas por inducción mineralocorticoidea³⁸. Pudiera ser que el estímulo del sistema renina-angiotensina, que mantiene el tono arteriolar eferente, fuera el causante en estos modelos animales del fracaso en mejorar la presión intraglomerular¹. Efectivamente, en diferentes modelos experimentales, la administración de inhibidores del ECA controla la hipertensión sistémica e intraglomerular limitando la proteinuria y esclerosis glomerular^{8, 10, 17, 37, 40-43}, dado que estos fármacos al inhibir la formación y acción de la angiotensina II endógena relajan la resistencia arteriolar eferente, que conjuntamente con la disminución de la resistencia aferente conducen a una disminución de la presión intraglomerular⁸. Algún autor, sin embargo, no ha encontrado variaciones en las presiones intraglomerulares a pesar de una disminución de la presión arterial sistémica con inhibidores de ECA^{44, 45}. Estos estudios realizados con inhibidores del ECA o con dieta hipoproteica muestran que la protección de la progresión renal se produce independientemente del control de la hipertensión arterial. También se ha observado que el control de la hipertensión intraglomerular se puede

conseguir cuando el tratamiento con inhibidores del ECA se inicia después de haberse establecido la hipertensión sistémica y el daño renal⁴⁰. El tratamiento de estos modelos animales con calcioantagonistas también ha sido controvertido. Algún autor ha descrito con verapamilo una disminución de la presión intraglomerular⁴⁶, mientras que otros no han encontrado este efecto ni una mejoría de la progresión de la enfermedad renal en la rata⁴⁷⁻⁴⁹. Así pues, el tratamiento antihipertensivo que normaliza la presión hidráulica intraglomerular (con la triple terapia o con calcioantagonistas en algún estudio, o con inhibidores del ECA en la mayoría de los trabajos) protege contra el desarrollo progresivo de lesión glomerular.

Inhibidores del ECA en la insuficiencia renal crónica humana (no diabética)

En general está bien establecido que el control de la hipertensión arterial en la insuficiencia renal crónica es beneficioso para no acelerar el deterioro «natural» de la enfermedad renal^{50, 51}. Esta protección renal está bien documentada, particularmente, en la hipertensión arterial severa y maligna^{52, 53}. Sin embargo, la medicación antihipertensiva utilizada puede tener efectos opuestos sobre el progreso de la insuficiencia renal, a pesar de conseguir un buen control de la presión arterial. Así, Brazy y cols.⁵⁴ observan en un estudio retrospectivo, que los diuréticos aceleran la progresión de la insuficiencia renal; los betabloqueantes y los alfabloqueantes no modifican el curso natural de evolución de la insuficiencia renal, y los calcioantagonistas y el minoxidil enlentecen esta progresión. Con inhibidores del ECA, y a la luz de los datos favorables que se han obtenido en los modelos experimentales, se están realizando múltiples ensayos en pacientes con insuficiencia renal crónica, algunos de los cuales ya han aparecido⁵⁵⁻⁵⁷. Reisch y cols.⁵⁵ observan que después de un año de tratamiento con captopril o enalapril se produce una estabilización de la función renal comparativamente con un grupo tratado con terapia convencional. Ruilope y cols.⁵⁶ estudian a diez pacientes con insuficiencia renal crónica que tenían controlada previamente la presión arterial con la triple terapia antihipertensiva clásica. Posteriormente, durante un año, fueron tratados con captopril y observaron en los tres primeros meses una mejoría de la función renal (aclaramientos en inulina y de paraaminohipúrico) y una estabilización después del año de tratamiento. De Jong y cols.⁵⁷ observan después de un año de tratamiento con lisinopril una estabilización de la función renal en aquellos pacientes con insuficiencia renal crónica leve o moderada y no encuentran una estabilización de la progresión de la insuficiencia renal en los pacientes con afectación más severa, por lo que estos autores piensan que los inhibidores del ECA pueden ser beneficiosos en la insuficiencia renal crónica si la función renal no está muy alterada y el riñón todavía conserva cierta capacidad de autorregulación. Estos

estudios en humanos también parecen confirmar el papel deletéreo de la angiotensina II en la progresión de la insuficiencia renal, no sólo al facilitar el aumento de la presión intraglomerular, sino también por aumentar la captación mesangial de macromoléculas que estimulan la mitogénesis⁵⁸. Es necesario, no obstante, conocer los resultados de los estudios prospectivos a largo plazo que se están desarrollando con los inhibidores del ECA en humanos, para establecer el papel real que puedan jugar estos fármacos frente a la protección renal de la insuficiencia renal crónica⁵⁹.

Inhibidores del ECA en la nefropatía diabética

Cuando se inicia una diabetes mellitus tipo I se producen unos cambios renales que abocan a un aumento del filtrado glomerular y, en menor extensión, del flujo plasmático glomerular⁶⁰, revirtiendo cuando se inicia la insulino-terapia. Cuando aparece hipertensión arterial es señal de que se está desarrollando una nefropatía diabética que se manifiesta por la presencia de proteinuria⁶¹. Se ha demostrado el papel fundamental que juega la hipertensión glomerular en la patogenia de la nefropatía diabética experimental¹⁵⁻¹⁷. El no control de la hipertensión arterial y de la hipertensión glomerular acelera, a su vez, la nefropatía diabética⁶²⁻⁶⁷. En la rata espontáneamente hipertensa con diabetes inducida por la estreptozotocina también se ha observado, como en otros modelos animales no diabéticos comentados anteriormente, que la hipertensión arterial sistémica se acompaña de hipertensión intraglomerular⁶⁸. El tratamiento antihipertensivo con enalapril o una reducción de la ingesta proteica en estos modelos animales se acompaña de una disminución de la presión intraglomerular^{17, 65}. En pacientes diabéticos insulino o no insulino-dependientes el tratamiento con inhibidores del ECA ha demostrado también, en la mayoría de estudios a corto plazo⁶⁹⁻⁷² o largo plazo^{40, 73, 74, 79}, un beneficio consistente en una disminución de la presión arterial y de la proteinuria. Taguma y cols.⁷² fueron los primeros en describir una reducción importante de la proteinuria en diez pacientes con nefropatía diabética después de ocho semanas de tratamiento con inhibidores del ECA. Sin embargo, otros autores no han observado cambios en la proteinuria^{75, 76} e, incluso, Winocour y cols.⁷⁷ describen un aumento de la excreción de la albuminuria a pesar de disminuir la presión arterial. En cuanto a la función renal, D'Angelo y cols.⁷⁸, después de doce semanas de tratamiento con inhibidores del ECA, observan un aumento discreto de la tasa de filtrado glomerular. En tratamientos a largo plazo, Passa y cols.⁷⁴ no observan variaciones de la función renal después de un año de tratamiento con enalapril, y Björk y cols.⁷⁵ describen un enlentecimiento de la progresión de la insuficiencia renal después de un año de tratamiento con captopril. Parving y cols.⁷⁹ trataron durante dos años y medio a 18 pacientes diabéticos tipo I con hiperten-

sión y nefropatía diabética con captopril y diurético. Observó una disminución de la presión arterial, de la proteinuria y de la pérdida de la tasa de filtrado glomerular con respecto a un grupo control no tratado. También ha sido descrito un efecto beneficioso de los inhibidores del ECA sobre la microalbuminuria en pacientes diabéticos insulino-dependientes con nefropatía diabética incipiente y normotensos⁷³.

Consideraciones finales

El resultado final de la insuficiencia renal crónica es la esclerosis glomerular. Actualmente no podemos atribuir como el causante de esta esclerosis a una simple aberración de la fisiología glomerular. El daño del epitelio glomerular, la activación de las células mesangiales y la capacidad de las células propias intrínsecas y las infiltradas de alterar el microentorno del glomérulo son los factores principales que contribuyen a esta esclerosis glomerular independientemente del insulto inicial que los ha originado²⁴. La hipótesis de la «hipertensión glomerular» de Brenner^{4, 5} como el mecanismo responsable de la progresión de las esclerosis renales es atractiva y responde a las observaciones efectuadas en ratas. El hecho de que los inhibidores del ECA reduzcan esta hiperpresión y retarden la progresión de la glomerulosclerosis renal en estos modelos animales apoyan esta hipótesis^{8, 10, 17, 37, 40-43, 65}. Sin embargo, las ratas difieren de los seres humanos en su propensión a la lesión renal, de forma que estos animales serían modelos exagerados de enfermedad humana⁸⁰. De hecho, en la mayoría de series estudiadas en seres humanos en los que se practicó una nefrectomía y en donde es de esperar una hipertensión en las nefronas del riñón restante, la función renal a largo plazo apenas varía⁸¹⁻⁸⁴. Así, en seres humanos la hiperfiltración como causa de progresión de la insuficiencia renal es discutible⁸⁵. Hemos de ser, pues, cautos en el momento de extrapolar el papel que pueda jugar la hipertensión glomerular y su reducción con inhibidores del ECA en los seres humanos⁸⁶. Por otra parte, estos fármacos pueden provocar ciertas anomalías. Se puede presentar una insuficiencia renal aguda secundaria a la hipotensión⁸⁷; también se puede producir insuficiencia renal aguda sin que se produzca hipotensión en el caso de que exista una estenosis de arteria renal bilateral o estenosis de arteria renal en monorrenos^{88, 89}, aunque no necesariamente en todos estos casos se ha de producir un deterioro de la función renal^{90, 91}. También se ha implicado a los inhibidores del ECA en casos de nefritis intersticial aguda o disfunción tubular⁹²⁻⁹⁴, si bien en estos casos no está bien documentada la posible relación causa-efecto. Una complicación potencial de los inhibidores del ECA en la insuficiencia renal crónica es la hiperkalemia^{57, 95-99} que se observa en estadios avanzados de la enfermedad y es debido al efecto antialdosterónico del fármaco. Si bien los estudios preliminares en huma-

NUEVA

UV-FLASH

Cámara
Germicida



¡Una NUEVA LUZ en la D.P.C.A.!

BAXTER, S.A.

Gremis, 7
46014 - Valencia
Teléf.: (96) 386 08 00

MADRID
(91) 747 02 00
435 06 17

BARCELONA
(93) 330 40 54
215 01 42

SEVILLA
(95) 451 60 67

BILBAO
(94) 671 30 27

LAS PALMAS
(928) 24 93 38

LA CORUÑA
(981) 10 03 52

Baxter



Tiene los ojos
de su madre,
la sonrisa
de su padre

y un riñón
trasplantado...

Para muchos, un trasplante todavía tiene algo de milagroso. ¿Pero se repite un milagro decenas de millares de veces?

Los avances y la colaboración de diferentes campos de la Medicina han logrado que pacientes gravemente enfermos hayan conseguido disfrutar de una vida activa y satisfactoria gracias a un trasplante.

Y a ello ha contribuido SANDIMMUN,[®] abriendo una nueva era en la inmunosupresión. Los trasplantes de riñón, hígado y corazón se han convertido en una opción más segura y más real para miles de pacientes.

SANDIMMUN,[®]
el compañero vital
en el trasplante.



SANDOZ SAE
Apartado 708. Barcelona

Composición: Solución (vía oral): 1 ml = 100 mg de Ciclosporina (DCI). Concentrado para perfusión i.v.: 1 ml = 50 mg de Ciclosporina (DCI). **Indicaciones:** *Trasplante de órganos:* Como inmunosupresor, bien solo o asociado a corticosteroides, para prevenir el rechazo del injerto en los trasplantes de riñón, hígado, páncreas, corazón y pulmón. Puede utilizarse en pacientes que previamente han recibido otros agentes inmunosupresores. *Trasplante de médula ósea:* Para prevenir el rechazo del injerto en el trasplante de médula ósea y en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped. **Contraindicaciones:** No debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a la Ciclosporina. El concentrado para perfusión i.v. no debe usarse en pacientes con historia de hipersensibilidad al Cremophor EL (aceite de ricino polioxietilado), excipiente utilizado en la elaboración de esta forma del preparado. **Precauciones:** La Ciclosporina debe ser usada exclusivamente por médicos con experiencia en trasplantes de órganos o de médula ósea y en tratamientos inmunosupresores. El seguimiento de los pacientes se hará en centros asistenciales debidamente equipados para ello y que cuenten con personal sanitario experimentado. El personal facultativo que intervenga en los tratamientos con Ciclosporina deberá estar familiarizado con las características del medicamento y las posibles complicaciones del tratamiento. **Interacciones:** Se recomienda evitar la administración simultánea de Ciclosporina con: antibióticos sistémicos, aminoglucósidos, anfotericina B, trimetoprim, ketoconazol, fenitoina, rifampicina, isoniazida y sulfadimidina. **Efectos secundarios:** El efecto secundario potencialmente más importante es el deterioro reversible y dosis-dependiente de la función renal. Con cierta frecuencia aparecen: hipertricosis, temblor, alteraciones hepáticas, hipertrofia gingival y trastornos gastrointestinales. **Presentación.** Solución oral envases con 50 ml. P.V.P. 30.542,-. Concentrado para perfusión i.v.: Envase con 10 ampollas de 1 ml. P.V.P. 4.796,-. Envases con 10 ampollas de 5 ml. P.V.P. 22.311,-.

Dadas las indicaciones del producto: trasplantes de órganos y de médula ósea, y la necesidad del seguimiento de los pacientes en centros asistenciales especialmente equipados, se incluye solamente una ficha técnica resumida.

nos con insuficiencia renal crónica tratados con inhibidores del ECA son alentadores y positivos, necesitamos conocer el resultado de estudios prospectivos controlados a largo plazo con evaluaciones fisiológicas e histológicas que confirmen mediante análisis de multivarianza que el beneficio sobre la progresión de la enfermedad renal es independiente del control de la presión arterial, del control de la glucosa, de la dieta proteica, de las anomalías lipídicas y de otros factores⁸⁶. Así pues, en el momento actual, antes de recomendar el uso de los inhibidores del ECA en la insuficiencia renal crónica y en la nefropatía diabética con o sin hipertensión arterial, hemos de ser cautos, por no ser totalmente inocuos, y esperar el resultado de estos estudios controlados que están en marcha^{86, 100}. De confirmarse los esperanzadores resultados de las primeras series aparecidas en humanos, estaríamos ante unos fármacos que podrían retardar la llegada al estadio terminal de la insuficiencia renal crónica, con las implicaciones socioeconómicas que comportaría y, lo que es más importante, en el inicio del estudio de una serie de mecanismos que podrían ser controlados farmacológicamente, de forma que interrumpieran el círculo vicioso que representa la progresión inexorable hacia la insuficiencia renal terminal y, tal vez, conseguir la «curación» de esta entidad en algunos casos.

Bibliografía

- Anderson S y Brenner BM: Therapeutic benefit of converting-enzyme inhibition in progressive renal disease. *J Hypertens* 1:380S-383S, 1988.
- Raij L, Azar S y Keane WF: Role of hypertension in progressive glomerular immune injury. *Hypertension* 7:398-404, 1985.
- Raij L, Azar S y Keane WF: Mesangial immune injury, hypertension, and progressive glomerular damage in Dahl rats. *Kidney Int* 26:137-143, 1984.
- Brenner BM, Meyer TW y Hostetter TH: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease. *N Eng J Med* 307:652-660, 1982.
- Brenner BM: Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 249:F324-339, 1985.
- Deen WM, Maddox DA, Robertson CR y Brenner BM: Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat: VII. Response to reduced renal mass. *Am J Physiol* 227:556-562, 1974.
- Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA y Brenner BM: Hyperfiltration in remnant nephrons: A potential adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 241:F85-F93, 1981.
- Anderson S, Rennke HG y Brenner BM: Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest* 77:1993-2000, 1986.
- Olson JL, Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM y Venkatachalam MA: Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. *Kidney Int* 22:112-126, 1982.
- Anderson S, Meyer TW, Rennke HG y Brenner BM: Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 76:612-619, 1985.
- Hostetter TH, Meyer TW, Rennke HG y Brenner BM: Chronic effects of dietary protein on renal structure and function in the rat with intact and reduced renal mass. *Kidney Int* 30:509-517, 1986.
- Dworkin LD, Hostetter TH, Rennke HG y Brenner BM: Hemodynamic basis for glomerular injury in rats with dexamethasone-salt hypertension. *J Clin Invest* 73:1448-1461, 1984.
- Arendshorst WJ y Beierwaltes WH: Renal and nephron hemodynamics in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 236:F246-F251, 1979.
- Dworkin LD y Feiner HD: Glomerular injury in uninephrectomized spontaneously hypertensive rats: A consequence of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 77:797-809, 1986.
- Hostetter TH, Troy JL y Brenner BM: Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int* 19:410-415, 1981.
- Zatz R, Meyer TW, Rennke HG y Brenner BM: Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Proc Nat Acad Sci (USA)* 82:5963-5967, 1985.
- Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG y Brenner BM: Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 77:1925-1930, 1986.
- Raij L: Role of hypertension in progressive glomerular injury in glomerulonephritis. *Hypertension* 8(Supl 1):30-33, 1986.
- Klhar S y Tripathy K: Evaluation of renal function in malnutrition. *Arch Intern Med* 118:322-325, 1986.
- Barcelli UO, Weiss M y Pollack VE: Effects of dietary prostaglandin precursor on the progression of experimentally induced chronic renal failure. *J Lab Clin Med* 100:786-797, 1982.
- Moorehead JF, Chan MK, El-Nahas M y Varghese Z: Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet* 2:1309-1311, 1982.
- Ichikawa I, Purkerson ML, Yates J y Klhar S: Dietary protein intake conditions the degree of renal vasoconstriction in acute renal failure caused by ureteral obstruction. *Am J Physiol* 249:F54-F61, 1985.
- Oldrizzi L, Rugiu C, Valvo E, Lupo A, Loschiavo C, Gammara L, Tessitore N, Fabris A, Panzetta G y Maschio G: Progression of renal failure in patients with renal disease of diverse etiology on protein-restricted diet. *Kidney Int* 27:553-557, 1985.
- Klhar S, Schreiner G e Ichikawa I: Mechanisms of disease: the progression of renal disease. *N Engl J Med* 318:1657-1666, 1988.
- Adelson LM, Endermann G, Lindsey S, Pronczuk A, Hoover RL y Hayes KC: LDL enhances monocyte adhesion to endothelial cells in vitro. *Am J Pathol* 123:334-342, 1986.
- Keane WF, Kasiske BL y O'Donnell MP: Hyperlipidemia and the progression of renal disease. *Am J Clin Nutr* 47:157-160, 1988.
- Heifets M, Davis TA, Tegtmeyer E y Klhar S: Exercise training ameliorates progressive renal disease in rats with subtotal nephrectomy. *Kidney Int* 32:815-820, 1987.
- Teodoru CV, Saifer A y Frankel H: Conditioning factors influencing evolution of experimental glomerulonephritis in rabbits. *Am J Physiol* 196:457-460, 1959.
- Glasser RJ, Velosa JA y Michael AF: Experimental model of focal sclerosis. I. Relationship to protein excretion in aminonucleoside nephrosis. *Lab Invest* 36:519-526, 1977.
- Steffes MW, Broun DM y Mauer SM: Diabetic glomerulopathy following unilateral nephrectomy in the rat. *Diabetes* 27:35-41, 1978.
- Seyer-Hansen K, Hansen J y Gundersen HJG: Renal hypertrophy in experimental diabetes: a morphometric study. *Diabetologia* 18:501-505, 1980.
- Ichikawa I, Purkerson ML, Klhar S, Troy JL, Martínez-Maldonado M y Brenner BM: Mechanism of reduced glomerular filtration rate in chronic malnutrition. *J Clin Invest* 65:982-988, 1980.
- Halliburton IW y Thomson RY: Chemical aspects of compensatory renal hypertrophy. *Cancer Res* 25:1882-1887, 1965.
- Yoshida Y, Fogo A e Ichikawa I: Glomerular hypertrophy has a greater impact on glomerular sclerosis than the adaptive hyperfunction in remnant nephrons. *Kidney Invest* 33:327 (Abstract), 1988.
- Ichikawa I, Yoshida Y y Fogo A: Glomerular hyperfiltration, hyperfusion or hypertension does not mediate the hypertrophy of glomeruli which predisposes to sclerosis. *Kidney Int* 33:377 (Abstract), 1988.
- Neugarten J, Kaminetsky B, Feiner H, Schacht RG, Liu DT y Baldwin DS: Nephrotoxic serum nephritis with hypertension: Ame-

- liration by antihypertensive therapy. *Kidney Int* 28:135-139, 1985.
37. Dworkin LD, Grosser M, Feiner H y Randazzo J: Both converting-enzyme inhibitors and vasodilators reduce glomerular capillary pressure and injury in uninephrectomized spontaneously hypertensive rats. *Kidney Int* 31:383 (Abstract), 1987.
 38. Dworkin LD, Feiner HD y Randazzo J: Glomerular hypertension and injury in desoxicorticosterone-salts rats on antihypertensive therapy. *Kidney Int* 31:718-724, 1987.
 39. Azar S, Keane WF y Raij L: Antihypertensive therapy in nephrotic spontaneously hypertensive rats. Effects on nephron dynamics and morphology. *Kidney Int* 27:187 (Abstract), 1985.
 40. Meyer TW, Anderson S, Rennke HG y Brenner BM: Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury. *Kidney Int* 31:752-759, 1987.
 41. Anderson S, Diamond JR, Kamovsky MJ y Brenner BM: Mechanisms underlying transition from acute glomerular injury to glomerulosclerosis in rat model of nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 82:1757-1768, 1988.
 42. Michel JB, Dussaule JC, Choudat L, Auzan C, Nochy D, Corvol P y Menard J: Effect of antihypertensive treatment in one-clip, two kidney hypertension in rats. *Kidney Int* 29:1011-1020, 1986.
 43. Herrera-Acosta J, Gabbai F, Tapia E, Cermeño JL, Calleja C, Bobadilla NA, Romero L y Alvarado JA: Effect of captopril and hydrochlorothiazide on glomerular haemodynamics and histological damage in Goldblatt hypertension with partial renal ablation. *J Hypertens* 4(Supl 5):S275-S278, 1986.
 44. Meyer TW y Rennke HG: Increased single-nephron protein excretion after renal ablation in nephrotic rats. *Am J Physiol* 255:1242-1248, 1988.
 45. Scholey JW y Meyer TW: Reducing glomerular capillary pressure does not reduce proteinuria in rats with adriamycin nephrosis. *Kidney Int* 31:393 (Abstract), 1987.
 46. Harris DC, Hammond WS, Burke TJ y Schrier RW: Verapamil protects against progression of experimental chronic renal failure. *Kidney Int* 31:41-46, 1987.
 47. Jackson B, Debrevi L, Cubela R, Whitty M y Johnston CI: Preservation of renal function in the rat remnant kidney model of chronic renal failure by blood pressure reduction. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 13:319-323, 1986.
 48. Jackson B, Debrevi L, Whitty M y Johnston CI: Progression of renal disease: effects of different classes of antihypertensive therapy. *J Hypertens* 4:S269-S271, 1986.
 49. Brunner FP, Thiel G, Hermle M y Mihatsch M: Long-term enalapril and verapamil in rats with reduced renal mass. *Kidney Int* 31:380 (Abstract), 1987.
 50. Moyer JH, Heider C, Pevey K y Ford RV: The effect of treatment on the vascular deterioration associated with hypertension, with particular emphasis on renal function. *Am J Med* 25:177-192, 1958.
 51. Braz PC, Stead WW y Fitzwilliam JF: Progression of renal insufficiency: roll of blood pressure. *Kidney Int* 35:670-674, 1989.
 52. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. Veterans Administration Cooperative study Group on Antihypertensive Agents. *JAMA* 202:1028-1034, 1967.
 53. Davidov M, Mroczek W, Gavrilovich L y Finnerty F Jr: Long term follow-up of aggressive medical therapy of accelerated hypertension with azotemia. *Angiology* 26:396-407, 1975.
 54. Brazy PC y Fitzwilliam JF: Progressive renal disease: Role of race and antihypertensive medications. *Kidney Int* 37:1113-1119, 1990.
 55. Reisch C, Mann J y Ritzi E: Converting enzyme inhibitors in the antihypertensive treatment of patients with renal failure. *Dtsch Med Wochenschrift* 33:1249-1252, 1987.
 56. Ruilope LM, Miranda B, Morales JM, Rodicio JL, Romero JL y Raij L: Converting enzyme inhibitions in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 13:120-126, 1989.
 57. De Jong PE, Apperloo AJ, Heeg JE y de Zeeuw D: Lisinopril in hypertensive patients with renal function impairment. *Nephron* 55 (Supl 1):43-48, 1990.
 58. Raij L y Keane WF: The glomerular mesangium: its function and relationship to angiotensin II. *Am J Med* 79 (Supl 3C):24-30, 1985.
 59. Ruilope LM y Alcázar JM: Protección renal en la hipertensión arterial. *Hipertensión* 7:131-134, 1990.
 60. Christiansen JS: On the pathogenesis of the increased glomerular filtration rate in short-time insulin-dependent diabetes. *Dan Med Bull* 31:349-361, 1984.
 61. Mogensen CE y Christensen CK: Blood pressure changes and renal function in incipient and overt diabetic nephropathy. *Hypertension* 7(Supl 2):64-73, 1985.
 62. Fabre J, Balant LP, Dayer PG, Fox HM y Vernet AT: The kidney in maturity onset diabetes mellitus: a clinical study of 510 patients. *Kidney Int* 21:730-738, 1982.
 63. Parving HH, Anderson AR, Smidt UM y Svendsen PA: Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1:1175-1179, 1983.
 64. Mogensen CE: Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 285:685-688, 1982.
 65. Hostetter TH, Rennke HG y Brenner BM: The case of intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 72:375-380, 1982.
 66. Brenner BM: Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 23:647-655, 1983.
 67. Parving HH y Hommel E: High blood pressure is a major factor in progression of diabetic nephropathy. *Journal of Diabetic Complications* 2:92-95, 1988.
 68. Bank N, Klose R, Aynedjian HS, Nguyen D y Sablay LB: Evidence against increased glomerular pressure initiating diabetic nephropathy. *Kidney Int* 31:898-905, 1987.
 69. Matthews DM, Wathen CG, Bell D, Collier A, Muir AL y Clarke BF: The effect of captopril on blood pressure and glucose tolerance in hypertensive non-insulin dependent diabetics. *Postgrad Med J* 62 (Supl 1):73-75, 1986.
 70. Domínguez JR, de la Calle H, Hurtado A, Robles RG y Sancho-Rof J: Effect of converting enzyme inhibitors in hypertensive patients with non-insulin dependent diabetic mellitus. *Postgrad Med J* 62 (Supl 1):66-68, 1986.
 71. Hommel E, Parving HH, Mathiesen E, Edsberg B, Damkjaer Nielsen M y Giese J: Effect of captopril on kidney function in insulin dependent diabetic patients with nephropathy. *Br Med J* 293:467-470, 1986.
 72. Taguma Y, Kitamoto Y, Futaki G, Ueda H, Monma H, Ishizaki M, Takahashi H, Sekino H y Sasaki Y: Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. *N Engl J Med* 313:1617-1620, 1985.
 73. Marre M, Leblanc H, Suarez L, Guyenne TT, Menard J y Passa P: Converting enzyme inhibition and kidney function in normotensive diabetic patients with persistent microalbuminuria. *Br Med J* 294:1448-1452, 1987.
 74. Passa P, Leblanc H y Marre M: Effects of enalapril in insulin-dependent diabetic subjects with mild to moderate uncomplicated hypertension. *Diabetes Care* 10:200-204, 1987.
 75. Björk S, Nyberg G, Mulec H, Granerus G, Herlitz H y Aurell M: Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patient with diabetic nephropathy. *Br Med J* 293:471-474, 1986.
 76. Valvo E, Bedogna V, Casagrande P, Antiga L, Zamboni M y Bommartini F: Captopril in patients with type II diabetes and renal insufficiency: systemic and renal hemodynamic alterations. *Am J Med* 85:344-348, 1988.
 77. Winocour PH, Waldek S, Johns CW, Dhar H y Anderson DC: Captopril may adversely affect renal function in hypertensive diabetics without established nephropathy. *J Endocrinol* 108:216 (Abstract), 1986.
 78. D'Angelo A, Sartori L, Gambaro H, Giannini S, Malvasi L, Benetollo P, Lavagnini T y Crepaldi G: Captopril in the treatment of hypertension in type I and type II diabetic patients. *Postgrad Med J* 62 (Supl 1):69-72, 1986.
 79. Parving HH, Hommel E y Smidt VM: Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy. *Br Med J* 297:1086-1091, 1988.

RENITEC^{®†}

(maleato de enalapril, MSD)

Primer inhibidor de la E.C.A. de acción prolongada, y no sulfhidrónico

*en hipertensión arterial,
e insuficiencia cardíaca congestiva:*



...añade vida... a sus días

RENITEC

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN: RENITEC® (maleato de enalapril, MSD) es un derivado de L-alanina y L-prolina. Tras su administración oral, se absorbe rápidamente, y posteriormente se hidroliza a enalaprilato, el cual es un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina altamente específico, de larga duración de acción y sin grupo sulfhidrilo. RENITEC 5 mg: Maleato de enalapril, MSD 5 mg; Lactosa y otros excipientes c.s.p.: 1 comprimido; RENITEC 20 mg: Maleato de enalapril, MSD 20 mg; Lactosa y otros excipientes c.s.p.: 1 comprimido. **INDICACIONES:** Todos los grados de hipertensión esencial, hipertensión renovascular, e insuficiencia cardíaca congestiva. **POSOLÓGIA:** RENITEC se debe administrar únicamente por vía oral y su absorción no se ve afectada por la comida. La dosis usual diaria varía desde 10 a 40 mg en todas las indicaciones, administrada 1 ó 2 veces al día. Esta dosis debe ajustarse según las necesidades del paciente. Hasta la fecha, la dosis máxima estudiada en el hombre es de 80 mg al día. Hipertensión: La dosis inicial recomendada es de 5 mg (2,5-5 mg en la hipertensión renovascular), administrada una vez al día. En pacientes de 65 años o mayores, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg. La dosis usual de mantenimiento es de un comprimido de 20 mg una vez al día. En pacientes hipertensos que están siendo tratados con diuréticos, el tratamiento diurético debe suspenderse 2-3 días antes del comienzo de RENITEC. Si no fuese posible, la dosis inicial de RENITEC debe ser baja de 2,5 a 5 mg. Insuficiencia Renal: Generalmente, los intervalos de dosificación de enalapril deben prolongarse, o bien disminuirse la dosis. Las dosis iniciales recomendadas son las siguientes: aclaramiento de creatinina menor de 80 ml/min y mayor de 30 ml/min (5 mg/día); aclaramiento de creatinina menor de 30 y mayor de 10 (2,5-5 mg/día); aclaramiento de creatinina menor de 10 (2,5 mg en los días de diálisis). Enalapril es dializable. Los días en que los pacientes no están en diálisis, la dosis debe ajustarse de acuerdo a la respuesta de la presión arterial. Insuficiencia Cardíaca Congestiva: La dosis inicial de RENITEC en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva debe ser de 2,5-5 mg y se debe administrar bajo estricta supervisión médica. Si es posible debe reducirse la dosis de diuréticos antes de iniciar el tratamiento. La dosis usual de mantenimiento es de 10 a 20 mg, administrado en dosis únicas o divididas. Esta dosis debe alcanzarse por incrementos graduales tras la dosis inicial, y puede llevarse a cabo en un periodo de 2 a 4 semanas o más rápidamente si la presencia de signos o síntomas residuales de insuficiencia cardíaca lo indican. Antes y después de comenzar el tratamiento con RENITEC debe controlarse estrechamente la presión arterial y la función renal (ver Precauciones). **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:** RENITEC está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco. Hipotensión Sintomática. Fue observada raramente tras la dosis inicial o en el curso del tratamiento con RENITEC. En los pacientes hipertensos la hipotensión es más frecuente cuando existe depleción de volumen. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva es más probable que aparezca en aquellos con grados más severos de insuficiencia cardíaca. Si se desarrollase hipotensión debe colocarse al paciente en posición supina, y puede ser necesario administrarle líquido oral o suero fisiológico, por vía intravenosa. Una respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación de dosis ulteriores, que pueden administrarse habitualmente después de la expansión de volumen. Si la hipotensión se hiciera sintomática, puede ser necesario reducir la dosis o suspender el tratamiento con RENITEC. Función renal alterada. En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria de un riñón solitario, se han observado incrementos en los niveles de urea y creatinina séricas, reversible con la suspensión del tratamiento. Este hallazgo es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Algunos pacientes hipertensos con aparente ausencia de enfermedad renal previa, han desarrollado incrementos mínimos y generalmente transitorios, en la urea y creatinina séricas, especialmente cuando se administró RENITEC concomitantemente con un diurético. Puede ser necesario entonces reducir la dosis de RENITEC o suspender el diurético. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, la hipotensión tras el comienzo del tratamiento con RENITEC puede llevar a un ulterior deterioro de la función renal. En esta situación, se ha observado insuficiencia renal aguda, habitualmente reversible. Cirugía/Anestesia: En pacientes que van a sufrir cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, enalapril bloquea la formación de angiotensina II secundario a la liberación compensadora de renina. Si apareciese hipotensión y se considerase secundaria a este mecanismo, puede ser corregida por expansión de volumen. Potasio sérico: El potasio sérico generalmente permanece dentro de los límites normales. En pacientes con insuficiencia renal, la administración de RENITEC pueden llevar a elevación del potasio sérico, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, diabetes mellitus, y/o diuréticos ahorradores de potasio concomitantes. Empleo en el embarazo y Madres Lactantes: No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. No se conoce si RENITEC se excreta por la leche materna. Existe un riesgo potencial de hipertensión fetal, bajo peso al nacer y descenso de la perfusión renal o anuria en el feto tras la exposición uterina a los inhibidores del enzima de conversión. Empleo en pediatría: RENITEC no se ha estudiado en niños. Advertencia: Esta especialidad contiene lactosa. Se han descrito casos de intolerancia a este componente en niños y adolescentes. Aunque la cantidad presente en el preparado no es, probablemente, suficiente para desencadenar los síntomas de intolerancia, en caso de que apareciesen diarreas debe consultar a su médico. RENITEC no se recomienda en casos pediátricos. **INCOMPATIBILIDADES:** No se han descrito. **INTERACCIONES:** Puede ocurrir un efecto aditivo cuando se emplea RENITEC conjuntamente con otros fármacos antihipertensivos. Generalmente no se recomienda la utilización de suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio, ya que pueden producirse elevaciones significativas de potasio sérico. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** RENITEC ha demostrado ser generalmente bien tolerado. Los efectos secundarios más comúnmente descritos fueron sensación de inestabilidad y cefalea. En el 2-3% de los pacientes se describieron fatigabilidad y astenia. Otros efectos secundarios con una incidencia menor del 2% fueron: hipotensión ortostática, síncope, náuseas, diarrea, calambres musculares, erupción cutánea y los seca persistente. En casos individuales se ha descrito edema angioneurótico, con hinchazón de la cara, extremidades, párpados, lengua, glotis y/o laringe (ver Precauciones). En estos casos debe suspenderse RENITEC e instaurar inmediatamente las medidas terapéuticas apropiadas. Raramente se observaron alteraciones en los parámetros estándar de laboratorio con la administración de RENITEC, que fuesen de significación clínica. Se han observado incrementos en la urea y creatinina séricas, reversibles con la suspensión de RENITEC. Se han descrito en pocos pacientes ligeras disminuciones en la hemoglobina, hematocrito, plaquetas y leucocitos, así como elevación de enzimas hepáticas, pero no se ha establecido una relación causal con RENITEC. **INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO:** Existen datos limitados respecto a la sobredosificación. La manifestación más probable de sobredosificación debe ser hipotensión, que puede ser tratada, si fuese necesario, mediante infusión intravenosa de suero salino normal. El enalaprilato puede ser extraído de la circulación sistémica por medio de hemodilísis. **PRESENTACIÓN:** RENITEC 5 se presenta en envases de 10 comprimidos ranurados conteniendo cada uno 5 mg de maleato de enalapril (MSD). P.V.P. (IVA) 378 Ptas. RENITEC 5 se presenta en envases de 60 comprimidos ranurados conteniendo cada uno 5 mg de maleato de enalapril (MSD). P.V.P. (IVA) 2.268 Ptas. RENITEC 20 se presenta en envases de 28 comprimidos ranurados conteniendo cada uno 20 mg de maleato de enalapril (MSD). P.V.P. (IVA) 3.801 Ptas.

PARA UNA INFORMACIÓN MAS DETALLADA, POR FAVOR
CONSULTE AL DELEGADO DE MSD Y LA INFORMACIÓN
BÁSICA DEL PRODUCTO.



Josefa Valcárcel, 39
28027 Madrid

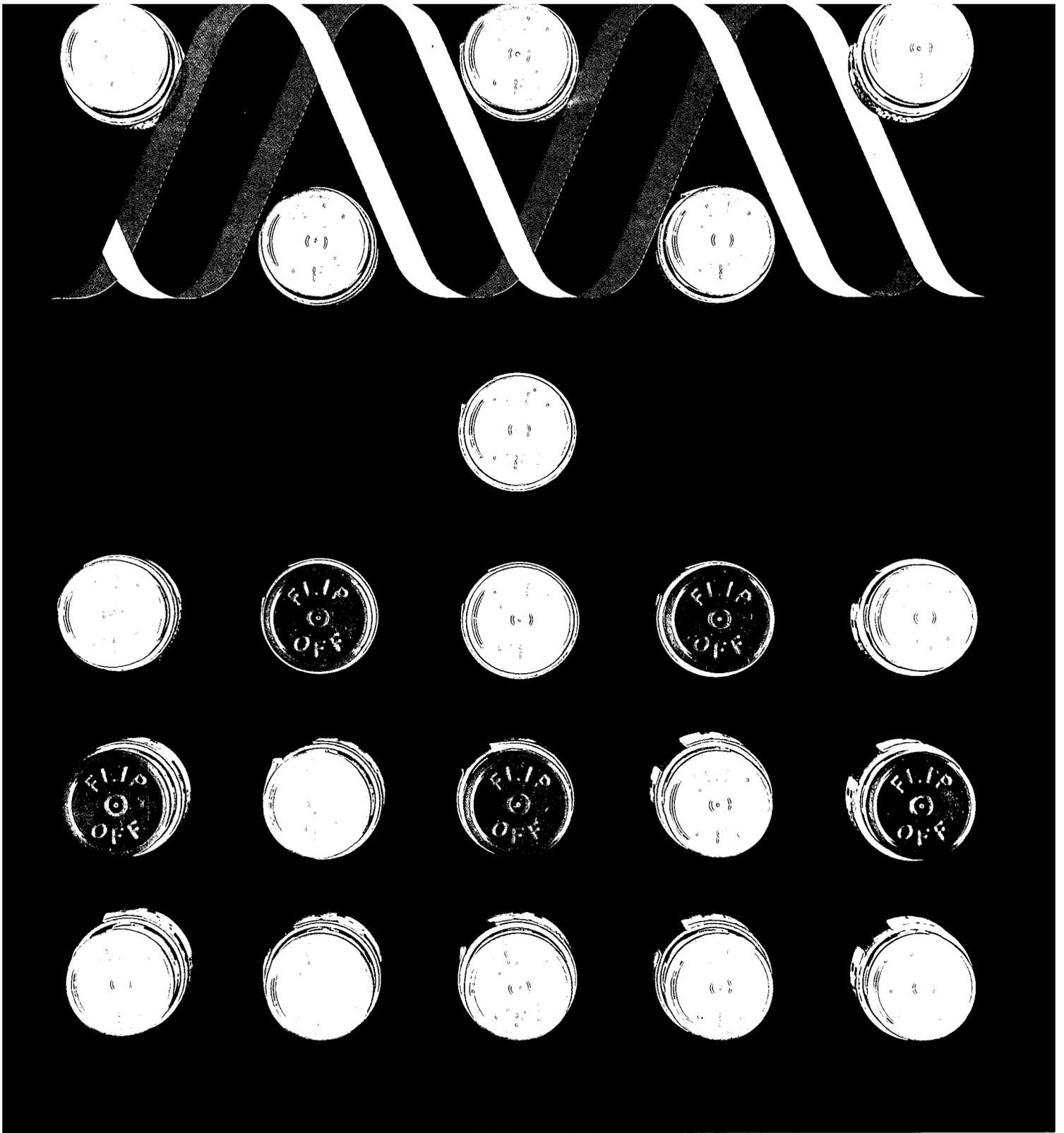
❖ Marca registrada de MERCK & CO., Inc. Rahway, NJ, U.S.A.

Erantin® 1000 Erantin® 2000

Propiedades: La eritropoyetina es una glucoproteína que estimula la formación de eritrocitos a partir de los precursores eritroides en la médula ósea. El peso molecular aparente de la eritropoyetina es de 32.000 a 40.000 daltons. La fracción proteica de la molécula constituye un 58% aproximadamente y consta de 165 aminoácidos. Las cuatro cadenas de carbohidratos están unidas a la proteína por tres enlaces N-glucosídicos y uno O-glucosídico. La rh-Epo obtenida por ingeniería genética es idéntica en su composición de aminoácidos y carbohidratos a la eritropoyetina que ha sido aislada de la orina de pacientes anémicos. Después de la administración de rh-Epo, se produce un incremento del número de eritrocitos, de los valores de Hb y del número de reticulocitos, así como de la velocidad de incorporación de ⁵⁹Fe a los hematíes. Se ha podido demostrar con ayuda de cultivos celulares de células de médula ósea humana, que rh-Epo estimula la eritropoyesis específicamente y no afecta a la leucopoyesis. No se han detectado acciones citotóxicas de rh-Epo sobre las células de la médula ósea. Hasta ahora no hay indicios de desarrollo de anticuerpos anti rh-Epo en humanos. Las investigaciones farmacocinéticas en sujetos sanos y pacientes urémicos mostraron que la semivida de rh-Epo administrada intravenosamente está situada entre 4 y 12 horas, y que el volumen de distribución corresponde a una o dos veces el volumen plasmático. No existen evidencias de efectos teratogénicos, teratóxicos o embriotóxicos. Composición: 1 vial de polvo liofilizado contiene: • 1.000 unidades internacionales (UI) de eritropoyetina humana recombinante (rh-Epo) en forma de substancia anhidra (correspondiente a 8,3 µg de eritropoyetina). • 2.000 unidades internacionales (UI) de eritropoyetina humana recombinante (rh-Epo) en forma de substancia anhidra (correspondiente a 16,6 µg de eritropoyetina). 1 ampolla de disolvente contiene 1 y 2 ml de agua para inyección, respectivamente. Indicaciones: Erantin está indicado para el tratamiento de la anemia asociada a Insuficiencia Renal Crónica en pacientes sometidos a hemodilísis. Posología: La dosis y el momento de su administración serán fijados por el médico. La dosificación puede regirse según las siguientes pautas. Puesto que se ha observado un caso de reacción anafiláctica en un ensayo clínico, se recomienda que la 1ª dosis sea administrada bajo vigilancia médica. La terapia con Erantin se divide en 2 fases de tratamiento: 1. Fase de corrección: A lo largo de las primeras 6 semanas, la dosificación recomendada será de 3x40 UI/kg de peso corporal y semanal. Al cabo de 1 mes, el tratamiento puede ser aumentado a 80 UI/kg peso corporal, 3 veces por semana, y si son necesarios posteriores incrementos, éstos deberán ser de 20 UI/kg peso corporal, 3 veces por semana, en intervalos mensuales, hasta alcanzar un valor del hematocrito entre el 30 y 35%. La dosis máxima no debe exceder de 3x240 UI/kg peso corporal, por semana. 2. Fase de mantenimiento: Para mantener el valor del hematocrito entre un 30 y 35 vol.%, la dosis se reducirá inicialmente a la mitad de la cantidad administrada previamente. A continuación, la dosis se adaptará individualmente a cada paciente (dosis de mantenimiento). Como pauta para la dosis media de mantenimiento pueden considerarse 30 UI/kg de peso corporal, 3 veces a la semana, después de la sesión de diálisis. Normas para la correcta administración: rh-Epo se presenta en viales conteniendo substancia anhidra. Esta se disuelve con el contenido de la ampolla adjunta y se administra por vía intravenosa lenta (2 minutos); en pacientes sometidos a hemodilísis se podrá inyectar a través de la fístula arteriovenosa al final de cada sesión de diálisis. Para evitar incompatibilidades o pérdida de efecto, deberán seguirse las siguientes indicaciones: —No emplear otro disolvente. —No mezclar con otros medicamentos o soluciones de infusión. —No emplear material de vidrio sino exclusivamente material de plástico para la inyección. Normalmente, el tratamiento con Erantin es una terapia a largo plazo. En caso necesario puede interrumpirse su administración en cualquier momento. **Contraindicaciones:** Erantin no deberá emplearse durante el embarazo y la lactancia ni en niños, dado que hasta ahora se carece de experiencia en estos casos. **Interacciones:** En base a los resultados clínicos de los que disponemos hasta el momento, no hay indicios de interacciones con otros medicamentos. No administrar en infusión intravenosa o en solución con otros fármacos. **Efectos secundarios:** Especialmente al principio del tratamiento, pueden aparecer síntomas similares a los de un síndrome gripal, tales como cefaleas, dolor de extremidades, sensación de debilidad, vértigo o cansancio. El efecto secundario más frecuente bajo tratamiento con Erantin es un aumento, dosis-dependiente, de la tensión arterial o el agravamiento de una hipertensión ya existente. Estos aumentos de la tensión arterial responden al tratamiento medicamentoso. Por otra parte, también se recomienda la monitorización de la tensión arterial entre las sesiones de diálisis, y particularmente, al inicio de la terapia. Las siguientes reacciones también pueden ocurrir ocasionalmente en pacientes con tensión arterial normal o baja: crisis hipertensivas con síntomas similares a una encefalopatía (ej.: dolores de cabeza, estado confusional) así como convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Deberá prestarse especial atención especial, como una posible señal de aviso a la aparición repentina de dolores de cabeza similares a migrañas. Durante el tratamiento con Erantin puede producirse un aumento moderado, dosis-dependiente, de las plaquetas dentro de los límites de la normalidad, que vuelve a otras más bajas en el transcurso de la terapia. El desarrollo de una trombocitosis es raro. Se recomienda que durante las primeras 8 semanas de terapia el recuento de plaquetas sea regularmente monitorizado. Debido al aumento de glóbulos rojos, puede producirse un ligero incremento de la viscosidad sanguínea. En el transcurso de la terapia con rh-Epo, a menudo, se hace necesario aumentar la dosis de heparina durante la hemodilísis. En caso de no conseguir una heparinización óptima, existe la posibilidad de que se produzca una oclusión en el sistema de diálisis. Especialmente en aquellos pacientes que tengan a menudo una tensión arterial demasiado baja o cuyas fístulas arterio-venosas presenten un flujo disminuido de sangre (p.e. en caso de estrechamiento o de ensanchamiento), pueden producirse oclusiones en las fístulas. Se recomienda revisar regularmente el shunt o tomar también medidas preventivas para evitar una trombosis. En la mayoría de los casos, paralelamente al aumento del valor del hematocrito, se produce un descenso de los valores de ferritina en el suero. Por este motivo se recomienda administrar oralmente hierro 200-300 mg/día, a todos aquellos pacientes que presentan un valor sérico de ferritina por debajo de 100 ng/ml. Además, se ha observado, en casos aislados una hiperkalemia. Se recomienda que el nivel de potasio sea monitorizado al menos en el periodo de corrección. Asimismo, se han observado: incrementos de los niveles séricos de creatinina, urea y fosfato y erupciones similares al acné, infarto de miocardio y una reacción anafiláctica. **Precauciones especiales:** Erantin deberá ser utilizado con precaución en presencia de hipertensión no tratada, insuficientemente tratada o difícilmente controlable, tumores malignos, epilepsia, trombocitosis, insuficiencia hepática crónica e hipersensibilidad conocida al medicamento. Se recomienda

una nueva

normalizar, previamente al tratamiento con Erantin, déficits de ácido fólico y/o vitamina B₁₂ pues pueden reducir su eficacia. Intoxicación y su tratamiento: La administración en inyectables hace difícil su aparición. Conservación y almacenamiento: Erantin no debe utilizarse pasada la fecha de caducidad que figura en el estuche y debe conservarse en la nevera a una temperatura de +2°C hasta +8°C. La solución lista para el uso es estable durante 24 horas a una temperatura de +2°C hasta +8°C. No obstante se recomienda una utilización inmediata para garantizar su esterilidad. Cualquier resto de medicamento que permanezca en el vial después de su uso, deberá desecharse. Condiciones de dispensación: Con receta médica. Especialidad del Uso Hospitalario. Presentación y PVP: Erantin 1000, 15.298,— ptas. Erantin 2000, 30.574,— ptas. Caja con 6 viales de polvo liofilizado y 6 ampollas de disolvente.



ra en nefrología, Erantín[®]

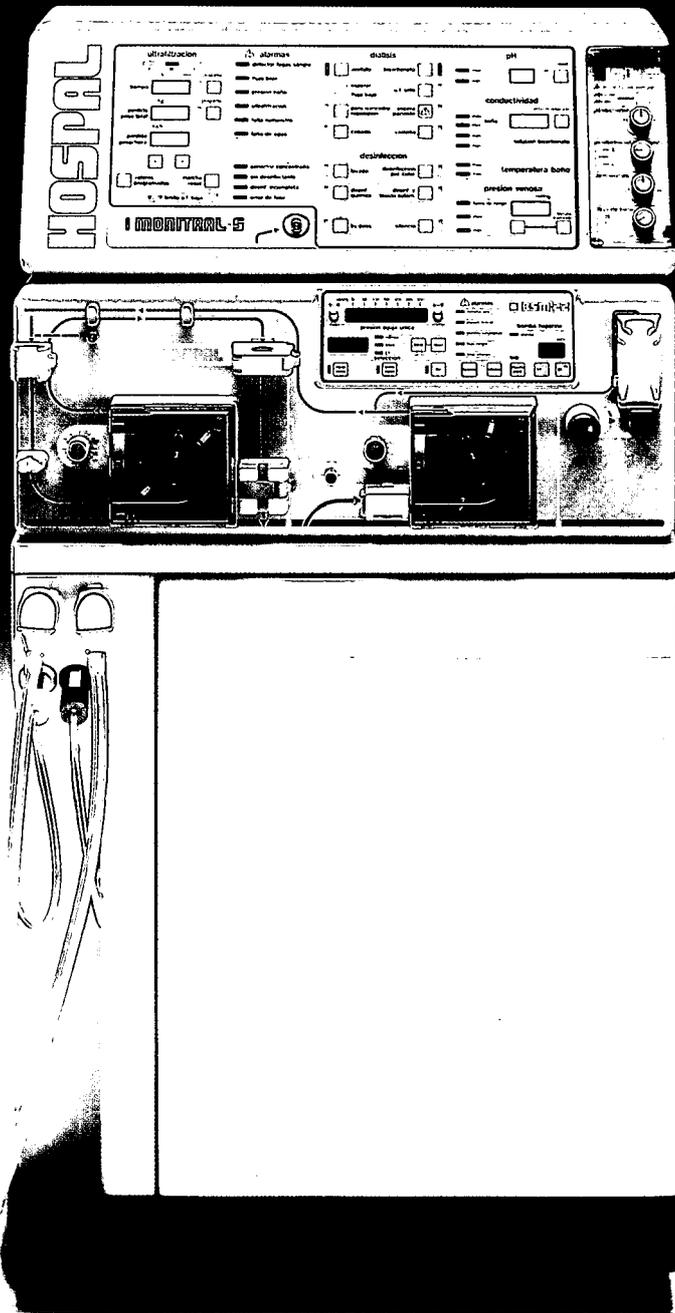
Viales liofilizados Eritropoyetina humana recombinante.

BOEHRINGER
MANNHEIM
ESPAÑA

Boehringer Mannheim S.A.
Copérnico, 60 y 61-63
08006 Barcelona



MONITRAL[®]



HOSPAL

SIN MAS

80. Fine LG: Preventing the progression of human renal disease: have rational therapeutic principles emerged? *Kidney Int* 33:116-128, 1988.
81. Hakim RM, Glodszter RC y Brenner BM: Hypertension and proteinuria: long-term sequelae of uninephrectomy in humans. *Kidney Int* 25:930-936, 1984.
82. Unilateral nephrectomy in living related kidney donors. Is safe and beneficial (Editorial). *Mayo Clin Proc* 60:423-424, 1985.
83. Yáñez C, Barceló P, Ballarín JA y del Río G: Secuelas de la nefrectomía. Estudio a largo plazo de 178 pacientes. *Nefrología* 9:379-384, 1989.
84. Krohn AG, Ogden DA y Holmes JH: Renal function in 29 healthy adults before and after nephrectomy. *JAMA* 196:110-112, 1966.
85. Matesanz R y Gonzalo A: Teoría de la hiperfiltración ¿realmente tiene traducción clínica? *Nefrología* 6:20-28, 1986.
86. Feig PU y Rutan GH: Angiotensin converting enzyme inhibitors: The end of end-stage renal disease? *Ann Inter Med* 111:451-453, 1989.
87. Hodsman GP, Isles CG, Murray GD, Usherwood TP, Webb DJ y Robertson JL: Factors related to first dose hypotensive effect of captopril: prediction and treatment. *Br Med J* 286:832-834, 1983.
88. Hricik DE, Browning PJ, Kopelman R, Goorno WE, Madias NE y Dzau VJ: Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal-artery or renal artery stenosis in a solitary kidney. *N Eng J Med* 308:373-376, 1983.
89. Jackson B, Matthews PC, McGrath BP y Johnston CI: Angiotensin converting enzyme inhibition in renovascular hypertension: frequency of reversible renal failure. *Lancet* 1:225-226, 1984.
90. Hollenberg N: Medical therapy of renovascular hypertension: efficacy and safety of captopril in 296 patients. *Cardiovasc Rev Rep* 4:854-879, 1983.
91. Johnston CI y Jackson B: Angiotensin converting enzyme inhibition in renovascular hypertension. *Kidney Int* 31 (Supl 20):S154-S156, 1987.
92. Hooke D, Walker RG, Walter NM, D'Apice AJF, Whitworth JA y Kincaid-Smith P: Repeated renal failure with use of captopril in a cystinotic renal allograft recipient. *Br Med J* 285:1538-1543, 1982.
93. Cahan DH y Ucci AA: Acute renal failure, interstitial nephritis, and nephrotic syndrome associated with captopril. *Kidney Int* 25:160-164, 1984.
94. Cressman MD, Vidt DG y Acker C: Renal glycosuria and azotemia after enalapril maleate (MK-421). *Lancet* 2:440, 1982.
95. DiBianco R: Adverse reactions with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Med Toxicol* 1:122-141, 1986.
96. Barnes JN, Davies ES y Gent CB: Rash, eosinophilia, and hyperkalaemia associated with enalapril. *Lancet* 2:41-42, 1983.
97. Mora J, Ocón J, Castellet R, Oliver A, Ros T y Del Río G: Respuesta aguda al enalapril en la insuficiencia renal crónica en dos regímenes de ingesta sódica. Acciones sobre los sistemas renina-angiotensina-aldosterona y kalikreína-kinina. *Nefrología* 10:283-292, 1990.
98. Yoshitoshi Y, Toshinaga I y Abe K: Effect and safety of long term administration of enalapril maleate in secondary hypertension. *Kiso To Rinsho (Cli Rep)* 19:1695-1730, 1985.
99. Mora J, Ocón J, Yáñez C, Oliver A, Castellet R y Del Río G: Enalapril en la insuficiencia renal crónica. Mecanismo hipotensor. XVIII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología* Vol. 6, Supl. 1:46, 1986.
100. Keane WF, Anderson S, Aurell M, de Zeeuw D, Narins RG y Pover G: Angiotensin converting enzyme inhibitors and progressive renal insufficiency. *Ann Inter Med* 111:503-516, 1989.