



Efectos del carvedilol en ratas con insuficiencia renal crónica inducida

J. C. Rodríguez Pérez, J. J. Cabrera*, A. Anabitarte, M. L. Plaza, A. Losada, P. García Suárez* y J. L. Afonso*

Nefrología y Unidad de Investigación. Hospital de Gran Canaria. Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. *Unidad de Histopatología-Departamento de Morfología. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC).

RESUMEN

Se postula que los mecanismos hipertensivos juegan un papel desencadenante en la glomeruloesclerosis (GS) tras la reducción de la masa renal. Estudios previos han demostrado diferencias en la progresión hacia la glomeruloesclerosis con el uso de fármacos antihipertensivos. Analizamos si el uso de carvedilol (CVD), un nuevo antagonista de los receptores adrenérgicos beta y vasodilatador, retrasa la progresión de la glomeruloesclerosis en ratas con 5/6 de nefrectomía (Nx). Se distribuyeron cincuenta y cuatro ratas adultas Sprague-Dawley en cuatro grupos con 5/6 Nx, control y CVD a 5, 10 y 20 mg/kg/día. A estos grupos se añadió un grupo sham (sin ablación renal ni tratamiento farmacológico). Se midió la presión arterial en la cola, y la concentración sérica de creatinina y la urinaria de proteínas. Los riñones remanentes se extrajeron al final del experimento para su estudio morfológico. Las ratas tratadas con 10 y 20 mg/kg/día de CVD presentaban cifras de presión arterial sistémica dentro de límites normales. Los niveles séricos de creatinina fueron similares en todos los grupos tratados con CVD, y la mitad de los observados en las ratas control. La prevalencia de las lesiones glomerulares se relacionó estrechamente con el grado de proteinuria. A las once semanas de los 5/6 Nx, las ratas control exhibieron una marcada GS con un 76% de glómerulos afectados y con elevación de la creatinina. Por el contrario, la lesión renal estuvo marcadamente atenuada en aquellas ratas tratadas con 10 y 20 mg/kg/día de CVD. La hipertrofia glomerular, salvo en el sham, ocurrió en todos los grupos, pero fue más prominente en el grupo control, 1,5 veces mayor que en el grupo tratado con 20 mg/kg/día de CVD. Aunque estos datos demuestran la importancia del control de la presión arterial sistémica en la eficacia del carvedilol como protector renal, otros mecanismos renoprotectores de este fármaco deberían ser investigados.

Palabras clave: **Carvedilol. Renoprotección. Glomeruloesclerosis. 5/6 nefrectomía. Ablación renal. Rata.**

EFFECTS OF CARVEDILOL IN RATS WITH INDUCED CHRONIC RENAL FAILURE

SUMMARY

Hypertensive mechanisms are postulated to play a major role in the progressive glomeruloesclerosis (GS) after renal mass reduction. Previous studies have de-

Recibido: 5-V-2000.

En versión definitiva: 11-IX-2000.

Aceptado: 18-IX-2000.

*Parte de este trabajo obtuvo el premio IX de Investigación en Nefrología, Jansen-Cilag 2000

Correspondencia: Dr. José Carlos Rodríguez Pérez
Unidad de Investigación. Hospital de Gran Canaria. Dr. Negrín
35020 Las Palmas de Gran Canaria, Spain

monstrated differences in the progression to glomerulosclerosis with the use of different antihypertensive drugs. We analyzed whether the use of carvedilol (CVD), a new β -adrenoceptor antagonist and vasodilator slows the progression of glomerulosclerosis in 5/6 nephrectomised (Nx) rats. Fifty-four adult Sprague-Dawley rats were distributed among five groups, four with 5/6 Nx, vehicle treated and CVD at 5, 10 and 20 mg/kg/day and sham (no renal ablation or drug treatment). Tail-cuff blood pressure, serum creatinine and urine protein concentration were measured. At the end of the experiment remnant kidney was removed for morphometric studies. Rats treated with 10 and 20 mg/kg/day of CVD showed controlled systemic blood pressure. Serum creatinine was similar in all treated groups with CVD, and half the levels observed in the vehicle-treated rats. The prevalence of glomerular lesions was closely associated with the degree of proteinuria. Eleven weeks after 5/6 Nx, vehicle-treated rats exhibited marked GS with 76% of affected glomeruli and creatinine retention. By contrast, renal injury was largely prevented in those rats treated with 10 and 20 mg/kg/day of CVD. Tuft enlargement occurred in all groups but was more prominent in vehicle-treated group, 1.5 times higher than the group treated with 20 mg/kg/day of CVD. Although, these data demonstrate the importance of systemic blood pressure control in the renal protective efficacy of carvedilol, other less-known mechanisms of this drug must be investigated.

Key words: Carvedilol. Renoprotection. Glomerulosclerosis. 5/6 nephrectomy. Renal ablation. Rat.

INTRODUCCIÓN

La respuesta renal adaptativa a la reducción de la masa renal en este modelo experimental, es la hiperfiltración de las nefronas restantes. Esta hiperperfusion e hipertensión intraglomerular se reconoce como causa de proteinuria, glomeruloesclerosis (GS) y uremia progresiva que sobreviene después de una reducción de más del 50% de la masa renal¹. Diversos estudios en ratas han demostrado que tras una reducción crítica en la masa renal funcionante, las nefronas previamente normales se deterioran de forma progresiva en un período de semanas a meses^{1,2}. Las ratas con reducción de masa renal también desarrollan hipertensión arterial sistémica que contribuye, conjuntamente con una activación del sistema renina-angiotensina, a un progresivo daño renal³. Los complejos mecanismos responsables de esta alteración continúan siendo objeto de controversia⁴. El presente estudio intenta establecer si el control farmacológico de la hipertensión arterial usando carvedilol (CVD), un nuevo fármaco antihipertensivo, podría variar el curso y proteger contra la progresión de la enfermedad renal en este modelo. El carvedilol se considera un antagonista [β -adrenérgico no selectivo, libre de cualquier actividad simpaticomimética intrínseca, con propiedades vasodilatadoras.

Por esta razón, en este estudio investigamos los efectos de diferentes dosis de CVD en ratas a las que

se les practicó 5/6 de nefrectomía (5/6 Nx), valorando los cambios seriados en la presión arterial y en la excreción urinaria de proteínas. Recientemente, tanto otros autores como nosotros^{4,5} hemos demostrado que las ratas 5/6 Nx con GS pueden retrasar la progresión del daño renal tras el uso de carvedilol. Hasta lo que conocemos, únicamente existen datos de un estudio que incluye el análisis cuantitativo de GS usando el índice de score de glomeruloesclerosis (GSI) y el volumen del ovillo glomerular (V_G) en este modelo experimental tras tratamiento con carvedilol⁶.

La cepa de rata Sprague-Dawley fue seleccionada por su predisposición genética a desarrollar un aumento de la presión glomerular capilar, hipertensión arterial sistémica y daño glomerular progresivo⁷.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los experimentos se llevaron a cabo en ratas machos SpragueDawley. El peso corporal fue de 293 ± 6 g (media \pm desviación estándar: DE). Las ratas procedían de una colonia establecida en el animalario de la unidad de investigación de nuestro hospital, donde se mantienen las condiciones establecidas en el Real Decreto 223/1988 (BOE 18/4/1988) concerniente a la protección de animales de experimentación. Todos los estudios se llevaron a cabo de acuerdo con la Guía de uso y cuidado de los

animales de laboratorio. El riñón derecho se extrajo bajo anestesia ligera con éter, seguido una semana más tarde por 2/3 de nefrectomía renal izquierda mediante ligamiento de dos o tres ramas de primer orden de la arteria renal principal, procedimiento quirúrgico ya descrito previamente^{8,9}. La anestesia se hizo con thiopental (Pentothal® (Abbott Lab, Chicago IL). Tras la cirugía, los animales fueron asignados al azar a cinco grupos de estudio. El grupo control (no tratados) con 5/6 de nefrectomía (n = 10) no recibieron ningún tratamiento (Grupo I). Como modelo sham (Grupo II: Sham), a un grupo de ratas (n = 8) se les practicó una laparotomía ventral bajo anestesia como se ha descrito, pero únicamente se manipuló el pedículo renal, sin extracción de masa renal. Estos dos grupos recibieron agua *ad libitum* y se les administró 2,5 ml/kg de 0,5% metilcelulosa oralmente. Las ratas del Grupo III (n = 14) recibieron 5 mg/kg/día (dosis no antihipertensivas) de carvedilol en el agua de bebida con solución de metilcelulosa al 0,5% para facilitar la disolución y la absorción. Una rata de este grupo murió antes del final de la primera semana de tratamiento y no fue incluida en el análisis de datos. Las ratas del Grupo IV (n = 11) recibieron dosis de 10 mg/kg/día de carvedilol. Las ratas del Grupo V (n = 11) recibieron 20 mg/kg/día de carvedilol como ya se ha mencionado. El fármaco se disolvió en el agua de bebida, y la concentración se ajustó según el aporte diario de agua. El carvedilol fue cedido por Roche-Boehringer Mannheim, Alemania. El tratamiento con carvedilol se inició a las 10 semanas de finalizada la cirugía del riñón izquierdo. Durante todo el período del estudio, las ratas comieron pienso estándar (BK Universal, Barcelona, España), con un contenido en proteínas del 17% y 0,25% de sodio. Las ratas con la ablación renal y las sham se monitorizaron durante todo el experimento y se adiestraron para registrar las cifras de presión arterial de forma incruenta y para permanecer en jaulas metabólicas individuales a efectos de recogida de la orina. La ingesta de pienso fue similar en todos los grupos de ratas (5-7 g/100 g peso corporal).

El efecto del CVD se valoró a lo largo de las 11 semanas de tratamiento continuado. Las ratas se sacrificaron por decapitación. Se obtuvo una muestra de sangre de cada rata al final del experimento para medir la concentración de creatinina en plasma. El riñón remanente se procesó para su estudio histológico.

Medida incruenta de la presión arterial

La presión arterial media (PAM) se midió en la cola de la rata con la técnica ya citada⁵. Como pre-

sión sanguínea se usó el valor medio de las últimas cinco medidas. Dos o tres ratas de los grupos II, III, IV y V, se colocaron en una mesa termorregulada con monitorización continua de presión arterial femoral izquierda (Cardiostar CO-100; Experimetría MM, Ltd., Budapest, Hungría). De este modo, se confirmaron los valores de presión sanguínea obtenidos con el método de la cola ($r = 0,974$).

Parámetros renales

La creatinina sérica se midió con un autoanalizador (Hitachi 717, Boehringer Mannheim, Alemania) mediante test enzimático colorimétrico (Boehringer Mannheim, Alemania). La concentración urinaria de proteínas (Uprot. V: mg/día) se determinó en muestras de 24 h mediante precipitación con ácido sulfosalicílico al 3%.

Estudios morfológicos y morfométricos

En la fecha prevista, los animales se sacrificaron por decapitación y el riñón remanente se extrajo, lavándose cuidadosamente con suero salino, se midió, pesó y fijó en formalina fosfato tamponada al 10% durante 24 horas, para procesarlo en el departamento de histopatología de la ULPGC por dos anatomopatólogos (JJC, JLA) sin conocimiento previo de los diferentes grupos de ratas. Las secciones de parafina de 4 μm de grosor se tiñeron con hematoxilina-eosina, PAS, plata metenamina y tricrómico de Masson. La incidencia de glomeruloesclerosis, utilizando las secciones teñidas con tricrómico de Masson fue establecida mediante la asignación de un valor numérico a cada glomérulo de acuerdo con la extensión de la lesión esclerótica: 0, glomérulo intacto; 1, lesiones del 25% o menos del área glomerular; 2, lesiones del 25-50% del área glomerular; 3, lesiones del 50-75% del área glomerular; y 4, lesiones de más del 75% del área glomerular. Se examinaron al menos 115 glomérulos por cada rata. Se calculó para cada rata el GSI así como la media de todas las puntuaciones individuales obtenidas. Utilizamos el mismo método descrito por Saito y cols.¹⁰.

La media del volumen del ovillo glomerular (V_G : μm^3) se estimó por el método de Weibel¹¹. En cada rata estudiamos 100 glomérulos observando a $\times 20$ aumentos, 20 campos microscópicos consecutivos por glomérulo. Para ello, se determinó para cada animal la media de las secciones glomerulares escogidas al azar (A_G : μm^2) sobre los perfiles de los ovillos usando una unidad morfométrica asistida por

computador. El volumen del ovillo glomerular se calculó mediante

$$V_G = B/k \times (AG)^{3/2}$$

donde B = 1,38 es el coeficiente de forma para las esferas (la forma ideal del glomérulo) y k = 1,1 es el coeficiente de distribución de tamaño¹¹. Los glomérulos colapsados no se consideraron en la determinación de V_G. Para este análisis, utilizamos las secciones renales teñidas con hematoxilina-eosina y el sistema computerizado recientemente salido al mercado de Leyca Qwin (1998), Imaging Systems, Ltd[®], Cambridge, UK.

Análisis de los datos

Los valores presentados son la media ± DE. Las diferencias entre los grupos se evaluaron con el análisis de la varianza. Además, el *test de la t de Student* para datos pareados y no pareados se usó cuando fue necesario. La significación estadística se consideró con valores de P de 0,05 o menores.

RESULTADOS

No se detectó ninguna diferencia en el consumo de comida y agua entre las ratas tratadas y no tratadas. Tampoco se observaron efectos secundarios en la administración del CVD en ninguno de los grupos tratados. Las diferencias en el aumento de peso de los animales de los diferentes grupos que permanecieron en el experimento, fueron despreciables. Todos los grupos, excepto el grupo sham, igualaron la presión sanguínea tras la ablación renal. El grupo de ratas 5/6 Nx no tratadas mostraron hipertensión arterial sostenida a lo largo de todo el experimento. Las ratas tratadas con 5 mg/kg/día de CVD no presentaron reducciones significativas en los valores de presión arterial a lo largo del estudio (172 ± 3 a 170

± 1,6 mmHg alas 11 semanas). Como contraste, los grupos tratados con 10 y 20 mg/kg/día habían reducido la PAM significativamente en la 11.^a semana de tratamiento (172,4 ± 2,1 a 119,7 ± 8,1 mmHg: P < 0,01, t = 6,2; y 169,5 ± 8,2 a 107,6 ± 2,7 mmHg: P < 0,001, t = 7,1 respectivamente). Como era de esperar, la ablación renal aumentó la creatinina sérica en el grupo 5/6 Nx no tratado (1,3 ± 0,10 mg/dl) en comparación con los otros grupos (P < 0,01), y no se afectó en el sham (0,4 ± 0,02 mg/dl). La creatinina en las ratas tratadas con carvedilol fue de 0,7 ± 0,05 mg/dl en el grupo III, en el grupo IV: 0,6 ± 0,07 mg/dl, y en el grupo V: 0,4 ± 0,05 mg/dl. No hubo diferencias en estos valores entre los animales tratados con carvedilol. Las ratas 5/6 Nx no tratadas desarrollaron daño glomerular progresivo, manifestándose éste como una elevación en la excreción urinaria de proteínas, mientras que el grupo sham excretaba menos de 20 mg/día. Aunque el carvedilol a 5 mg/kg/día no previno el aumento de la presión arterial sistémica, sí atenuó significativamente la proteinuria (tabla I). Esta reducción fue más evidente en los grupos tratados con 10 mg/kg/día y con 20 mg/kg/día de carvedilol.

Las ratas control y aquellas tratadas con 5 y 10 mg/kg/día de CVD mostraron un peso renal más alto comparado con los grupos sham y con el tratado

Tabla I. Excreción urinaria de proteínas (mg/día) en los grupos experimentales

	Uprot.V (B)	Uprot. V (11s)	
Grupo I	390,5 ± 41,9	712,8 ± 76,0	p < 0,01; t = -3,7
Grupo II	17,6 ± 1,5	19,1 ± 2,4	-
Grupo III	394,0 ± 36,5	170,3 ± 13,4	P < 0,001; t = 5,7
Grupo IV	426,2 ± 25,5	163 ± 8,1	P < 0,001; t = 9,8
Grupo V	390,2 ± 48,2	25,0 ± 3,9	P < 0,001; t = 7,5

Los valores representan la media ± DE Test de la t de Student. Grupo I: 5/6 Nx sin tratamiento; Grupo II; Sham; Grupo III: CVD 5 mg/kg/día; Grupo IV: CVD 10 mg/kg/día; Grupo V: CVD 20 mg/kg/día. B: basal. s: semanas.

Tabla II. Descripción cuantitativa del daño glomerular renal

	Peso renal	Glomérulos examinados	GSI	V _G x 10 ⁶ μm ³
Grupo I	3,3 ± 0,1 *,†	110	21 ± 5,31 ^a	3,51 ± 0,015
Grupo II	1,8 ± 0,03 ^{*,#}	114	0,6 ± 0,1 ^b	0,86 ± 0,05 ^{c,d,e,f}
Grupo III	3,0 ± 0,1	113	14,2 ± 3,6	3,09 ± 0,015
Grupo IV	3,3 ± 0,3 [§]	120	11,2 ± 1,8	2,88 ± 0,30 ^c
Grupo V	2,3 ± 0,1	110	9,5 ± 3,9	2,40 ± 0,30 ^{c,d}

Los valores representan la media ± DE; vs: versus. GSI: Índice de score glomerular. V_G: Volumen del ovillo glomerular. Identificación de los grupos, igual que en Tabla I. ANOVA: * = I vs II: P < 0,01, † = I vs V: P < 0,05, ‡ = II vs III: P < 0,01, § = IV vs V: P < 0,01. a: P < 0,03 vs grupos tratados con CVD; b: P < 0,001 vs otros grupos; c: P < 0,01 vs Grupo I; d: P < 0,01 vs Grupo III; e: P < 0,01 vs Grupo IV; f: P < 0,01 vs Grupo V.

con 20 mg/kg/día (sin embargo no se detectaron diferencias significativas entre los grupos tratados con 5 mg/kg/día y 20 mg/kg/día), sugiriendo el desarrollo de una marcada hipertrofia de la masa renal (tabla II). La hipertrofia también se hace evidente en el examen microscópico, en donde se observan los túbulos más dilatados y alargados en comparación con el grupo sham.

Las secciones histológicas de los animales no tratados y de aquellos tratados con dosis bajas de carvedilol mostraron una variedad de lesiones glomerulares y tubulares. La observada más frecuentemente fue la glomeruloesclerosis focal positiva a la tinción tricrómica de Masson, provocando, a veces, una total obliteración del glomérulo por la confluencia de lesiones segmentarias que podían afectar a la cápsula de Bowman, con depósito de colágeno y esclerosis global (fig. 1A). Previamente a la esclerosis, el glomérulo mostró una marcada celularidad con depósitos hialinos e imágenes nucleolíticas. También se observaron dilataciones lumbales de los capilares glomerulares. Aunque no fue propósito de este estudio evaluar el daño túbulo-intersticial, el epitelio tubular estaba ocupado por depósitos citoplasmáticos eosinófilos granulares y/o masas intraluminales proteínicas hialinas, ambos de origen atrocítico exhibiendo dilataciones lumbales como las descritas en los capilares glomerulares (Fig. 1B). La extensión de la expansión intersticial tendía a seguir el daño glomerular, mostrando áreas fibróticas irregulares con infiltración por fibroblastos y depósitos de material semejante al colágeno.

En la tabla II, se muestra el GSI para cada grupo de animales. El desarrollo de glomeruloesclerosis evaluado por el GSI, fue evidente en el grupo I ($21 \pm 5,3$ versus $0,6 \pm 0,1$ en el grupo sham; $P < 0,001$)

y dos veces más alto que en el grupo tratado con 20 mg/kg/día de CVD ($21 \pm 5,3$ versus $9,5 \pm 3,9$; $P < 0,03$). El tratamiento con carvedilol redujo el GSI a niveles mucho más bajos con las dosis más altas, aunque numéricamente más elevadas que en el grupo sham pero sin significación estadística. En el grupo 5/6 Nx no tratado hubo el número más alto de glomérulos afectados (76,36%) con un total de esclerosis del 11,1%. En el grupo tratado con 5 mg/kg de CVD, el porcentaje de glomérulos afectados fue del 50% con un 9% de esclerosis total, mientras que aquellas ratas tratadas con 10 mg/kg de carvedilol mostraron un 37,5% de glomérulos afectados, con un nivel total de esclerosis del 5,3%. No se observó esclerosis total en el grupo tratado con 20 mg/kg de carvedilol. Estos resultados estuvieron estrechamente asociados al grado de proteinuria.

El volumen del ovillo glomerular de los diferentes grupos experimentales se muestra en la tabla II. Este volumen glomerular fue aproximadamente cuatro veces mayor en las ratas 5/6 Nx no tratadas que en las sham y casi 1,5 veces mayor que en el grupo tratado con carvedilol a 20 mg/kg/día ($P < 0,01$). No se encontró diferencia significativa entre la media del volumen glomerular de los animales tratados con 20 mg/kg de CVD y aquellos tratados con 10 mg/kg de CVD. A las 11 semanas del tratamiento con CVD ambos grupos tenían la presión arterial controlada, a diferencia del resto de los grupos.

DISCUSIÓN

Hoy día sabemos que la reducción en el número de nefronas, causada por los 5/6 de nefrectomía, in-

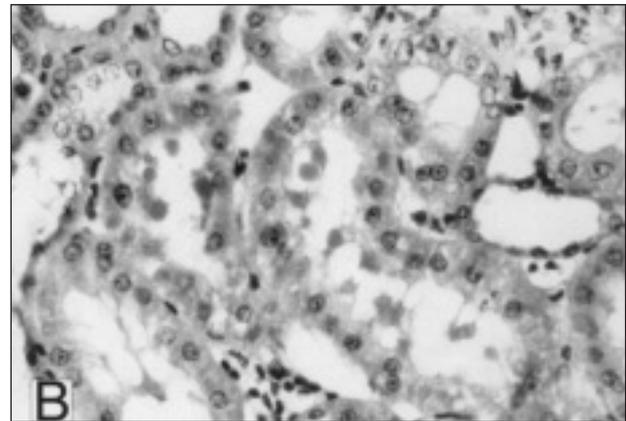
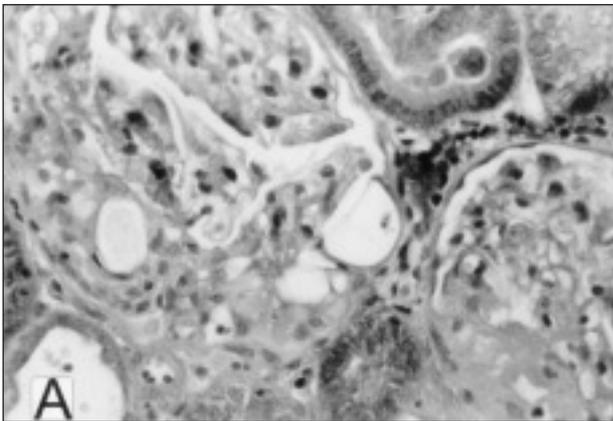


Fig. 1.—A. Esclerosis focal y segmentaria en dos glomérulos con espacios dilatados a la derecha en rata control después de los 5/6 de nefrectomía (H-E, x 10). B. En la misma rata, área tubular con depósitos granulares eosinófilos en las células y en las luces tubulares (H-E, x 40). H-E: tinción de hematoxilina-eosina.

duce cambios significativos en la función y en la morfología renales. Tras la cirugía y el período experimental observamos en nuestras ratas un incremento en la presión arterial media, en la proteinuria y, además, cambios histológicos compatibles con glomeruloesclerosis focal. La presencia de GS en este modelo está precedida por hipertensión glomerular y sistémica en las nefronas residuales⁸. La mayor aportación de nuestra investigación es que el uso del CVD reduce la presión sanguínea, la proteinuria y el daño renal progresivo, evaluado éste por el índice de glomeruloesclerosis (GSI) y por la hipertrofia glomerular. Contrariamente a los beta-bloqueantes no selectivos clásicos, los efectos protectores del carvedilol parecen ser mayores que los descritos para el propranolol¹², ya que los antagonistas de los receptores (β -adrenérgicos) pueden exacerbar la disfunción renal en los pacientes hipertensos¹³. En nuestro estudio, la mejora en la función renal y la reducción de la proteinuria se observó incluso en los animales a los que se les administró CVD a dosis no antihipertensivas, lo que sugiere que otros efectos posibles del CVD serían los responsables de la protección renal de este fármaco. Contrariamente a otros autores⁶, el carvedilol redujo la actividad de renina plasmática⁵ en todas las ratas tratadas en comparación con el grupo control, presumiblemente debido a un efecto inhibitorio del sistema renina-angiotensina. Aunque la asociación entre protección renal e inhibición del SRA no indica necesariamente una relación causa-efecto, la importancia del SRA en la patogénesis del daño renal ha sido descrito previamente en este modelo experimental¹⁴. Existen estudios previos en ratas nefrectomizadas que han sugerido que la hipertensión sistémica puede ser central en el desarrollo y progresión de la glomeruloesclerosis¹⁴, en el presente estudio, los efectos protectores del carvedilol fueron más acusados cuando la presión sanguínea estuvo estrechamente controlada, lo que lo asemeja al efecto renoprotector provocado por los inhibidores de la ECA^{6,15}. Esta diferencia⁵ es también evidente en referencia a los antagonistas de los receptores alfa1-adrenérgicos con tendencia a la retención de sodio, que alcanzan un efecto antiproteinúrico equivalente solamente con marcadas reducciones de la presión sanguínea¹⁶.

Los efectos protectores renales del CVD han sido demostrados en dos modelos de fallo renal, en el inducido por Nakamoto y cols.¹⁷, en el que no se contempló la morfología glomerular, y en el de Brooks y cols.⁶. Aunque la creatinina sérica y la proteinuria se redujeron significativamente, sin embargo los autores no pudieron concluir si los efectos beneficiosos del CVD se relacionaban con la reducción en los valores de la presión arterial.

Algunas evidencias sugieren, sin embargo, que existen otros factores no hemodinámicos implicados en el desarrollo de la glomeruloesclerosis¹⁸, como la hipertrofia glomerular. Además, la inhibición de ésta parece retrasar el desarrollo de las lesiones renales^{19,20}. En las ratas 5/6 Nx no tratadas se observó una marcada hipertrofia glomerular, en consonancia con observaciones previas^{8,21}. Aunque en nuestro estudio, el uso del CVD logró una significativa reducción en el volumen medio glomerular, sobre todo en los animales que presentaron una disminución en la presión sanguínea, no podemos confirmar si este fenómeno se debió exclusivamente a la reducción de la presión arterial. Estudios previos han demostrado también que los inhibidores de la ECA proporcionan protección contra la glomeruloesclerosis en el modelo de ablación renal, en asociación con una disminución del volumen glomerular²², sin embargo, se desconoce si la hipertrofia es independiente del incremento en la presión capilar glomerular²³.

Además de sus propiedades antihipertensivas, el carvedilol parece poseer también actividades antiproliferativas y antioxidantes. Sung y cols.²⁴, en el cultivo de células musculares lisas de aorta de rata, han demostrado que el CVD produce una disminución dosis-dependiente en la incorporación basal o tras estimulación de timidina tritiada. Estas acciones antiproliferativas del carvedilol no son compartidas por otros (β -bloqueantes, al igual que sus propiedades antioxidantes valoradas en ratas 5/6 de nefrectomía por el grado de disminución de la peroxidación lipídica²⁵ y por el estado enzimático antioxidante²⁶).

Todo ello nos hace pensar que los efectos renoprotectores del carvedilol encontrados en nuestro estudio no parecen estar canalizados exclusivamente por una reducción en los valores de la presión arterial. La inhibición del sistema renina-angiotensina⁵, el bloqueo del aumento en la producción renal de endotelina observados en el modelo de ablación renal²⁷, y otras propiedades menos conocidas del CVD, necesitan futuras investigaciones.

AGRADECIMIENTOS

La mayor parte de este estudio fue financiado por la Consejería de Educación del Gobierno de Canarias (JCR-P), Proyecto 14/95 y FIS 94/0331. Nuestro agradecimiento por la asistencia técnica a Heriberto Grosso, responsable del estabulario de la Unidad de Investigación del Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, Nayka Granados y Ramón Medina del Departamento de Patología de la ULPGC. Finalmente, nuestra gratitud a Roche-Boehringer Mannheim Co, Canarias-España por la amable donación del carvedilol.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brenner BM: Nephrology Forum: Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 23: 647-655, 1983.
2. Olson JL, Hostetter TH, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM: Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. *Kidney Int* 22: 112-126, 1987.
3. Bidani AK, Schwartz MM, Lewis EJ: Renal autoregulation and vulnerability to hypertensive injury in remnant kidney. *Am J Physiol* 252: F1003-F1010, 1987.
4. Brenner BM: Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 249: F324-F337, 1985.
5. Rodríguez-Pérez JC, Losada A, Anabitarte A, Cabrera-Galván J, Llobet J, Palop L, Plaza C: Effects of the novel multiple-action agent carvedilol on severe nephrosclerosis in renal ablated rats. *J Pharmacol Exp Ther* 283: 336-344, 1997.
6. Brooks DP, Short BG, Cyronak MJ, Contino LC, Dicristo M, Wang Y, Ruffolo RR JR: Comparison between carvedilol and captopril in rats with partial ablation-induced chronic renal failure. *Br J Pharmacol* 109: 581-586, 1993.
7. Weening JJ, Beukers JJ, Grond J, Elema JD: Genetic factors in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 29: 789-798, 1986.
8. Anderson S, Meyer T, Rennke H, Brenner B: Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 76: 612-619, 1985.
9. Rodríguez-Pérez JC, Losada A, Cabrera-Galván J, Anabitarte A, Palop L, Plaza C: Effects of carvedilol, a new agent with multiple actions on the preservation of renal structure and function in the rat remnant kidney. *J Am Soc Nephrol* 7: 1458A, 1996.
10. Saito T, Sumithras E, Glasgow EF, Atkins RC: The enhancement of aminonucleoside nephrosis by the coadministration of protamine. *Kidney Int* 32: 691-699, 1987.
11. Weibel ER: Stereological methods. In: *Practical methods for Biological Morphometry*. London: Academic Press 1: 51-57, 1979.
12. Radin MJ, Wilke WL, Fettman MJ: Effect of propranolol on progression on chronic renal failure. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 57: 3-13, 1987.
13. Weber MA, Drayer JIM: Renal effects of β -adrenoceptor blockade. *Kidney Int* 18: 686-699, 1980.
14. Bidani AK, Mitchell KD, Schwartz MM, Navar LG, Lewis EJ: Absence of glomerular injury or nephron loss in a normotensive rat remnant kidney model. *Kidney Int* 38: 28-38, 1990.
15. Anderson S: Glomerular hypertension and hyperperfusion in progressive renal disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 10 (Supl. 5): 14-18, 1987.
16. Rosenberg ME, Hostetter TH: Comparative effects of antihypertensives on proteinuria: Angiotensin-converting enzyme inhibitor versus alfa 1-antagonist. *Am J Kidney Dis* 18: 472-482, 1991.
17. Nakamoto H, Suzuki H, Katsumata H, Ohishi A, Saruta T, Sakaguchi G: Effects of carvedilol on renal function and blood pressure in three-fifths nephrectomised spontaneously hypertensive rats loaded with high salt. *Drugs* 36 (Supl. 6): 160-164, 1988.
18. Yoshida Y, Fogo A, Ichikawa I: Glomerular hemodynamic changes vs hypertrophy in experimental glomerular sclerosis. *Kidney Int* 35: 654-660, 1989.
19. Fries JW, Sanstrom DJ, Meyer TW, Rennke H: Glomerular hypertrophy and epithelial cell injury modulate progressive glomerulosclerosis in the rat. *Lab Invest* 60: 205-218, 1989.
20. Dworkin LD: Impact of calcium entry blockers on glomerular injury in experimental hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 4: 1325-1330, 1990.
21. Fujihara CK, Michellazzo SM, De Nucci G, Zatz R: Sodium excess aggravates hypertension and renal parenchymal injury in rats with chronic NO inhibition. *Am J Physiol* 266: F697-F705, 1994.
22. Yoshida Y, Fogo A, Shiraga H, Glick AD, Ichikawa I: Serial micropuncture analysis of single nephron function in subtotal renal ablation. *Kidney Int* 33: 855-867, 1988.
23. Lafferty HM, Brenner BM: Are glomerular hypertension and hypertrophy independent risk factors for progression of renal disease? *Semin Nephrol* 10: 294-304, 1990.
24. Sung CP, Arleth AJ, Ohlstein EH: Carvedilol inhibits vascular smooth muscle cell proliferation. *J Cardiovasc Pharmacol* 21: 221-227, 1993.
25. Yue TL, McKenna PJ, Gu JL, Cheng HY, Ruffolo RR Jr, Feuerstein GZ: Carvedilol, a new antihypertensive agent, prevents lipid peroxidation and oxidative injury to endothelial cells. *Hypertension* 22: 922-928, 1993.
26. Van den Branden C, Gabriels M, Vamecq J, Vanden Houde K, Verbeelen D: Carvedilol protects against glomerulosclerosis in rat remnant kidney without general changes in antioxidant enzymes status. *Nephron* 77: 319-324, 1997.
27. Benigni A, Perico N, Gaspari F, Zoja C, Bellizzi L, Gabaneli M, Remuzzi G: Increased renal endothelin production in rats with renal mass reduction. *Am J Physiol* 260: F331-F339, 1991.