



Acción hipouricemiante de Losartan[®] en el trasplante renal

A. Otero Glz., C. Pérez Melón, E. Armada y P. Gayoso*

Servicio de Nefrología. Unidad de Investigación*. Complejo Hospitalario de Ourense.

Sr. Director:

El 8-22% de los pacientes con injerto renal funcionante tienen Eritrocitosis, su mecanismo patogénico no es conocido pero puede estar condicionada por una mayor síntesis de Eritropoyetina endógena (EPO), estenosis de la arteria renal o mayor susceptibilidad de precursores de EPO¹, y tienen además una disminución del aclaramiento del Ac. Úrico con hiperuricemia y Gota, presumiblemente secundaria a un defecto tubular inducido por la nefrotoxicidad de la ciclosporina².

El desarrollo y mayor conocimiento³ de los Antagonistas no peptídicos de la Angiotensina II (ARA II) abrió grandes perspectivas terapéuticas. El primero descrito fue el Losartan (Dup 753, MK 954) y su metabolismo activo (EXP 3174)⁴ cuyo mecanismo esencial es mediado por el receptor AT1 inhibiendo las señales celulares estimuladas por la acción de la Angiotensina II (AII), y en consecuencia bloquea la estimulación del ciclo de los fosfoinositoles de membrana, del Ca⁺ citosólico y la formación de RNAm que induciría la formación de factores de crecimiento celular.

A nivel renal, este péptido disminuye la resistencia de la arteriola aferente y eferente, inducida por la AII⁵ en hipertensos y con diferentes grados de disfunción renal⁶, y a nivel tubular se demostró su efecto natriurético, kaliurético por disminución de reabsorción de Na⁺ en el segmento S1 del túbulo proximal⁷ y un importante efecto Uricosúrico, dosis dependiente, no debido a la acción antagonista de los AII^{8,9} y antiproteínurico¹⁰. Asimismo los ARA II, han demostrado su capacidad para disminuir la Eritrocitosis por bloqueo de los receptores AT1 de las células tubulares¹¹ o de los progenitores eritroides¹².

Tabla I. Valores pre-post-tratamiento.

	Basal	7 d	Final	p
TAS	145 ± 13	143 ± 16	137 ± 15	0,387
TAD	83,5 ± 7	80 ± 7,08	79,2 ± 5,7	0,238
Ht ^o	42,7 ± 4,7	41,7 ± 3,94	40,9 ± 3,2	0,241
Leucocitos	8.114 ± 2.423	8.278 ± 2.150	8.305 ± 2.448	0,973
Neutrófilos	4.670 ± 1.869	4.706 ± 1.549	4.289 ± 1.424	0,755
Ct	220,8 ± 36	213,3 ± 27	207,2 ± 36	0,572
Tg	129 ± 55	144,7 ± 63	138,3 ± 57	0,777
CHDL	59,3 ± 12,8	55,7 ± 15,4	59,2 ± 17	0,774
CLDL	136,5 ± 34	132,2 ± 27	124,9 ± 31	0,614
ClCr	74,5 ± 31,5	75,6 ± 19,7	77,4 ± 21,8	0,950
Ac. Úrico	8,88 ± 1,2	7,32 ± 1,4	6,89 ± 1,2	0,001*
Cl. AcU	527 ± 190	567 ± 213,2	580 ± 170	0,070*
CyA	304 ± 108	310 ± 135	313 ± 154	0,981
Proteinuria	0	0	0	0

Por ello valoramos la eficacia y seguridad de Losartan como agente hipouricemiante en pacientes con trasplante renal y tratados con Ciclosporina.

En 14 ptes. de 45,6 ± -12,7 años, y con trasplante renal (Tx) de 52,08 ± -29 meses, Creatinina (Cr): 1,55 ± -0,4 mg/dl y tratamiento inmunosupresor con CyA e HTA. Se inició trat. con Losartan 50 ó 100 mg/24 h y se determinaron al inicio (Basal), a los 7 y 30 días (final): Ht^o, Hb Leucocitos, Urea, Cr, ClCr, AcU, Cl AcU, Ct, TG, CHDL, CLDL, proteinuria y tasas plasmáticas de CyA.

La metodología estadística utilizada fue el cálculo de la M+-DS, comparación de medias (ANOVA) y la prueba de Tukey para comparaciones post-hoc.

El Losartan a las dosis utilizadas no indujo modificaciones en las tasas de Leucocitos ni sobre los Lípidos, y a dosis de 50/100 mg no provocó hipotensión, pero disminuyó las tasas de AcU, aumentando su aclaramiento, sin variar el ClCr ni las tasas de CyA, pero no modificó los valores del Ht^o (tabla I).

Correspondencia: Dr. Alfonso Otero González
Servicio de Nefrología
Complejo Hospitalario de Ourense
32001 Ourense

En conclusión, Sr. Director, el Losartan es un anti-HTA eficaz con propiedades «hipouricemiantes», que no provoca alteraciones en el injeto renal ni modifica las tasas de los agentes inmunosupresores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kessler M, Hensin D, Mayeux D, Mertes P, Renoul F: Factors predisposing to postrenal transplant erythrocytosis. A prospective matched-pair control study. *Clin Nephrol* 45: 83-9, 1996.
2. Chapman JR, Morris PJ: Cyclosporin nephrotoxicity and the consequences of conversion to azathioprine. *Transplant Proc* 17S: 254, 1985.
3. Furukawa Y, Kishimoto S, Nishikawa K: Hypotensive imidazole derivatives. *US patent* 4: 340-598, 1982.
4. Wong PC, Price WA, Chiu AT, Carini DJ, Duncia JV, Wexler RR: Nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. Pharmacology of EXP 3174: an active metabolite of DuP 753, an orally active antihypertensive agent. *J Pharmacol Exp Ther* 255: 211-7, 1990.
5. Loutzenhiser R, Eptein M, Takenaka R, Foster H: Characterization of the renal microvascular effects of angiotensin II antagonist, DuP 753: studies in isolated perfused hydronephrotic kidneys. *Am J Hypertens* 4(4): 309S-314S, 1991.
6. Shultz P, Raij L, Cook ME: Effects of Losartan on renal function in patients with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 4 (3): 540, 1993.
7. Harton P, Engels K, Baylis C: Differing renovascular responses to three methods of angiotensin II blockade. *J Am Nephrol* 2 (3): 402, 1991.
8. Nakashima M, Uematsa T, Kosuge K, Kanamura M: Pilot study of the uricosuric effect DuP 753, a new angiotensin II receptor antagonist in healthy subject. *Eur J Clin Pharmacol* 42: 333-5, 1992.
9. Burnier M, Roch-Ramel F, Brunner HR: Renal effects of angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects. *Kidney Int* 49: 1787, 1996.
10. Gansevoort RT, de Zeeuw D, Jong P: Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the RAA system. Similar response to angiotensin II receptor antagonist and ACE inhibitor. *Kidney Int* 45: 861-7, 1994.
11. Navarro JF, García J, Macía M, Mora C, Chahin J, Gallego M, Mendrez ML: Effects of Losartan on the treatment of post-transplant erythrocytosis. *Clin Nephrol* 49, 6: 370-2, 1998.
12. Brantley RR, Barker CV: Blockade of AT1 receptors lowers hematocrit in posttransplant erythrocytosis. *J Am Soc Nephrol* 9 (6): 1104-8, 1998.