



Efecto antiproteinúrico del uso aditivo de enalapril y losartán en pacientes pediátricos normotensos con proteinuria

M. Liern, S. M. Dieguez, V. De Reyes, G. Vallejos y C. Canepa

Unidad de Nefrología Infantil. Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires. Argentina.

RESUMEN

La proteinuria persistente usualmente condiciona una progresiva declinación del filtrado glomerular, estudios clínicos y experimentales muestran que la angiotensina II, en determinadas circunstancias, podría favorecer la presencia de proteinuria. El Enalapril y el Losartán bloquean la síntesis y el sitio de acción de la angiotensina II, pudiendo resultar beneficiosos. Nosotros evaluamos tres formas de tratamiento utilizando la acción del Enalapril, como monodroga, en dos dosis progresivas (Fase 1: 0,2 mg/kg/día y Fase 2: 0,4 mg/kg/día, sucesivamente) y el uso combinado (Fase 3) de Enalapril (0,21 mg/kg/día) con Losartán (0,8 mg/mg/día) en 13 pacientes (11 varones, media de edad 12 años, r: 10a-16a) normotensos, con proteinuria y filtrado glomerular normal. La duración del protocolo fue de 24 semanas. En las 3 fases ocurrió una reducción de la proteinuria, pero sólo en las fases 2 y 3 fue significativa ($p < 0,05$), existió también una caída significativa de la tensión arterial media ($p < 0,05$) en las 3 fases de tratamiento con una mejor correlación entre una menor proteinuria y el descenso tensional en la Fase 1 ($r: 0,75, p < 0,05$) y la Fase 2 ($r: 0,70, < 0,05$), comparadas con la Fase 3 ($r: 0,37, p < 0,1$) Ningún paciente tuvo aumento del potasio sérico, ni caída del filtrado glomerular o aparición de anemia durante el seguimiento. Conclusión: La coadministración de Enalapril y Losartan resultó ser el más eficaz de los tratamientos utilizados para reducir la proteinuria; mediante mecanismos no sólo dependientes de la disminución de la tensión arterial y sin la aparición de efectos colaterales relacionados.

Palabras clave: **Proteinuria. Angiotensina II. Enalapril. Losartán. Tensión arterial media.**

THE ADDITIVE ANTIPROTEINURIC EFFECT OF ENALAPRIL AND LOSARTAN TO NORMOTENSIVE PATIENTS WITH PATHOLOGY PROTEINURIA

SUMMARY

The proteinuria is frequently the initial insult to the kidney and it usually followed by a progressive decline in the glomerular filtration rate. The angiotensin II

Recibido: 12-I-2004.
En versión definitiva: 29-V-2004.
Aceptado: 31-V-2004.

Correspondencia: Dr. Miguel Liern
Alberti 1880
Ituzaingó 1714
Buenos Aires (Argentina)

mediate by glomerular permeselective function via the opening of large pores after elevations in transmembrane pressure and by acting on the glomerular pressure, too. There is evidence that angiotensin-converting enzyme inhibitors alone or with the angiotensin receptor-blockade may improve the glomerular size-selective function and the hemodynamic intrarenal accounted output of plasma proteins. We evaluated the Enalapril action only in two progressive doses (stage 1: 0.2 mg/kg/day and stage 2: 0,4 mg/kg/per day, respectively) and then we evaluated the combined treatment (stage 3) with Enalapril (0,2 mg/kg/per day) + Losartan (0,8 mg/kg/day) in thirteen patients (2 female/ 11 male, mean age 12 yrs, r: 10y-16y) normotensive with middle or heavy proteinuria and normal glomerular filtration rate. The study lasted six months. In the three stages occurred decrease of the urinary protein, but only the stage 2 and 3 was significant ($p < 0.05$). And the three stages had significant reduction of the mean blood pressure, too ($p < 0.05$). On the other hand there has a good correlation between the less proteinuria and the descent of the mean blood pressure in the stage 1 ($r: 0.75, p < 0.05$) and the stage 2 ($r: 0.70, p < 0.05$), but this did not occur in the stage 3 ($r: 0.37, p < 0.1$). No patient had raise serum potassium; neither did they have decrease glomerular filtration rate or anaemia.

Conclusions: The coadministration of Enalapril and Losartan was the most efficient treatment antiproteinuric effect. It was not only by the drug related reduction in systemic blood pressure. There weren't any adverse side effects in any patient dependent of the medication.

Key words: **Proteinuria. Angiotensin II. Enalapril. Losartan. Mean blood pressure.**

INTRODUCCIÓN

Dentro de la práctica nefrológica la presencia de proteinuria es un hallazgo frecuente y representa un desafío terapéutico al constituir un marcador de injuria renal y aunque aun no ha podido establecerse a partir de que magnitud resulta perjudicial¹⁻², su descenso^{3,4} puede asociarse con la preservación del Filtrado glomerular La proteinuria persistente invade el mesangio desencadenando proliferación celular con migración y activación de diversos factores quimiotácticos; esta secuencia de eventos conduce a la creciente expansión mesangial con compresión progresiva y extrínseca del penacho glomerular, generando esclerosis global y difusa terminat⁵⁻⁶. El Enalapril y el Losartán además de disminuir la tensión arterial sistémica, inhiben la síntesis y bloquean el sitio de acción de la angiotensina II actuando sobre la hemodinámica renal y corrigiendo la alteración de los poros de filtrado glomerular⁷⁻⁸. Publicaciones anteriores refieren la eficacia individual de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina 11⁹ y del Losartán¹⁰, pero pocos trabajos han sido informado hasta la fecha utilizando el tratamiento aditivo de Enalapril y Losartán en la población pediátrica con proteinuria. Nosotros hemos escogido

esta terapéutica para evaluar si la reducción de la proteinuria fue mayor con la combinación de ambas drogas, que con el uso de Enalapril como monoterapia en niños normotensos con proteinuria nefrótica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ingresaron al protocolo de estudio 13 pacientes, 11 varones. La media de edad fue de 12 años (min. 10 años y máx. 16 años). Todos los pacientes eran eutróficos.

Criterios de inclusión

- Aceptación del consentimiento médico informado.
- Proteinuria $> 40 \text{ mg/m}^2/\text{hora}$.
- Función renal normal medida por Clearance de creatinina.
- Tensión arterial media en Percentiles < 95 para edad, sexo, peso y talla. Sin tratamientos específicos en los últimos 60 días (corticoides, inmunosupresores, hipotensores).

Criterios de exclusión

- Hipertensión arterial vascularrenal
- Hiperkalemia persistente (> 5,5 meq/litro).
- Monorrenos

Las patologías correspondieron a nefropatía cicatrizal por reflujo vesicoureteral (4 pacientes), síndrome urémico hemolítico (3 pacientes), enfermedad de Berger (3 pacientes), síndrome nefrótico primario (2 pacientes) y enfermedad de Alport (1 paciente).

Protocolo

Se escalonaron 4 fases progresivas de control y tratamiento:

- Fase 0: pretratamiento: 6 semanas sin medicación inmunosupresora ni hipotensora.
- Fase 1: **Enalapril**: 0,2 mg/kg/día, duración 6 semanas.
- Fase 2: **Enalapril**: 0,41 mg/kg/día, duración 6 semanas.
- Fase 3: **Enalapril**: 0,2 mg/kg/día + Losartán 0,8 mg/kg/día (dosis máxima 50 mg/día), durante 6 semanas. En las cuatro fases se mantuvo una dieta norinosódica. Duración máxima del protocolo: 24 semanas

Criterios de suspensión del protocolo

- Disminución persistente del clearance de creatinina mayor al 30% del valor inicial durante el seguimiento.
- Hiperkalemia no corregible (> 5,5 meq/litro).
- Hipotensión sintomática.
- Tos persistente.
- Reacciones alérgicas relacionadas al tratamiento.

Controles de laboratorios

En fase de pretratamiento, a los 10 días del inicio y luego cada 30 días se midieron: proteinuria de 24 horas, ionograma sérico, creatininemia, Clearance de creatinina y hematocrito. Se controló en fase 0 y luego cada 15 días la tensión arterial: colocando al paciente en posición sentada con el brazo derecho a la altura del corazón, se utilizó un esfigmomanómetro de mercurio, la vejiga neumática cubría 2/3 partes del brazo y el ancho la circunferencia del mismo. Se insufló el manguito 20 mmHg por encima

de la presión necesaria para ocluir totalmente el latido arterial del brazo derecho y se procedió a desinsuflar lentamente auscultando la arteria braquial, se consideró presión sistólica al primer sonido audible y presión diastólica cuando el sonido desaparecía en su totalidad; aceptándose como normotensión al registro de la tensión arterial sistólica y diastólica menor al percentil 95 en relación a la edad, sexo, peso y talla, de acuerdo a los registros de uso habitual en Argentina¹². Sobre la base de estos valores se calculó la tensión arterial media (1/3 sistólica + 2/3 diastólica). Método estadístico: Los datos son presentados como medias con DS, los grupos fueron comparados usando Test de Student ($p < 0.05$ fue aceptada como significativa) y Coeficiente de Correlación de Pearson para muestras apareadas.

RESULTADOS

Disminuyeron la proteinuria en forma significativa 11/13 pacientes en las fase 2 ($p < 0,05$) y 3 ($p < 0,05$) y esta reducción fue mayor en la fase 3 versus la fase 2 del protocolo ($p < 0,05$). (tabla 1, fig. 1). Las tensión arteria media descendió en forma significativa en las 3 fases del tratamiento ($p < 0,05$) Este descenso tensional se correlacionó mejor con una menor proteinuria en las fases 1 y 2 ($r: 0,75$, $p < 0,05$ y $r: 0,70$, $p < 0,05$) respectivamente que en la fase 3 ($r 0,37$, $p < 0,1$) (fig. 2). Ningún paciente presentó, durante el protocolo de estudio, efectos colaterales (hiperkalemia, hipotensión sintomática, anemia, reacciones alérgicas, tos seca persistente).

DISCUSIÓN

La proteinuria es un marcador de diversas enfermedades renales de pronóstico desfavorable, el tránsito anormal proteinurico a través de las estructuras glomerulares condiciona una injuria, muchas veces, irreversible⁵. Sabemos que la angiotensina II contribuye a la pérdida proteica en la orina al modificar el tamaño y selectividad del poro del capilar glomerular¹³ y promover una mayor adhesión de moléculas endoteliales (disfunción endotelial) con generación de citoquinas y actividad prooxidativa¹⁴⁻¹⁷.

La razón del tratamiento combinado se centra en el papel crítico que ejerce la angiotensina II sobre la patogénesis de la proteinuria y está sustentado en la hipótesis de que el pasaje de proteínas hacia el mesangio contribuye a la progresión de la falla renal¹⁸⁻²⁰. El Enalapril inhibe la síntesis de la angiotensina II, aumenta la concentración de bradiquinina y la producción de prostaglandinas ocasionando

Tabla I. Control clínico y de laboratorio durante las 4 fases del protocolo

	Pr. u	Cr. P	TAM	Hcto %	K+	ClCr
Sin tratamiento	mg/m ² /hora	mg/dl		meq/l	ml/1,73/min	
Media	84	0,98	88,8	36,8	3,94	132
ds	47	0,13	2,3	1,37	0,19	24
Enalapril 0,2 mg (kg/día)						
Media	65	0,9	87,4	36,11	4,1	130
ds	40	0,25	2,7	2,37	0,31	22
variación	NS	NS	P < 0,05	NS	NS	NS
Enalapril 0,4mg/kg/día						
Media	61	0,96	86,2	35,6	4,4	134
ds	36	0,35	3,68	2,37	0,32	28
variación	P < 0,05	NS	P < 0,05	NS	NS	NS
Enalapril 0,2mg/kg/día + Losartán 0,8 mg/kg/día						
Media	26	1,05	84,3	35,12	4,6	120
ds	8	0,05	3,16	2,1	0,29	20
variación	P < 0,05	NS	N 0,05	NS	NS	NS

Pr. U: proteinuria. CrP: creatinemia. TAM: tensión arterial media. Flcto: hematocrito.
K+: kalemia. ClCr: Clearance de creatinina. NS: no significativo.

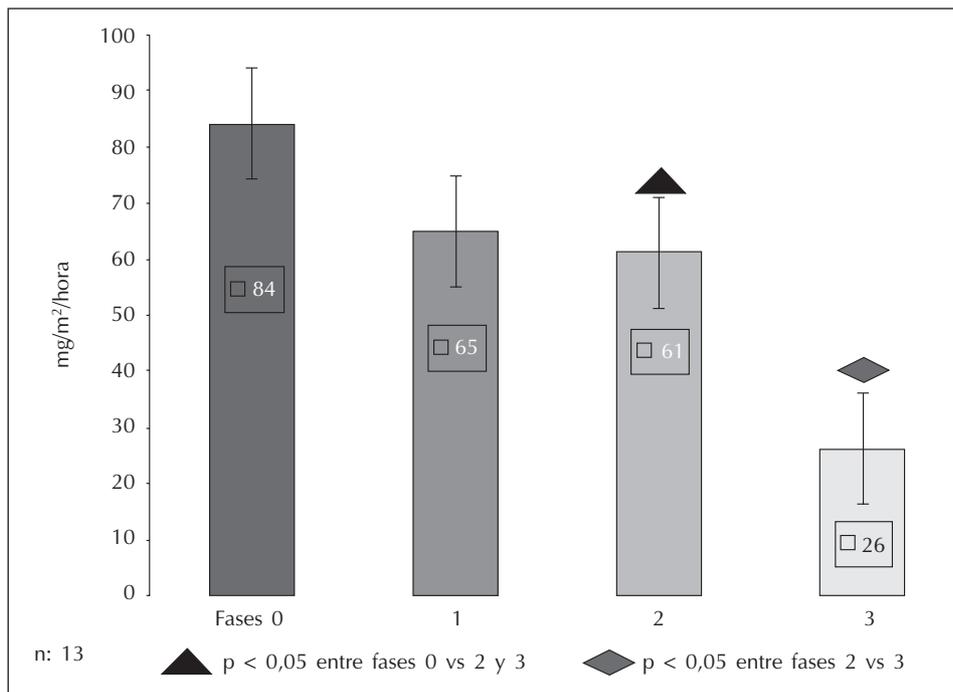


Fig. 1.—Evolución de la proteinuria: existió un descenso significativo de la proteinuria entre el pretratamiento (Fase 0) y las fases 2 y 3. El tratamiento aditivo (Fase 3) disminuyó significativamente la proteinuria comparado con la Fase 2.

entonces un mayor flujo sanguíneo renal y una disminución de la concentración proteínica en el capilar glomerular¹⁰⁻²¹. Por su parte el Losartán blo-

quea la acción de la angiotensina II sobre el receptor ATI y posiblemente los altos niveles circulantes de angiotensina II ocasionados estimulen los recep-

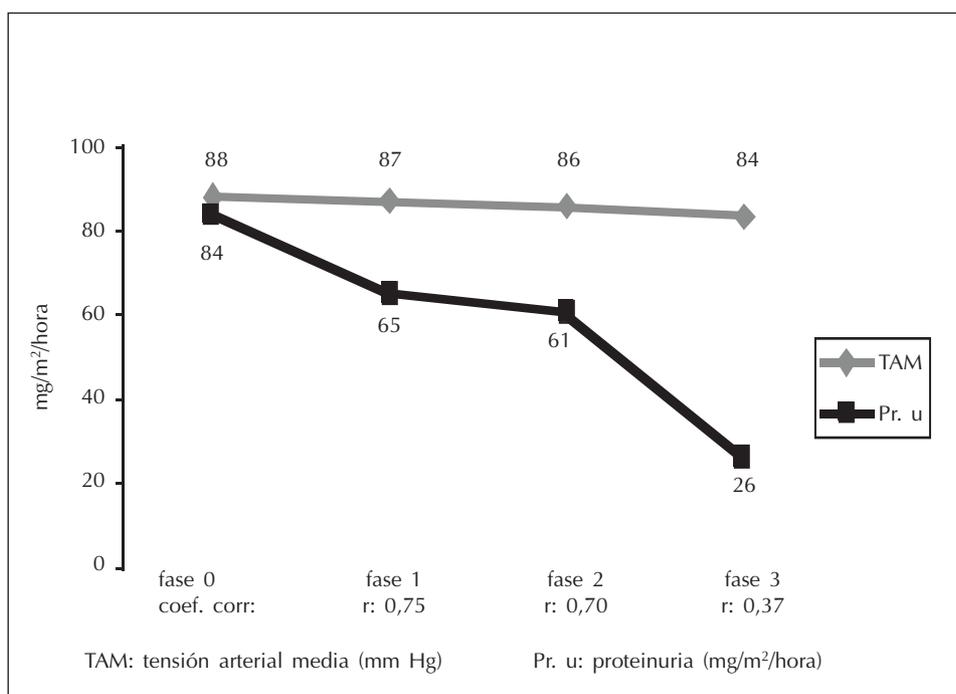


Fig. 2.—Relación entre las variaciones de la tensión arterial media y la proteinuria: en las fases 1 y 2 de tratamiento versus la fase 0 existió una buena correlación entre el descenso de la proteinuria y la disminución de la tensión arterial media, pero no hubo correlación en la fase 3 versus la fase 0 para ambas variables.

tores AT2, localizados primariamente en la circulación glomerular aferente, aumentando la perfusión glomerulo-tubular^{22,23}. Estos cambios hemodinámicos junto con la mejoría en la permselectividad se relacionan con una menor presión capilar intraglomerular ejercida sobre el poro²⁴. Nuestros pacientes eran normotensos al inicio del protocolo, mantuvieron una dieta normosódica, además ninguno recibió diuréticos, por lo que creemos que el volumen extracelular permaneció constante sin influir significativamente en la distribución del flujo sanguíneo renal, tampoco existió alteración del Clearance de creatinina, lo cual implica que el filtrado glomerular pareció no influir sobre la variación de la proteinuria²³. Con respecto a la tensión arterial como una variable de importancia en el desarrollo de la proteína urinaria enumeramos dos cuestiones a considerar: en primer término al tratarse de una población normotensa en la fase de pretratamiento, creemos que la hipertensión arterial no fue un factor agravante⁶. En segundo lugar en las tres fases del tratamiento comparadas con la fase 0 observamos un descenso correlacionado de la tensión arterial media y de la proteinuria, no obstante esa relación no fue significativa entre las fases 1 y 2 versus la fase 3, por lo que si bien la acción farmacológica hipotensora parece contribuir a una menor pérdida urinaria de proteínas, posiblemente la inhibición de la angiotensina II resulte un factor terapéutico decisivo²⁵.

Tanto el enalapril como el Losartán permitieron un efecto antihipertensivo controlado sin la aparición de episodios de hipotensión, demostrando que probablemente la combinación sea segura en ese aspecto²⁶. Nosotros no analizamos en este trabajo el daño histológico previo como variable predictiva de respuesta al tratamiento porque interpretamos que la actividad terapéutica es fundamentalmente hemodinámica⁷. La acción conjunta de ambas drogas podría asociarse con hiperkalemia, sin embargo en los controles realizados durante el estudio ningún paciente presentó valores de potasio sérico superiores a 5,5 meq/litro, una de las posibles razones para ello es la menor actividad hiperaldosterónica del Losartán sumada a la menor dosis de Enalapril usada en la terapéutica combinada²⁶.

Hasta la actualidad esta terapéutica aditiva fue poco empleada en la población pediátrica¹¹ aunque existen informes previos sobre el uso individual de ambas drogas⁹⁻¹⁰. En conclusión: pensamos que en nuestros pacientes la disminución de la proteinuria pudo deberse básicamente a un efecto renoprotector logrado al estabilizar la presión intrarrenal del capilar glomerular, además el uso aditivo nos permitió regular la indicación hacia la mínima dosis efectiva y quizá de este modo reducir la aparición de efectos colaterales indeseables como son la hiperkalemia, la caída del filtrado glomerular, la hipotensión arterial o la variación del hematocrito²⁶⁻²⁸. Los datos mues-

tran que esta estrategia parece beneficiosa aunque la cuestión concluyente de si la combinación resulta más renoprotectora que la monoterapia requerirá futuras investigaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cameron J: Proteinuria and proression in human glomerular disease. *Am J Nephrol* 10 (Supl. 1): 81-87, 1990.
2. Williams PS: Renal pathology and proteinuria determine progression in untreated mild/moderate chronic renal failure. *Q J Med* 67: 343-354, 1988.
3. Peterson JC: Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease. *Ann Intern Med* 123: 754-762, 1995.
4. Breyer JA: Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulindependent diabetes and overt diabetic nephropathy. *Kidney Int* 50: 1651-8, 1996.
5. Epstein F: The Pathophysiology of Progressive nephropathies. *N Engl J Med* 339: 1448-1456, 1998.
6. Brenner B: Renoprotective benefits of RAS inhibition: From ACEI to angiotensin 11 antagonists. *Kidney Int* 57: 1803-1817, 2000.
7. Azizi M: Additive effects of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin 11 antagonism on blood pressure and renin release in sodium-depleted normotensives. *Circulation* 92: 825-834, 1995.
8. Lapinski R: Angiotensin II modulates glomerular capillary permeability in rat isolated. *Kidney. J Am Soc Nephrol* 77: 653-60, 1996.
9. Ellis D: Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria. *J Pediatr* 143: 89-97, 2003.
10. Camacho J: Efecto a largo plazo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en niños con proteinuria. *Anales Españoles de Pediatría* 55: 219-224, 2001.
11. Bhattacharjeer R: Additive antiproteinuric effect to ACE inhibitor and Losartan in IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 17: 302-304, 2002
12. Basan, Nefrología Pediátrica, Apéndice 1: Fórmulas y Tablas, pp. 707- 708. Sociedad Argentina de Pediatría, 2003.
13. Russo D: Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 33: 851-858, 1999.
14. Remuzzi A: ACE inhibition and ANG II receptor blockade improve glomerular size selectivity in IgA nephropathy. *Am J Physiology* 276, F457-F466, 1999.
15. Yoshioka T: Role for angiotensin II in overt functional proteinuria. *Kidney Int* 30: 538-545, 1986.
16. Tanaka R: Angiotensin converting enzyme inhibitor modulates glomerular function and structure by distinct mechanisms. *Kidney Int* 45: 537-543, 1994.
17. Inge, HHT: Enalapril and Losartan reduce sympathetic hyperactivity in patients with chronic renal failure. *JASN* 14: 425-430, 2003.
18. Peterson JC: The modification of diet renal disease study. *An Intern Med* 123: 754-762, 1999.
19. Burner M: Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 35 (5): 637-45, 2000.
20. Arima S: Possible rol of P-450 metabolites of arachidonic acid in vasodilator, mechanism of angiotensin 11 type 2 receptor in the isolated microperfused rabbit afferent arteriole. *J Clin Invest* 2816-23, 1997.
21. Palmer B: Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med* 347: 1256-61, 2002.
22. Gartermann A: Better renoprotective effect of angiotensin II antagonist compared to dihidropyridine calcium channel blocker in childhood. *Kidney Int* 64: 1450-1454, 2003.
23. Agarwal R: Add-on angiotensin receptor blockade with maximized ACE inhibition. *Kidney Int* 59: 2282-2289, 2001.
24. Russo D: Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 38: 18-25, 2001.
25. Meiracker AH: Hemodynamic and biochemical effects of the ATI receptor antagonist irbesartan in hypertension. *Hypertension* 25: 22-29, 1995.
26. Gansevoort RT: Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the rennin-angiotensin system? *Kidney Int* 45: 861-867, 1994.
27. Bakris G: ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: Impact on potassium in renal failure. *Kidney Int* 58: 2084-2092, 2000.
28. Maillox L: Hypetension in the ESRD patient: Pathophysiology, therapy, outcomes and future directions *Am J Kidney Dis* 32: 705-719, 1998.