

M. RUIZ ORTEGA y cols.

ECA puede ser superior a otros fármacos (calcioantagonistas o betabloqueantes) a pesar de un control similar de la presión arterial. Sin embargo, los datos más definitivos se han observado en la nefropatía diabética. En el estudio más completo realizado sobre este tema¹¹ compararon 207 pacientes recibiendo captopril con 220 que recibieron placebo. Al final del estudio, los inhibidores de la ECA retrasaron de manera significativa la pérdida de la función renal. El riesgo de duplicar la creatinina sérica se redujo casi en un 50%. Lo mismo se observó en el riesgo combinado de muerte y reemplazo de la función renal por diálisis y trasplante. Puesto que la extensión en la disminución de la presión arterial sistémica en los dos grupos fue comparable, este estudio apoya la hipótesis de que los inhibidores de la ECA reducen la progresión de la nefropatía diabética por un mecanismo independiente de sus propiedades antihipertensivas.

Otros estudios han demostrado que los inhibidores de la ECA disminuyen la proteinuria y protegen la función renal en diversas glomerulonefritis, incluso en pacientes normotensos. Recientes trabajos se han realizado en enfermos seguidos por largos períodos de tiempo y proteinuria en rango nefrótico. Praga y cols.¹² estudiaron un grupo de 46 pacientes no diabéticos con proteinuria importante que fueron tratados con captopril durante un mínimo de 12 meses, observando una disminución media de la proteinuria de aproximadamente 45%. El mayor beneficio se observó en pacientes con una amplia variedad de enfermedades renales incluyendo reducción importante de la masa renal, nefropatía IgA, nefrosclerosis y algunas glomerulonefritis crónicas.

Por razones no bien conocidas, existe una gran variabilidad individual en el efecto antiproteinúrico de los inhibidores de la ECA⁶. Este efecto aparece óptimamente si la ingesta de sodio es restringida. Esto sugiere que además del control de la presión sistémica estos fármacos podría tener un efecto beneficioso sobre la proteinuria a través de la modulación de la hemodinámica renal. Así, se ha observado una correlación positiva entre los cambios en la proteinuria y la fracción de filtración. En un estudio se observó que el captopril disminuía la fracción de filtración, mientras que la nifedipina inducía un incremento. Esto podría explicar el poco efecto de este calcioantagonista sobre la proteinuria, como se ha demostrado en varios estudios. El efecto beneficioso de los inhibidores de la ECA también se ha demostrado sobre la función renal. En varios estudios, la mayoría de ellos retrospectivos, se observó que la creatinina sérica era más estable en los pacientes recibiendo inhibidores de la ECA que en los que recibieron el tratamiento convencional⁶⁻⁹. En conjunto,

la mayoría de los estudios sugieren que los inhibidores de la ECA, además de ser potentes agentes antihipertensivos, son capaces de modular la hemodinámica renal que pudiera ser responsable de la disminución de la proteinuria y de la mejoría de la función renal. Probablemente es también importante la disminución en la generación de la Ang II lo que conllevaría un control del crecimiento celular y de la expansión de la matriz celular. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES

B2 de la bradiquinina, induciendo también la liberación de óxido nítrico (NO). En algunos modelos de hipertensión, los antagonistas de la bradiquinina atenúan el efecto antihipertensor de los inhibidores de la ECA. A su vez, en un modelo experimental de nefropatía membranosa (nefritis de Heymann), el losartán no redujo la proteinuria en la misma proporción que el enalapril. Estos datos indican que en algunas situaciones, el aumento de la bradiquinina inducido por los inhibidores de la ECA podría tener relevancia terapéutica.

El bloqueo de los receptores AT1 induce un incremento de la Ang II circulante y local que podría activar los receptores no AT1. El receptor AT2 puede tener un efecto antiproliferativo y participar en los mecanismos de apoptosis. Además, el significado fisiológico de los receptores AT3 y AT4 no está suficientemente aclarado. Teóricamente, el aumento en la Ang II local facilitaría la generación de productos de degradación de este péptido, algunos de los cuales podrían tener propiedades bioactivas. Así, la Ang 1-7 tiene propiedades vasodilatadoras. Además algunos de los efectos atribuidos a la Ang II, como la generación de NO y la síntesis de PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno 1) se realizan a través de la Ang IV. Por tanto, un mejor conocimiento de los distintos receptores de la Ang II y de la acción biológica de sus fragmentos, permitirá ampliar nuestra información respecto a la diferencia potencial entre los inhibidores de la ECA y los antagonistas AT1 en la protección orgánica durante la hipertensión arterial.

CONTROL DE LA PRESION ARTERIAL EN LA ENFERMEDAD RENAL PROGRESIVA Sorprendentemente

da en otras células, incluyendo fibroblastos de diferente origen (cardíacos y dérmicos), así como células mesangiales y células de músculo liso vascular. Además, hemos observado que la Ang II causa modificación en el ciclo celular de fibroblastos en estado quiescente. La Ang II indujo, a través del receptor AT1, proliferación de estas células y expresión del gen c-fos asociado al crecimiento celular (fig. 1), así como un aumento en la expresión del TGF- β (fig. 2) y proteínas de matriz.

LA VIA ANGIOTENSINA II-TGF-b EN LAPATOGENIA DEL DAÑO RENALEI TGF-b j

tros hemos observado que el gen del angiotensinógeno se hiperexpresa cuando los fibroblastos renales se estimulan con Ang II, sugiriendo la posibilidad de una regulación del SRA local por la misma Ang II (fig. 4).

ANGIOTENSINA II Y RECLUTAMIENTO DE CELULAS MONONUCLEARES Datos recientes sugieren que la /

cado en el reclutamiento de células mononucleares a través de las quimioquinas RANTES y del MCP-1 es el AT2 (35, datos no publicados), aunque resultados de nuestro grupo muestran que en células mesangiales pueden participar simultáneamente el AT1 y el AT2. PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE LOS PEPTIDOS DE

cleares. Puesto que los monocitos/macrófagos juegan un papel importante en la inducción del daño renal, nuestro grupo abordó la hipótesis de que la Ang II podría regular la síntesis de proteínas quimioattractantes en el riñón. Estudios recientes han demostrado que diversas células renales pueden producir MCP-1 tras estímulos apropiados. Además, se ha encontrado un aumento en la expresión de MCP-1 a nivel glomerular y tubular en diversas glomerulonefritis experimentales.

En un modelo de glomerulonefritis por inmunocomplejos observamos que el incremento en la expresión de MCP-1 en varias células renales y el acúmulo de células mononucleares disminuyó en animales tratados con quinapril, un potente inhibidor de la ECA^{10,33}. En células mesangiales en cultivo observamos que la Ang II indujo un incremento en la expresión y síntesis del MCP-1 de manera similar a citoquinas proinflamatorias como el TNF- α . Puesto que el factor de transcripción nuclear k-B (NF-kB) regula la expresión de genes que participan en la respuesta inflamatoria, estudiamos el efecto de la Ang II sobre su activación. En células mesangiales y células epiteliales en cultivo observamos que la Ang II induce de forma dosis y tiempo dependiente la activación del factor NF-kB, sugiriendo un mecanismo nuevo por el cual la Ang II podría participar en el reclutamiento de células mononucleares³³. Datos similares se han observado en un modelo de daño vascular y en células del músculo liso vascular³⁴. De interés, el receptor para la Ang II impli-

Ministerio de Educación y Ciencia (PM 94/211, PM 95/93, PM 97/0085) e Instituto de Investigaciones Nefrológicas «Reina Sofía».Bibliografía1.Ichikawa I, Harris RC: Angiotensin actions in the kidney: rene-wed insight into the old H