

# Influencia de los genotipos del sistema renina-angiotensina en la respuesta antiproteinúrica a dosis altas de olmesartán en nefropatías proteinúricas no diabéticas

Begoña Goyache-Goñi<sup>1</sup>, Pedro Aranda-Lara<sup>2</sup>, Armando Reyes-Engels<sup>3</sup>, Miguel A. Frutos-Sanz<sup>2</sup>, Domingo Hernández-Marrero<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Los Boliches. Fuengirola, Málaga

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

<sup>3</sup> Servicio de Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga

Nefrología 2013;33(6):771-8

doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.Sep.12258

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la respuesta antiproteinúrica a un tratamiento multifactorial basado en dosis elevadas de antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII) (olmesartán) en pacientes con nefropatías proteinúricas no diabéticas, según tres de los polimorfismos del sistema renina-angiotensina (SRA): inserción/delección del gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), M235T del gen del angiotensinógeno y A1166C del receptor AT<sub>1</sub> (rAT<sub>1</sub>) para la angiotensina II. **Material y métodos:** Se estudiaron 53 pacientes con nefropatía proteinúrica no diabética, con un tiempo medio de evolución de 84,4 ± 15 meses. Género varón en 41 (77,4 %); edad media 49,7 ± 3 años; índice de masa corporal 30 ± 6 kg/m<sup>2</sup>. Todos recibieron olmesartán (40 mg/12 h) asociado a un promedio de 2,4 ± 1,6 fármacos antihipertensivos durante una mediana de tiempo de 13 meses (rango intercuartil 7-25 meses). **Resultados:** La presión arterial (PA) sistólica descendió de 145 ± 14 hasta 128 ± 14 mmHg (p < 0,001) y la PA diastólica desde 85 ± 11 a 79 ± 7 mmHg (p < 0,01). La presión de pulso pasó de 53,5 ± 14 a 48 ± 12 mmHg (p < 0,05). La proteinuria se redujo de 2,74 ± 1,6 a 0,9 ± 1 g/24 h (p < 0,001), representando un descenso promedio del 67,1 %. Según los polimorfismos del SRA, la respuesta antiproteinúrica fue: polimorfismo del gen del angiotensinógeno: genotipo TT: 76,8 %; genotipo MM: 67,3 %; genotipo MT: 65,8 %, significativamente mayor (p < 0,05) para

genotipo TT respecto de MM y MT. Polimorfismo del gen de la ECA: genotipo DD: 71,4 %; genotipo ID: 60,6 %, genotipo II: 34,8 %, significativamente mayor (p < 0,05) para genotipo DD respecto a ID e II, y asimismo (p < 0,05) para el genotipo ID respecto a II. Polimorfismo del gen del rAT<sub>1</sub>: genotipo AC: 85,2 %; genotipo CC: 73,7 %; genotipo AA: 62,7 %; significativamente mayor para el genotipo AC (p < 0,05) respecto a AA y CC. Las diferencias entre la proteinuria inicial y final del período de seguimiento fueron significativas (p < 0,01) para las asociaciones genotípicas: DD/AA, DD/MT, DD/MM, DD/TT y DD/AC, si bien la asociación con mayor efecto antiproteinúrico fue DD/AC (89,9 %, p < 0,05 %). **Conclusiones:** La administración de dosis altas de olmesartán en pacientes con nefropatía proteinúrica no diabética comporta reducciones significativas en la proteinuria. Este descenso fue independiente del control tensional y de otros factores de confusión. Los polimorfismos del SRA pueden modular la respuesta antiproteinúrica al tratamiento con ARAII.

**Palabras clave:** Hipertensión arterial. Bloqueo del SRAA. Polimorfismo del sistema renina-angiotensina.

*The influence of renin-angiotensin system genotypes on the antiproteinuric response to high doses of olmesartan in non-diabetic proteinuric nephropathies*

## ABSTRACT

**Objective:** To assess the antiproteinuric response to multifactorial treatment based on high doses of angiotensin II receptor antagonists (ARBs) (olmesartan) in patients with non-diabetic proteinuric nephropathies, according to three

**Correspondencia:** Pedro Aranda Lara  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya.  
Avda. Carlos Haya, 82. 29010 Málaga.  
pedro.aranda.sspa@juntadeandalucia.es

renin-angiotensin system (RAS) polymorphisms: insertion/deletion of the angiotensin converting enzyme (ACE) gene, the angiotensinogen gene M235T and the angiotensin II type 1 receptor (AT1R) A1166C. **Material and method:** We studied 53 patients with non-diabetic proteinuric nephropathy with a mean progression time of 84.4±15 months. 41 were males (77.4%); mean age 49.7±3 years, body mass index 30±6kg/m<sup>2</sup>. All received olmesartan (40mg/12h) associated with a mean of 2.4±1.6 antihypertensive drugs for a median period of 13 months (interquartile range 7-25 months). Systolic blood pressure (BP) decreased from 145±14mmHg to 128±14mmHg ( $P<.001$ ) and diastolic BP from 85±11mmHg to 79±7mmHg ( $P<.01$ ). Pulse pressure decreased from 53.5±14mmHg to 48±12mmHg ( $P<.05$ ). Proteinuria decreased from 2.74±1.6g/24h to 0.9±1g/24h ( $P<.001$ ), representing a mean decrease of 67.1%. According to RAS polymorphisms, antiproteinuric response was: angiotensinogen gene polymorphism: genotype TT: 76.8%; genotype MM: 67.3%; genotype MT: 65.8%, significantly higher ( $P<.05$ ) for genotype TT compared to genotypes MM and MT. Polymorphism of the ACE gene: genotype DD: 71.4%; genotype ID: 60.6%, genotype II: 34.8%, significantly higher ( $P<.05$ ) for genotype DD compared to genotypes ID and II, and also ( $P<.05$ ) for genotype ID compared to II. AT1R gene polymorphism: genotype AC: 85.2%; genotype CC: 73.7%; genotype AA: 62.7%; significantly higher for genotype AC ( $P<.05$ ) compared to genotypes AA and CC. The differences between initial and final proteinuria for the follow-up period were significant ( $P<.01$ ) for genotypic associations DD/AA, DD/MT, DD/IMM, DD/IT and DD/AC, although the association with the highest antiproteinuric effect was DD/AC (89.9%,  $P<.05\%$ ). **Conclusions:** Administering high doses of olmesartan in patients with non-diabetic proteinuric nephropathy results in significant reductions in proteinuria. This decrease was independent of blood pressure control and other confounding factors. RAS polymorphisms may modulate the antiproteinuric response to treatment with ARBs.

**Keywords:** Hypertension. Angiotensin receptor blockers. Angiotensin polymorphisms.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una entidad muy prevalente en la población general<sup>1</sup> y se asocia a un incremento significativo del riesgo cardiovascular<sup>2,3</sup>. Asimismo, la proteinuria se asocia a progresión de la ERC y constituye un factor de riesgo cardiovascular de primera magnitud. Por tanto, la actuación terapéutica sobre estos pacientes requiere un enfoque multifactorial dirigido a reducir el riesgo cardiovascular global y la progresión hacia la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT)<sup>4</sup>.

Los fármacos antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII) a dosis altas han demostrado su eficacia y excelente tolerabilidad en la reducción de la proteinuria<sup>5-7</sup>. Entre los diferentes factores que participan en la regulación de la respuesta farmacológica a los bloqueantes del sistema

renina-angiotensina (SRA) destaca la influencia de los distintos genotipos del SRA<sup>8,9</sup>.

Se han descrito varios polimorfismos de los genes que codifican las proteínas del SRA, siendo los más estudiados el gen de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), el gen del angiotensinógeno (AGT) y el gen del receptor tipo I de la angiotensina (rAT<sub>1</sub>). El polimorfismo inserción/delección del gen la ECA supone una mayor actividad plasmática de la ECA en aquellos pacientes con la delección, habiendo quedado establecida asociación con mayor riesgo de IRCT, respecto a edad temprana, enfermos con poliquistosis renal<sup>10</sup> y pacientes con nefropatía IgA<sup>11,12</sup>, y también con menor supervivencia del riñón trasplantado<sup>13</sup>, y juega un papel significativo en la hiperfiltración del riñón diabético, la iniciación de la nefropatía diabética y la respuesta a la terapia<sup>14</sup>.

El polimorfismo M235T del angiotensinógeno relaciona el alelo T con hipertensión arterial (HTA) esencial, el desarrollo de ERC y la IRCT<sup>15,16</sup>. El polimorfismo A1166C se ha asociado con alteraciones renales y cardiovasculares. El alelo C se asocia con una respuesta aumentada de angiotensina II<sup>17</sup>, progresión del deterioro de la función renal en pacientes con ERC, presión arterial (PA) más elevada e hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos<sup>18</sup>. Además, respecto al polimorfismo rAT<sub>1</sub> parece existir asociación con mayor actividad de angiotensina II tanto a nivel intrarrenal como sistémico<sup>19</sup>.

Además, existen estudios respecto a la interacción entre los distintos polimorfismos del SRA y la progresión de enfermedad cardiovascular y renal. Estas interacciones se observaron entre los polimorfismos ECA I/D, y AGT M235T, y entre los polimorfismos ECA I/D y rAT<sub>1</sub><sup>20-22</sup>.

Con todo, existe poca información sobre la influencia de los polimorfismos del SRA sobre el efecto antiproteinúrico del bloqueo farmacológico del SRA en pacientes con nefropatías proteinúricas no diabéticas.

En consecuencia, el objetivo de este estudio fue evaluar, a largo plazo, la respuesta antiproteinúrica a dosis altas de ARAII (olmesartán) en pacientes con nefropatías proteinúricas no diabéticas según los distintos polimorfismos del SRA.

## PACIENTES Y METODOLOGÍA

Se trata de un estudio observacional, abierto, con selección aleatoria de pacientes con nefropatías proteinúricas no diabéticas atendidos en nuestra consulta externa de nefrología, en un período de 24 meses.

A todos los pacientes se les aplicó en su primera visita el protocolo de diagnóstico estandarizado de nefropatías cróni-

cas, que incluye además de anamnesis y exploración física una batería analítica con electrocardiograma y ecografía abdominal. Asimismo, se obtuvo una muestra de sangre para la determinación de los polimorfismos del SRA. Una vez estudiados, se procedió a realizar biopsia renal para establecer el diagnóstico histopatológico de la nefropatía.

Tras la obtención del consentimiento informado, se incluyeron en el estudio 53 pacientes, 41 varones (77,4 %); promedio de edad  $49,7 \pm 3$  años, diagnosticados con estudio biopsico renal de: glomerulonefritis IgA 16 (30,2 %); nefroangioesclerosis 12 (22,6 %); glomerulonefritis membranosa 12 (22,6 %); glomeruloesclerosis segmentaria y focal 9 (17 %) y otras nefropatías 4 (7,6 %). Los 12 pacientes diagnosticados de nefroangioesclerosis presentaban una proteinuria superior a 2,5 g/24 horas.

La tabla 1 muestra las características demográficas, antropométricas, medidas de PA y analíticas al reclutamiento, de los pacientes que, con tiempo medio de evolución de  $84,4 \pm 15$  meses, o bien no estuvieran recibiendo tratamiento con bloqueantes del SRA (15-28,3 %) o en caso positivo fueron sometidos a un período de lavado sin bloqueantes del SRA por 4 semanas. Entre los factores de riesgo cardiovascular asociados a la nefropatía, 46 pacientes (86,8 %) eran hipertensos (evolución desde

el diagnóstico:  $105 \pm 3$  meses); 36 pacientes (67,9 %) mostraban dislipemia mixta y 28 (52,8 %) eran hipercolesterolémicos. Fumadores activos eran 16 (30,2 %), mientras que 39 (73,6 %) presentaban obesidad global, y 41 (77,4 %) obesidad central (perímetro de cintura  $\geq 102$  cm en varones y  $\geq 82$  cm en mujeres). Dada la presencia de proteinuria y las comorbilidades asociadas, todos los pacientes fueron clasificados como de muy alto riesgo vascular<sup>23,24</sup>.

Los polimorfismos del SRA se realizaron por método de Tagman y técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real<sup>8,10</sup> en el Departamento de Biología Molecular de la Facultad de Medicina de Málaga, previa evaluación positiva del protocolo del estudio por su comité ético.

Todos los pacientes fueron seguidos periódicamente cada 6 meses, siendo la mediana del tiempo de seguimiento de 13 meses (rango intercuartil 7-25 meses) hasta el momento de la evaluación final. En todas las visitas de seguimiento se evaluó la evolución clínica (estado general subjetivo del paciente, parámetros antropométricos y medidas de PA) y controles analíticos de los pacientes que incluían test de función renal, proteinuria en 24 horas, ionograma y perfil bioquímico metabólico. Para el objetivo del estudio se analizaron los cambios

**Tabla 1.** Parámetros antropométricos, de presión arterial y analíticos basales y al final del estudio

	Inicial	Final	p
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	30 ± 6	30,1 ± 6	ns
Perímetro de cintura (cm)	109 ± 15	109 ± 14	ns
Presión arterial sistólica (mmHg)	145 ± 14	128 ± 14	< 0,001
Presión arterial diastólica (mmHg)	85 ± 11	79 ± 7	< 0,01
Presión de pulso (mmHg)	53,5 ± 14	48,0 ± 12	< 0,05
Frecuencia cardíaca (lat/min)	78,8 ± 10	76,7 ± 11	ns
Creatinina sérica (mg/dl)	1,44 ± 0,7	1,49 ± 0,7	ns
Filtrado glomerular (MDRD-4) (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	58 ± 18	56 ± 23	ns
Acido úrico (mg/dl)	6,3 ± 1,3	7 ± 1,9	< 0,05
Potasio sérico (mEq/l)	4,66 ± 0,5	4,76 ± 0,5	ns
Colesterol total (mg/dl)	212 ± 50	191 ± 45	< 0,05
Triglicéridos (mg/dl)	166,7 ± 75	167 ± 99	ns
HDL colesterol (mg/dl)	51,9 ± 33	51,1 ± 39	ns
LDL colesterol (mg/dl)	136 ± 39	123 ± 36	< 0,05
Glucosa sérica (mg/dl)	103 ± 35	101 ± 30	ns
Hematocrito (%)	41,8 ± 5	41,0 ± 5	ns
Hormona paratiroidea intacta (pg/ml)	47 ± 12	53 ± 15	ns
Sodio orina (mmol/24 h)	166 ± 71	153 ± 46	< 0,05
Urea orina (g/l)	14,5 ± 7	11,6 ± 5	ns
Proteinuria (g/24 h)	2,74 ± 1,6	0,9 ± 1,0	< 0,001

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; ns: no significativa.

de los parámetros clínicos y analíticos al final del seguimiento comparándolos con los valores basales.

### Pauta terapéutica

Todos los pacientes recibieron tratamiento multifactorial acorde con las recomendaciones de las guías K/DOQI 2006 con la finalidad de conseguir las dianas terapéuticas propuestas en ellas para el control de la proteinuria y la tensión arterial. Globalmente, los pacientes recibieron dieta hipocalórica, pobre en sal (4-6 g/día) y grasa saturada o colesterol, así como moderada restricción proteica (0,6-0,8 g/kg/peso/día). Treinta y ocho pacientes (71,7 %) fueron tratados con estatinas y 19 (35,8 %) recibieron tratamiento con antiagregantes. A todos se les administró olmesartán-medoxonilo a una dosis fija de 40 mg mañana y tarde (18-20 horas), con base en que este fármaco ha demostrado un perfil de eficacia antihipertensiva durante 24 horas superior cuando se ha comparado con otros del mismo grupo terapéutico, aportando mayor intensidad de bloqueo de la angiotensina II<sup>25,26</sup>.

Para el control óptimo de la PA, todos los pacientes recibieron tratamiento antihipertensivo adicional y se trató de alcanzar valores inferiores a 130/80 mmHg. El promedio de fármacos antihipertensivos fue de  $2,4 \pm 1,6$  por paciente, con predominio del uso combinado de diuréticos de asa (98,2 %) y sin considerar antialdosterónicos. Los calcioantagonistas fueron el segundo grupo terapéutico más utilizado (32 %), seguidos de alfabloqueantes (30,2 %). Con menor frecuencia se emplearon betabloqueantes (13,2 %) y alfabetabloqueantes (9,4 %). Ninguno de los pacientes abandonó el estudio durante el período de seguimiento debido a la presencia de efectos secundarios clínicos o bioquímicos relevantes relacionados con el tratamiento.

### Análisis estadístico de los datos

Los resultados obtenidos en los distintos grupos de muestras se han expresado como la media  $\pm$  desviación estándar o mediana y rango intercuartil. Las diferencias entre las variables cualitativas se realizaron por el test de  $\chi^2$  o test de Fisher, según procediera. Las diferencias entre los parámetros cuantitativos iniciales y finales fueron analizadas mediante la t-Student para datos emparejados o test de Wilcoxon si no se cumplía una distribución normal. Asimismo, se realizó un análisis de covarianza (ANCOVA), mediante el modelo lineal general, para conocer las variables basales y finales de confusión que pudieran influir en la proteinuria inicial o final, utilizando como factores fijos los genotipos de los polimorfismos estudiados. Se utilizó la correlación r de Pearson para conocer la relación entre dos variables cuantitativas o la correlación de Spearman para analizar la relación entre una variable cuantitativa y una ordinal. Se aceptó como *significativa* un valor de  $p < 0,05$ . Se utilizó el programa estadístico SPSS 10 para Windows.

## RESULTADOS

A lo largo del estudio no se observaron diferencias significativas en los valores medios de índice de masa corporal (IMC), perímetro de cintura y frecuencia cardíaca (tabla 1). Sin embargo, la PA sistólica, la PA diastólica y la presión de pulso descendieron significativamente al final del seguimiento.

La proteinuria experimentó un descenso promedio de  $1,64 \pm 1,7$  g/24 horas, equivalente asimismo a un decremento porcentual del 67,1 %. Aunque no observamos modificaciones significativas entre los valores promedio iniciales y finales de creatinina sérica, filtrado glomerular estimado según MDRD-4 (Modification of Diet in Renal Disease), potasio sérico; y únicamente las cifras de ácido úrico se incrementaron significativamente al final del estudio.

En la tabla 2 se describe la distribución de frecuencias de los genotipos del SRA de nuestros casos. Los descensos porcentuales de la proteinuria según los distintos genotipos del SRA están recogidos en la figura 1. La contribución independiente de los distintos polimorfismos a la respuesta antiproteinúrica fue la siguiente: 1) Polimorfismo

**Tabla 2.** Casos y distribución de frecuencias (%) en los diferentes genotipos del sistema renina-angiotensina en pacientes con nefropatía proteinúrica no diabética

Genotipo	NPND (n = 53)
ECA	
DD	35 (66,0)
ID	12 (22,6)
II	6 (11,3)
Alelo D	41 (77,3)
Alelo I	12 (22,6)
AGT	
MM	18 (34,0)
MT	21 (39,6)
TT	14 (26,4)
Alelo M	29 (53,7)
Alelo T	25 (47,2)
rAT <sub>1</sub>	
AA	10 (18,9)
AC	36 (67,9)
CC	7 (13,2)
Alelo A	28 (52,8)
Alelo C	25 (47,2)

AGT: gen del angiotensinógeno; ECA: gen de la enzima de conversión de la angiotensina; NPND: nefropatía proteinúrica no diabética; rAT<sub>1</sub>: gen del receptor tipo I de la angiotensina.

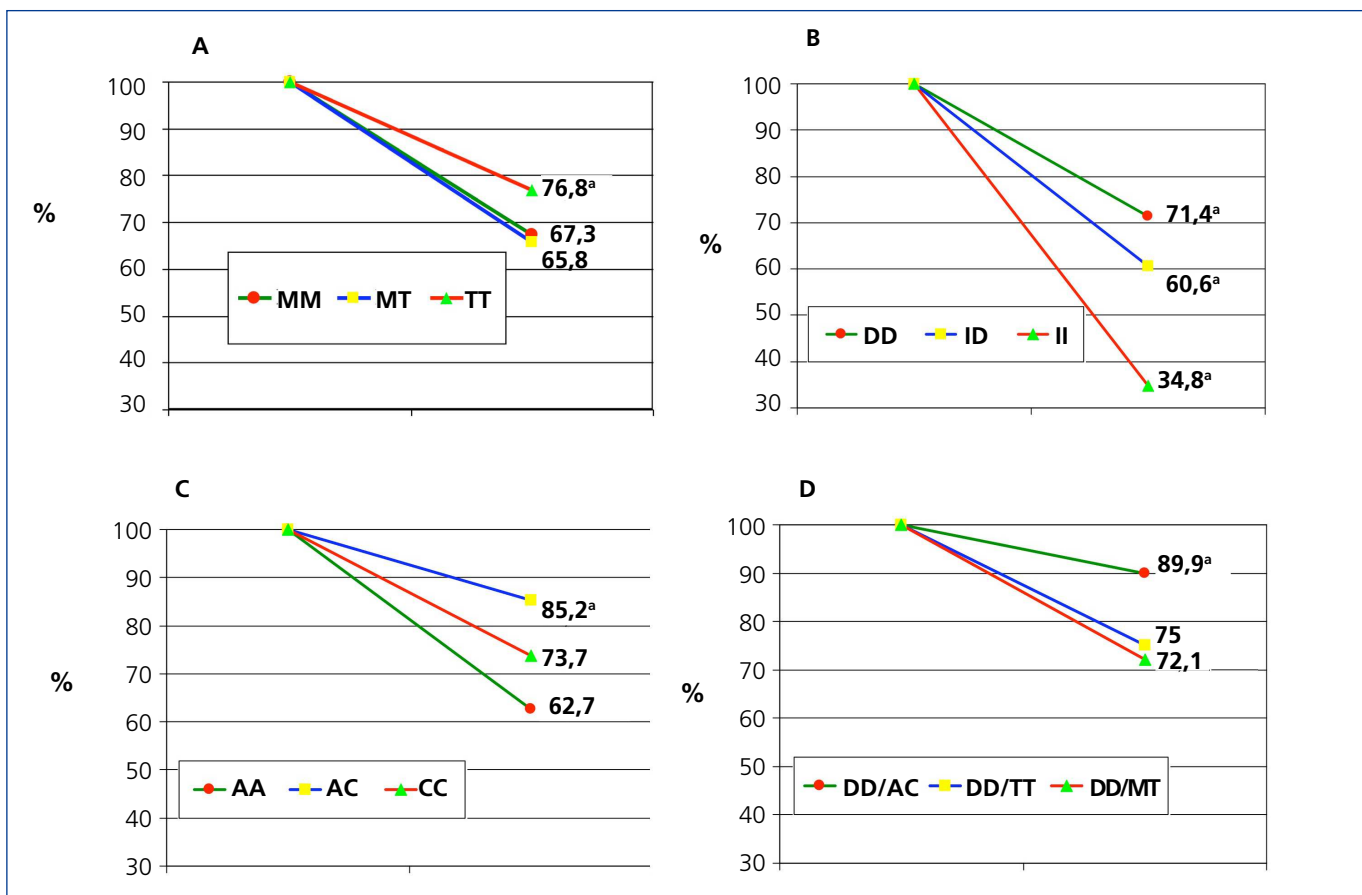
del angiotensinógeno: los pacientes con el genotipo TT redujeron la proteinuria en un 76 % frente a los genotipos MM (67,3 %) y MT (65,8 %), con diferencias significativas ( $p < 0,005$ ). 2) Polimorfismo de la ECA: los pacientes con el genotipo DD redujeron la proteinuria en mayor medida (71,4 %) frente al genotipo ID (60,6 %) y al genotipo II (34,8 %), en ambos casos con  $p < 0,05$ . 3) Respecto a los polimorfismos del  $rAT_1$ , el descenso de la proteinuria fue del 85,2 % en aquellos con genotipo AC, frente al 73,7 % en pacientes con genotipo CC y al 62,7 % en el genotipo AA, siendo las diferencias significativas ( $p < 0,001$ ). En todos los casos no hubo diferencias significativas en los cambios finales de IMC y PA acorde a los polimorfismos estudiados.

Finalmente, el análisis de las asociaciones de los distintos genotipos (figura 1 D) mostró que las tres asociaciones con mayor efecto sinérgico antiproteinúrico fueron aquellas con genotipos combinados DD/AC (89,9 %) ( $p < 0,05$  %) respecto a DD/TT (75,0 %) y DD/MT (72,1 %).

No se observó ninguna correlación entre los niveles de proteinuria basal o final con distintos parámetros clínicos que pudieran influir en el curso de la proteinuria como la edad, el sexo, el consumo tabáquico, el IMC, los niveles de PA sistólica y diastólica, así como el tiempo de evolución de la nefropatía. En el análisis de covarianza, los niveles de proteinuria se relacionaron con los polimorfismos estudiados del SRA, ajustando para otros factores confundentes como la PA, la función renal y el IMC.

## DISCUSIÓN

El hallazgo más relevante de nuestro estudio fue que el empleo de dosis altas de olmesartán disminuye significativamente la proteinuria en pacientes con nefropatías no diabéticas y este efecto pudiera estar modulado por los polimorfismos de los genes del SRA, independientemente del control tensional y de otros factores confundentes. En efecto, aunque la PA descendió de manera significativa en todos los enfermos acorde a



**Figura 1.** Descenso de la proteinuria según los genotipos del sistema renina-angiotensina.

A: Genotipos AGT. B: Genotipos ECA. C: Genotipos  $rAT_1$ . D: Asociaciones genotípicas con mayor efecto antiproteinúrico.

<sup>a</sup>  $p < 0,05$ .



estudios previos<sup>27-29</sup>, los niveles de proteinuria no se asociaron con cambios tensionales, como se observó en el análisis de covarianza. Asimismo, otros factores de confusión, como el IMC o la función renal, no tuvieron un impacto significativo en los niveles de la proteinuria.

Uno de los objetivos del estudio era conseguir, dentro de un enfoque terapéutico multifactorial, como recomiendan las guías K/DOQI<sup>30</sup> y Europeas<sup>24</sup>, optimizar el bloqueo del SRA en nuestros pacientes con la finalidad de reducir la proteinuria en mayor medida que con dosis estándar de ARAII, y en línea con resultados de otros autores<sup>31</sup>. Por ello, instauramos tratamiento con dosis altas de olmesartán (40 mg dos veces al día), consiguiendo, con independencia del grado de control de la PA, una excelente respuesta antiproteinúrica (descenso del 67,1 % sobre la proteinuria basal). No descartamos que el descenso de la natriuresis en 24 horas ( $p < 0,05$ ), atribuible a menor ingesta sódica, pudiera haber incrementado el bloqueo del SRA en nuestros pacientes, al modular la respuesta a los bloqueantes del SRA<sup>32</sup> y con ello potenciar la respuesta antiproteinúrica.

Al contrario de los incrementos de la kaliemia observados al tratar pacientes con ERC con dosis altas de inhibidores de la ECA (IECA) o la combinación ARAII/IECA<sup>33</sup>, el uso de ARAII en dosis elevadas no produjo modificaciones significativas de los niveles de potasio, a pesar de presentar la mayoría de los pacientes una ERC estadio 3. Aunque el uso mayoritario de diuréticos de asa en nuestros pacientes podría contribuir a mantener estables los niveles de potasio, otras razones no bien conocidas pudieran explicar por qué los ARAII incrementan en menor medida que los IECA la kaliemia. Por otro lado, como han demostrado diferentes estudios de la literatura médica<sup>34</sup>, no podemos descartar que la mejoría significativa operada en el perfil lipídico y atribuida al amplio uso de estatinas (71,7 % de los pacientes) también pudiera haber contribuido al descenso de la proteinuria.

En relación con los genotipos del rAT<sub>1</sub>, observamos una frecuencia del 18,9 %, significativamente menor ( $p < 0,001$ ), del genotipo AA, y una frecuencia del 67,9 %, estadísticamente mayor ( $p < 0,001$ ), del genotipo AC. La baja frecuencia de sujetos con genotipo AA, así como la alta del genotipo AC, es debida a que nuestra muestra es relativamente pequeña, ya que en un estudio previo con 745 enfermos con ERC<sup>22</sup> se apreció una frecuencia del 46,5 % para el genotipo AA y del 43,2 % para el genotipo AC. Porcentajes similares se dan en el estudio de Fabris<sup>35</sup> sobre pacientes con insuficiencia renal.

Cuando analizamos la respuesta antiproteinúrica a ARAII en nuestra muestra según los distintos genotipos, observamos que los genotipos del angiotensinógeno parecen participar por igual en la respuesta antiproteinúrica a ARAII; si bien, en aquellos con el genotipo TT, con mayor activación del sistema, el descenso porcentual de la proteinuria es algo mayor que en los pacientes con genotipos MM y MT ( $p < 0,05$ ).

Nuestros resultados están en consonancia con otros estudios que han demostrado un beneficio farmacológico al bloqueo del SRA en pacientes con el genotipo DD<sup>36</sup>. La respuesta antiproteinúrica en los pacientes DD fue significativamente mayor ( $p < 0,05$ ) que en aquellos con genotipo ID y sobre todo II de la ECA. Por tanto, nuestros resultados pudieran relacionarse con una mayor actividad de la ECA plasmática y/o con un incremento de excreción urinaria de albúmina en estos pacientes<sup>37</sup>. En otras palabras, un mayor beneficio en la respuesta antiproteinúrica sería esperable en aquellos enfermos con mayores niveles de ECA. En esta línea, el estudio de Syrjänen et al.<sup>38</sup> muestra que los individuos con genotipo DD de la ECA presentan mayor respuesta antiproteinúrica en pacientes con nefropatía IgA. Asimismo, este hecho se ha constatado en pacientes con nefropatía diabética, donde la respuesta al tratamiento con IECA de los diabéticos con genotipo DD de la ECA fue mayor<sup>39,40</sup>.

En el análisis de la respuesta a los genotipos rAT<sub>1</sub>, observamos que aquellos sujetos con alelo C presentan una significativa mayor respuesta antiproteinúrica al bloqueo farmacológico intenso del rAT<sub>1</sub>.

En el análisis de las asociaciones genotípicas con mayor efecto antiproteinúrico, podemos observar que son los sujetos DD/AC los que de forma más acentuada tienen mayor respuesta antiproteinúrica (89,9 %), lo cual interpretamos como una consecuencia de una mayor activación del SRA, dada la mayor actividad enzimática de los genotipos DD que generan mayor cantidad de Angiotensina II y esta un activador positivo de sus propios receptores<sup>41</sup>, teniendo en cuenta que el alelo C presenta un aumento de la transcripción y, por tanto, de la densidad de receptores AT<sub>1</sub>.

En el trabajo de Contreras<sup>12</sup>, observamos que los pacientes con poliquistosis y los alelos D, C y T fueron los que presentaron mayor incremento en la proteinuria y progresión de la ERC. En esa misma línea, los resultados de nuestro estudio nos indican que, por otro lado, son también los pacientes con alelos D, C y T los que mejor responden al bloqueo farmacológico del SRA con un bloqueante del receptor AT<sub>1</sub> de angiotensina II.

Fabris et al.<sup>35</sup> evaluaron la posible relación entre polimorfismos genéticos del SRA y el desarrollo de IRC en pacientes con HTA esencial y disfunción renal frente a aquellos sin IRC. El estudio mostró una mayor asociación con los alelos T de AGT y D de ECA, así como una posible interacción positiva entre HTA esencial y desarrollo de IRC en las asociaciones AGT-TT/rAT<sub>1</sub>-AC y ECA-DD/rAT<sub>1</sub>-CC. Los datos de este estudio concuerdan en gran medida con los nuestros, ya que son los pacientes con alelos D y T los que, en este caso, progresan en mayor medida a IRC.

La principal limitación de nuestro estudio fue el tamaño muestral, por lo que sería conveniente considerar una cohorte

te mayor de pacientes o llevar a cabo un ensayo clínico en pacientes con ERC y proteinuria no diabética para dilucidar posibles diferencias o interacciones entre los distintos genotipos del SRA.

En conclusión, olmesartán a dosis altas disminuye la proteinuria en pacientes con nefropatías proteinúricas no diabéticas y este efecto parece estar mediado por los genotipos desfavorables de los polimorfismos del SRA, independientemente del control tensional y otros factores de confusión. Esto pudiera contribuir a individualizar el tratamiento antiproteinúrico en función de los genotipos del SRA en estos pacientes.

### Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado en parte por el Ministerio de Ciencia e Innovación (Instituto de Salud Carlos III, FIS PI10/01020), REDINREN RD12/0021/0015 y por la Consejería de Salud y Bienestar Social del Gobierno de Andalucía (PI-0590/2012).

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Simal F, Martín JC, Bellido J, Arzúa D, Mena FJ, González I, et al. Prevalencia de la enfermedad renal crónica leve y moderada en población general. *Nefrología* 2004;24:329-37.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
- Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659-63.
- Brosius FC III, Hostetter TH, Kelepouris E, Mitsnefes MM, Moe SM, Moore MA, et al. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation. *Circulation* 2006;114:1083-7.
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
- Aranda P, Segura J, Ruilope RL, Aranda FJ, Frutos MA, López V, et al. Long-term renoprotective effects of standard versus high doses of telmisartan in hypertensive nondiabetic nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2005;46:1074-9.
- Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen Br, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005;68:1190-8.
- Rodríguez-Pérez JC, Rodríguez F, Torres MJ, Hernández O. Genes y enfermedad renal. Generalidades. Genes candidatos. *Nefrología* 2002;22 Suppl 1:80-8.
- Martínez Veá A. Polimorfismos del sistema renina-angiotensina e insuficiencia renal. *Nefrología* 2002;22 Suppl 1:89-92.
- Baboolal K, Ravine D, Daniels J, Williams N, Holmans P, Coles GA, et al. Association of the angiotensin I converting enzyme gene deletion polymorphism with early onset of ESRF in PKD1 adult polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1997;52:607-13.
- Pérez-Oller L, Torra R, Badenas C, Milà M, Darnell A. Influence of the ACE gene polymorphism in the progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1999;34:273-8.
- Conteras Ríos JJ. Influencia de los genotipos de la enzima de conversión de la angiotensina en la progresión del daño renal en la poliquistosis renal del adulto (tesis doctoral. Director Pedro Aranda); Facultad de Medicina, Málaga, 2001.
- Broekroelofs J, Stegeman CA, Navis G, Tegzess AM, De Zeeuw D, De Jong PE. Risk factors for long-term renal survival after renal transplantation: A role for angiotensin-converting enzyme (insertion/deletion) polymorphism? *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2075-81.
- Miller JA, Scholey JW. The impact of renin-angiotensin system polymorphisms on physiological and pathophysiological processes in humans. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:101-6.
- Yoshida H, Mitarai T, Kawamura T, Kitajima T, Miyazaki Y, Nagasawa R, et al. Role of the deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of Ig A nephropathy. *J Clin Invest* 1995;96:2162-9.
- Gumprecht J, Zychma MJ, Grzeszczak W, Zukowska-Szczechowska E. End-Stage Renal Disease Study Group. Angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion and angiotensinogen M235T polymorphisms: risk of chronic renal failure. *Kidney Int* 2000;58:513-9.
- Miller JA, Anacta LA, Cattran DC. Impact of gender on the renal response to angiotensin II. *Kidney Int* 1999;55:278-85.
- Henskens LH, Spiering W, Stoffers HE, Soomers FL, Vlietinck RF, de Leeuw PW, et al. Effects of ACE I/D and AT1R A1166C polymorphisms on blood pressure in a healthy normotensive primary care population: first results of the Hippocrates study. *J Hypertens* 2003;21:81-6.
- Miller JA, Thai K, Scholey JW. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism predicts response to losartan and angiotensin II. *Kidney Int* 1999;56:2173-80.
- Bantis C, Ivens K, Kreuzer W, Koch M, Klein-Vehne N, Grabensee B, et al. Influence of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system on IgA nephropathy. *Am J Nephrol* 2004;24:258-67.
- Ye S, Dhillion S, Seear R, Dunleavey L, Day LB, Bannister W, et al. Epistatic interaction between variations in the angiotensin I converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor genes in relation to extent of coronary atherosclerosis. *Heart* 2003;89:1195-9.
- Buraczynska M, Ksiazek P, Drop A, Zaluska W, Spasiewicz D, Ksi-

- azek A. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:979-83.
23. Alcazar R, Orte L, Lobos JM, González Parra E, Gorriz JL, Navarro JF, et al. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la Enfermedad Renal Crónica. *Nefrología* 2008;28:273-82.
  24. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
  25. Fabia MJ, Abdilla N, Oltra R, Fernandez C, Redon J. Antihypertensive activity of angiotensin II AT1 receptor antagonists: a systematic review of studies with 24 h ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2007;25:1327-36.
  26. Redon J, Fabia MJ. Efficacy in angiotensin receptor blockade: a comparative review of data with olmesartan. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2009;10:147-56.
  27. De la Sierra A, Gorostidi M, Marina R, Redón J, Banegas JR, Armario P, et al. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España. Documento de consenso. *Med Clin (Barc)* 2008;131:104-16.
  28. Lebovitz HE, Wiegmann TB, Cnaan A, Shahinfar S, Sica DA, Broadstone V, et al. Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: role of baseline albuminuria. *Kidney Int Suppl* 1994;45:S150-5.
  29. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123:754-62.
  30. National Kidney Foundation. Chronic Kidney Disease: A Guide to Select NKF KDOQI Guidelines and Recommendations 2006. National Kidney Foundation & Nephrology Pharmacy Associates, Inc.; 2006.
  31. Weinberg AJ, Zappe DH, Ramaduru R, Weinberg MS. Long-term safety of high dose angiotensin receptor blocker therapy in hypertensive patients with chronic kidney disease. *J Hypertens Suppl* 2006;24(1):S95-9.
  32. Koomans HA, Roos JC, Boer P, Geyskes GG, Mees EJ. Salt sensitivity of blood pressure in chronic renal failure. Evidence for renal control of body fluid distribution in man. *Hypertension* 1982;4:190-7.
  33. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Poque J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372(9638):547-53.
  34. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. The effect of lipid reduction on renal disease progression: A meta-analysis. *Kidney Int* 2001;59:260-9.
  35. Fabris B, Bortoletto M, Candido R, Barbone F, Cattin MR, Calci M, et al. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and renal insufficiency in essential hypertension. *J Hypertens* 2005;23:309-16.
  36. Scharplatz M, Puhan ML, Steurer J, Perna A, Bachmann LM. Does the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion polymorphism modify the response to ACE inhibitor therapy? – A systematic review. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005;6:16.
  37. Lovati E, Richard A, Frey BM, Frey FL, Ferrari P. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001;60:46-54.
  38. Syrjänen J, Huang XH, Mustonen J, Koivula T, Lehtimäki T, Pasternack A. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and prognosis of IgA nephropathy. *Nephron* 2000;86:115-21.
  39. Ahluwalia TS, Ahuja M, Rai TS, Kohli HS, Bhansali A, Sud K, et al. ACE variants interact with the RAS pathway to confer risk and protection against type 2 diabetic nephropathy. *DNA Cell Biol* 2009;28:141-50.
  40. Ruggenenti P, Bettinaglio P, Pinares T, Remuzzi G. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism and renoprotection in diabetic and nondiabetic nephropathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1511-25.
  41. Kitamura E, Kikkawa R, Fujiwara Y, Imai T, Shigeta Y. Effects of angiotensin II infusion on glomerular angiotensin II receptor in rats. *Biochim Biophys Acta* 1986;885:309-16.