



ORIGINALES

Efecto antiproteinúrico del bloqueo del sistema renina-angiotensina (SRA) en pacientes con presión arterial sistólica inferior o igual a 115 mmHg

E. Gutiérrez, E. González, E. Morales, J. C. Herrero, M. J. Manzanera, J. A. García, B. Domínguez-Gil, E. Hernández y M. Praga

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

RESUMEN

El efecto renoprotector ofrecido por los fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina (SRA), tanto los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) como los bloqueantes del receptor de angiotensina (ARA), es bien conocido en nefropatías proteinúricas. Numerosos estudios han demostrado sus propiedades antihipertensivas y antiproteinúricas pero son escasos en los que se incluyen normotensos, sin que haya estudios específicamente diseñados para normotensos con proteinuria.

Hemos estudiado la evolución a corto y largo plazo de 19 pacientes con nefropatías proteinúricas y presión arterial sistólica (PAS) \leq 115 mmHg, tras tratamiento con IECA/ARA.

Resultados: Basalmente la PAS era de $110,2 \pm 2,6$ mmHg (105-115) y la presión arterial diastólica (PAD) de $68,6 \pm 4,3$ (60-75). Las bajas dosis iniciales de estos fármacos fueron bien toleradas. Tras 6 meses de tratamiento, la proteinuria se había reducido en un 46%, de $2,1 \pm 1,8$ g/día a $1,1 \pm 0,8$ g/día sin objetivarse cambios significativos en la presión arterial o en la función renal. Después de un seguimiento de 48 ± 27 meses la proteinuria había disminuido un 68%, a $0,7 \pm 0,6$ g/día. La función renal se mantenía estable en todos los pacientes y la presión arterial no había sufrido modificaciones.

Conclusiones: El bloqueo del SRA por los IECA/ARA origina un potente efecto antiproteinúrico y renoprotector en pacientes con nefropatías proteinúricas y cifras normales/bajas de presión arterial, con excelente tolerancia clínica.

Palabras clave: **Proteinuria. Presión arterial. Sistema renina-angiotensina. Insuficiencia renal crónica.**

Recibido: 2-I-2004.

En versión definitiva: 18-V-2004.

Aceptado: 18-V-2004.

Correspondencia: Dr. Eduardo Gutiérrez Martínez

Servicio de Nefrología

Hospital 12 de Octubre

Avda. Andalucía, km. 5,400

28041 Madrid

E-mail: eduardogm90@hotmail.com

ANTIPROTEINURIC EFFECT OF RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM BLOCKADE IN PATIENTS WITH NORMAL/LOWER THAN 115 mmHg SYSTOLIC BLOOD PRESSURE

SUMMARY

The renoprotective effect of renin-angiotensin system (RAAS) blockade by ACE inhibitors (ACEI) or AT1 receptor antagonists (ARA) in chronic proteinuric nephropathies is well known. Most studies have related this beneficial effect with the antihypertensive and antiproteinuric properties of these drugs, but this aspect has not been extensively analyzed in patients with normal/low values of blood pressure.

We studied nineteen patients with different chronic proteinuric nephropathies that started ACEI or ARA because of proteinuria and despite systolic blood pressure (SBP) \leq 115 mmHg. Short and long term tolerance to treatment as well as evolution of renal function parameters were recorded.

Results: At baseline, SBP was $110,2 \pm 2,6$ mmHg (105-115) and diastolic blood pressure (DBP) $68,6 \pm 4,3$ (60-75). Initial low doses of ACEI or ARA were well tolerated. After 6 months of treatment, proteinuria decreased by 46% of baseline, from $2,1 \pm 1,8$ g/day to $1,1 \pm 0,8$ g/day, without significant changes in BP or renal function. After a 48 ± 27 months follow up, proteinuria decreased to $0,7 \pm 0,6$ g/day (68% of basal values). Renal function and BP did not show significant changes during follow up.

Conclusions: RAAS blockade by ACEI/ARA induces a significant antiproteinuric and renoprotective effect in proteinuric patients with normal/low levels of BP. Initial doses of ACEI/ARA were well tolerated.

Key words: **Proteinuria. Blood pressure. Renin-angiotensin system. Chronic renal insufficiency.**

INTRODUCCIÓN

El efecto renoprotector ofrecido por los fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina (SRA), tanto los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) como los bloqueantes del receptor de angiotensina (ARA), es bien conocido tanto en nefropatías diabéticas como no diabéticas.

La renoprotección se ha vinculado al efecto antiproteinúrico inducido por estos fármacos. Este efecto que puede estar en relación con la disminución de la presión arterial y con la actividad que ejercen sobre la membrana basal, es evidente en los primeros meses del tratamiento. Las cifras de proteinuria están íntimamente relacionadas con la progresión de la insuficiencia renal; de ahí que podamos postular que cualquier intervención terapéutica que reduzca la proteinuria puede ejercer un efecto favorable sobre la función renal¹⁻³.

Son numerosos los estudios que han demostrado que la renoprotección y el efecto antiproteinúrico de IECA/ARA es en gran medida independiente de su

efecto antihipertensivo⁴⁻⁶. No obstante, aunque existen estudios en los que se incluyen y analizan pacientes normotensos, no los hay específicamente diseñados para enfermos con proteinuria y presión arterial normal o en los límites bajos de la normalidad.

El objetivo de este estudio ha sido estudiar la evolución a corto y largo plazo de nuestra población con nefropatías proteinúricas y presión arterial sistólica inferior o igual a 115 mmHg, tras la introducción de IECA/ARA con el fin de reducir la proteinuria.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se diseñó un protocolo para el seguimiento prospectivo y controlado de aquellos pacientes con nefropatías proteinúricas y PA igual o inferior a 115 mmHg que fueran a iniciar tratamiento con un IECA o un ARA para intentar reducir la cuantía de la proteinuria. Se incluyeron 19 pacientes (10 hombres y 9

mujeres, con una edad media de $42,4 \pm 17$ años (15-72). La enfermedad renal subyacente responsable de la proteinuria se confirmó en todos los casos mediante la realización de una biopsia renal bajo control ecográfico. Se obtuvieron los siguientes resultados: 5 glomerulonefritis mesangiales IgA, 4 glomerulonefritis membranosas, 4 nefropatías por hiperfiltración, 2 nefropatías diabéticas, 2 vasculitis inactivas, 1 glomerulonefritis fibrilar y 1 nefropatía intersticial crónica. A los pacientes se les realizó un examen físico completo con medición de la presión arterial basalmente (primera visita) coincidiendo con el inicio de IECA/ARA, al mes y posteriormente cada tres meses hasta el final del seguimiento. En cada visita se realizaron controles séricos de: creatinina, sodio, potasio, hemograma, proteínas totales, albúmina, glucosa, colesterol y triglicéridos. También se realizó determinación de la excreción urinaria de: creatinina, sodio, potasio, proteinuria de 24 horas y cálculo del aclaramiento de creatinina. Estos parámetros fueron determinados en cada visita. Los controles bioquímicos se realizaron con las técnicas de laboratorio habituales.

Para la medición de la presión arterial se usó un esfigmomanómetro convencional de mercurio, realizándose las determinaciones tras cinco minutos de reposo en sedestación. La presión arterial diastólica se midió en la 5.^a fase de Korotkoff. La presión arterial media fue calculada como la suma de la PAD más un tercio de la presión de pulso.

Se inició tratamiento con enalapril 5 mg, captopril 50 mg o losartán 50 mg en los pacientes con PAS ≥ 110 mmHg y en aquellos con PAS ≤ 110 mmHg se comenzó con dosis inferiores: enalapril 2,5 mg, captopril 25 mg o losartán 25 mg. La dosis de IECA/ARA se fue incrementando hasta alcanzar la máxima dosis tolerada sin desarrollar PAS < 95 mmHg, hipotensión ortostática o hiperpotasemia; con el fin de lograr el mayor efecto anti-proteinúrico. De acuerdo a las características farmacodinámicas de estos fármacos, se decidió administrar el enalapril en dosis única mientras que el captopril y el losartán se pautaron en dos dosis.

Los resultados se expresan como la media aritmética \pm desviación típica. Para el análisis de la significación estadística de variables cuantitativas se ha empleado el análisis de la varianza (ANOVA) para datos repetidos. Se ha considerado estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Un total de 19 pacientes con nefropatías proteinúricas diagnosticadas histológicamente recibieron tratamiento con IECA/ARA para reducir/negativizar la

proteinuria a pesar de presentar cifras iniciales de PAS ≤ 115 mmHg.

En la tabla I se muestran las características basales (demográficas y de laboratorio) de los pacientes estudiados. La edad se distribuía mayoritariamente entre los 40 y 50 años con igualdad entre ambos sexos. La proteinuria basal fue de $2,1 \pm 1,8$ g/día. Cuatro pacientes (21%) presentaron proteinuria en rango nefrótico ($> 3,5$ g/día) y en dos de ellos (10,5%) se objetivó síndrome nefrótico bioquímico y clínico (hipoproteinemia, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia y edemas) que se correspondían con 2 glomerulonefritis membranosas, 1 vasculitis y una glomerulonefritis fibrilar. Al mes de haber iniciado el tratamiento la proteinuria descendió un 32% (pNS vs basal). Al sexto mes del tratamiento la proteinuria se redujo en un 46% ($p < 0,01$ vs basal) alcanzando al final del estudio una reducción del 68% ($p < 0,001$ vs basal) (fig. 1). Al finalizar el seguimiento ningún paciente tenía síndrome nefrótico ni proteinuria en rango nefrótico.

Cuando analizamos la evolución de la proteinuria en los diferentes grupos etiológicos encontramos

Tabla I. Características clínicas basales

Sexo (varón/mujer)	10 (52,6%)/9 (47,4%)
Edad (años)	$42,4 \pm 17$ (15-72)
Creatinina sérica (mg/dl)	$1,2 \pm 0,5$ (0,5-2,4)
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	$92,2 \pm 38,7$ (40-150)
Proteinuria (g/día)	$2,1 \pm 1,8$ (0,35-7,6)
Presión arterial sistólica (mmHg)	$110,2 \pm 2,6$ (105-115)
Presión arterial diastólica (mmHg)	$68,6 \pm 4,3$ (60-75)
Presión arterial media (mmHg)	$82,8 \pm 3,2$ (76,6-88,3)
Tiempo de seguimiento (meses)	48 ± 27 (12-108)

Nota: Valores expresados como media \pm desviación estándar.

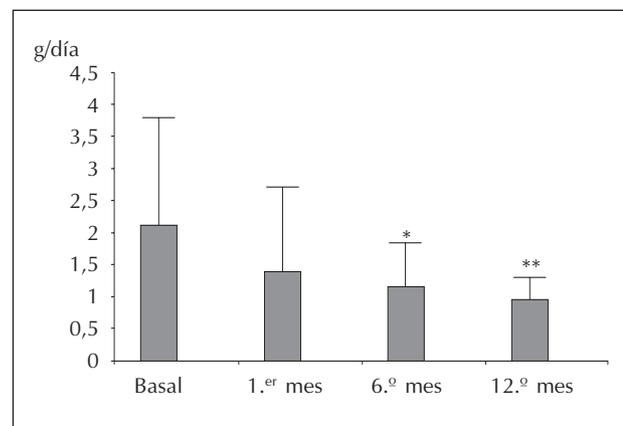


Fig. 1.—Evolución de la proteinuria durante los primeros 12 meses del seguimiento. * $p < 0,01$ vs basal; ** $p < 0,001$ vs basal.

EFFECTO ANTIPROTEINÚRICO DEL BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (SRA)

un descenso en todos, si bien las comparaciones estadísticas no son valorables dado el reducido número de casos en cada grupo. El descenso porcentual de la proteinuria respecto a la basal fue importante en todos los grupos: glomerulonefritis membranosa: 50%, nefropatía diabética: 55%, nefropatía por hiperfiltración: 61 %, vasculitis inactiva: 62% y glomerulonefritis mesangial: 77%. Seis pacientes negativizaron la proteinuria (50% glomerulonefritis IgA) mientras que sólo dos pacientes no redujeron su proteinuria por debajo de un 50%: 1 glomerulonefritis membranosa en un 31% y una de las vasculitis en un 32%.

La creatinina al comienzo del estudio fue de $1,2 \pm 0,5$ mg/dl con un aclaramiento de $92,2 \pm 38,7$ ml/min. Cuatro pacientes (21%) tenían una creatinina superior a 1,5 mg/dl al inicio del estudio: 1,6; 1,7; 2,2 y 2,4 mg/dl que se correspondían con una nefropatía por hiperfiltración en las dos primeros casos y con una glomerulonefritis mesangial y una nefropatía intersticial crónica respectivamente en los dos siguientes. Al final del estudio la creatinina era de $1,2 \pm 0,6$ mg/dl con un aclaramiento de $100,7 \pm 47,4$ ml/min (pNS vs basal) (fig. 2). Los 4 pacientes con creatinina inicial superior a 1,5 mg/dl no sufrieron variaciones relevantes en sus valores (1,6; 1,8; 2,2; 2,4).

En la figura 3 se observa la ausencia de cambios significativos en la PAS, PAD y PAM durante todo el período de estudio.

Las dosis iniciales de IECA fueron: 5 mg diarios de enalapril en 9 pacientes, 2,5 mg en 4 pacientes; 25 mg diarios de captopril en 2 pacientes y 50 mg únicamente en uno. Las dosis de ARA fueron: 50 mg diarios de losartán en un paciente y 25 mg en dos pacientes. La dosis media de IECA/ARA durante el

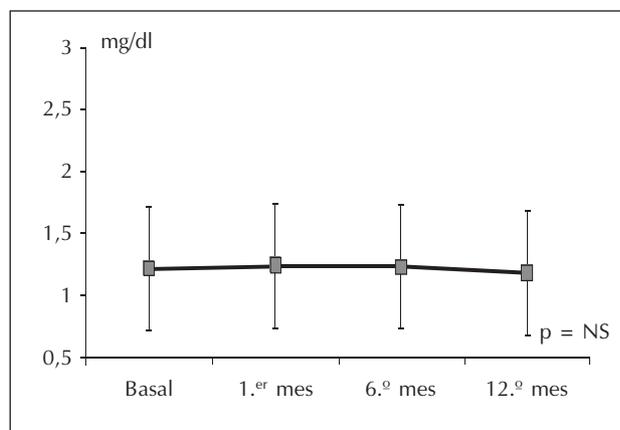


Fig. 2.—Evolución de las cifras de creatinina durante el primer año de seguimiento.

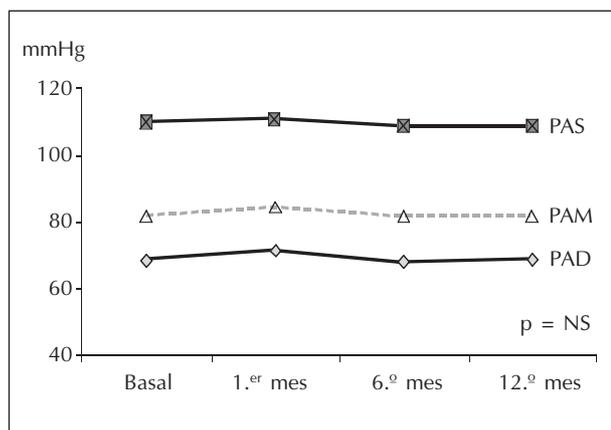


Fig. 3.—Evolución de la presión arterial durante los primeros 12 meses del estudio.

seguimiento fue de 7,5 mg/día de enalapril en 13 pacientes (68,4%), 50 mg/día de captopril en 3 pacientes (15,8%) y 50 mg/día de losartán en los tres pacientes restantes (15,8%).

DISCUSIÓN

La cuantía de la proteinuria es un elemento clave en el ritmo de progresión de las nefropatías crónicas; numerosos estudios prospectivos han demostrado que es un potente determinante del desarrollo de insuficiencia renal^{4,7,8}.

Aunque existen estudios en los que se incluyen pacientes normotensos con nefropatías proteinúricas, no hay estudios diseñados específicamente que analicen el uso de IECA/ARA en estos enfermos^{9,10}. Nuestro estudio, que incluye un grupo de pacientes con estas características, demuestra el claro efecto beneficioso de la utilización de estos fármacos sin que ello origine alteraciones en la función renal o en el control de la presión arterial. En nuestro trabajo se objetivó una reducción significativa de la proteinuria que ya se comenzó a apreciar en el primer mes de tratamiento. Así, al final del seguimiento, se demuestra una reducción de la proteinuria del 68% respecto a la basal. La estabilidad de la función renal corrobora el ya conocido efecto renoprotector de estos fármacos independiente del control de la presión arterial.

La proteinuria juega un papel fundamental en la progresión de la insuficiencia renal en nefropatías diabéticas y no diabéticas a través de múltiples mecanismos. El incremento de la síntesis de angiotensina II, endotelina y factores profibrogénicos (TGF- β) por las células mesangiales y tubulares

junto con el daño tubular directo ejercido por la proteinuria son elementos fundamentales en el desarrollo de insuficiencia renal. Por otro lado la activación de factores de transcripción (NF- κ B, RANTES, IL, TNF...) y los mediadores individuales de la inflamación como las metaloproteinasas desempeñan un papel esencial en los mecanismos implicados en la pérdida progresiva de función renal¹¹⁻¹⁴. Sin embargo, también hay que reseñar que existen trabajos que cuestionan que la proteinuria posea un efecto tan deletéreo sobre la progresión de las enfermedades glomerulares tal y como expone recientemente Rippe en una extensa revisión sobre el tema¹⁵.

Como se ha demostrado en estudios previos el efecto antiproteinúrico de IECA/ARA es constatable ya en las cuatro primeras semanas de tratamiento; hecho que también se objetiva en nuestro estudio. Este hecho se ve además acentuado porque en nuestros pacientes estos hallazgos no se correlacionan en ningún caso con un mejor control de la presión arterial. Consideramos, además, que el tiempo de seguimiento es adecuado para poder garantizar con firmeza las conclusiones extraídas.

Es reseñable la buena tolerancia de todos los pacientes al tratamiento. No se produjeron hipotensiones que obligaran a la retirada del tratamiento ni ningún episodio de hiperpotasemia. Probablemente el inicio con dosis bajas ajustadas a las cifras de PAS colaboró a la buena tolerancia, junto con la estrecha vigilancia de la presión arterial y la función renal durante las primeras semanas. La introducción de los IECA (enalapril, captopril) o ARA (losartán) fue muy cuidadosa, con dosis bajas iniciales sobre todo en los pacientes con PAS entre 105-110 mmHg. En general fueron necesarios incrementos paulatinos de la dosis para conseguir un mayor efecto antiproteinúrico. Teniendo en cuenta las características farmacocinéticas de estos fármacos, la dosificación de los mismos se realizó con la intención de mantener su efecto el mayor número de horas posibles. Así el captopril y el losartán se administraron en dos tomas mientras que el enalapril se tomó en dosis única. Existen escasos estudios diseñados para establecer las dosis óptimas de un IECA/ARA en relación a su potencial antiproteinúrico. Un reciente estudio de Laverman y cols. señala que una dosis de losartán de 100 mg/día fue superior en cuanto a su efecto antiproteinúrico a la dosis de 50 mg/día, pero el incremento de dosis a 150 mg/día no redujo más la proteinuria¹⁶. Nuestros datos evidencian que proteinuria e hipertensión tienen un efecto deletéreo independiente sobre la progresión de la insuficiencia renal, corroborando los obtenidos en estu-

dios previos: Kincaid Smith y cols. demuestran el efecto beneficioso de la combinación de 8 mg de candesartán en 60 pacientes con nefropatías proteinúricas tratadas con un IECA y cifras normalizadas de presión arterial¹⁷. Maschio y cols. realizan un estudio multicéntrico, randomizado, placebo-control en 39 pacientes con nefropatía mesangial en el que concluyen que el fosinopril puede reducir la proteinuria incluso en pacientes normotensos¹⁸.

La importancia de nuestro estudio radica en la ausencia de estudios previos en los que se trate una población con cifras de presión arterial sistólica igual o inferior a 115 mmHg; demostrándose de forma fehaciente que la reducción de la proteinuria es claramente independiente del control de la presión arterial.

Por otro lado también queremos destacar que a todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó una biopsia renal para establecer el diagnóstico definitivo de su nefropatía proteinúrica. En los diferentes grupos etiológicos se encontró un descenso porcentual de la proteinuria considerable, siendo muy destacable en los enfermos con nefropatía mesangial y nefropatía por hiperfiltración. Estos resultados ratifican los hallazgos que nuestro grupo había descrito con anterioridad^{4,19}. De nuestra población sólo dos pacientes presentaban nefropatía diabética pero la respuesta al tratamiento no fue muy diferente al de las otras nefropatías. Recientes estudios han demostrado que el tratamiento con bloqueantes del receptor de angiotensina en pacientes con diabetes mellitus tipo II y nefropatía reduce la proteinuria, el deterioro del filtrado glomerular y el desarrollo de insuficiencia renal terminal²⁰⁻²². También es destacable que la reducción porcentual de la proteinuria en los pacientes con glomerulonefritis membranosa alcanzara aproximadamente un 50%. Por otro lado consideramos que la reducción de la proteinuria en los cuatro pacientes con creatinina superior a 1,5 mg/dl al inicio del estudio fue el motivo de que la velocidad de progresión de la insuficiencia renal se viera claramente enlentecida. En estos enfermos la tasa media de reducción de la proteinuria fue de un 72,5%.

Nuestros hallazgos apoyarían los trabajos previos que han relacionado el desarrollo de proteinuria con una deficiencia en la expresión renal de nefrina; proteína que forma o constituye parte del citoesqueleto de los poros existentes entre los podocitos. También estarían de acuerdo con los datos obtenidos por el grupo de Remuzzi en los que se sugiere que el enalapril puede ejercer un efecto beneficioso directo sobre las propiedades intrínsecas de la permeabilidad de la membrana basal²³.

En diferentes modelos de progresión del daño renal, como la nefritis de Heymann (modelo experimental de glomerulonefritis membranosa), se ha demostrado cómo la administración de IECA/ARA atenúa la deficiencia de la expresión renal de nefrina, hecho que se asocia con una reducción de la proteinuria. Al mismo tiempo la expresión glomerular del gen de la nefrina disminuye a lo largo del tiempo de forma paralela al desarrollo de proteinuria y daño renal. Así mutaciones en el gen de la nefrina se han relacionado con el desarrollo del síndrome nefrótico congénito finlandés. Por lo cual creemos que los IECA/ARA son capaces de reducir la proteinuria a través de diferentes mecanismos además de los estrictamente hemodinámicos y que la intervención sobre diferentes proteínas de la barrera glomerular (nefrina, podocina...) puede modificar la evolución de las nefropatías proteinúricas²⁴⁻²⁶.

En conclusión, el bloqueo del sistema renina-angiotensina bien a través de la inhibición de la enzima de conversión de angiotensina bien a través del bloqueo del receptor de angiotensina, induce un drástico efecto antiproteinúrico y renoprotector en pacientes con nefropatías proteinúricas y cifras de presión arterial sistólica inferiores o iguales a 115 mmHg. El inicio con dosis bajas garantiza una buena tolerancia.

Creemos que los datos obtenidos animan a continuar incluyendo enfermos en el estudio, a utilizar dosis superiores y a tratar a un mayor número de pacientes con ARA II.

BIBLIOGRAFÍA

1. Praga M, Hernández E, Montoyo C, Andrés A, Ruilope LM: Long-term beneficial effects of ACE inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 20: 240-248, 1992.
2. Praga M, Morales E: Renal damage associated with proteinuria. *Kidney Int* 62: S42-S46, 2002.
3. Remuzzi A, Peticucci E, Ruggenti P, Mosconi L, Limonta M y cols.: Angiotensin converting enzyme inhibition improves glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Kidney Int* 39: 1267-1273, 1991.
4. Taal MW, Brenner BM: Renoprotective benefits of RAS inhibition: From ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* 57: 1803-1817, 2000.
5. Locatelli F, Marcelli D, Comelli M, Alberti D, Graziani G: Proteinuria and blood pressure as casual components of progression to end-stage renal failure: Northern Italian Cooperative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 11: 461-467, 1996.
6. Praga M, Andrade CF, Luño J, Arias M, Poveda R y cols.: Antiproteinuric efficacy of losartan in comparison with amlodipine in non-diabetic proteinuric renal disease: a double-blind, randomised clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1806-1813, 2003.
7. Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G: Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. *Kidney Int* 53: 1209-1216, 1998.
8. Brenner BM, Zargobeyn J: Clinical renoprotection trials involving angiotensin II-receptor antagonists and angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Kidney Int* 63: S77-S85, 2003.
9. Deferrari G, Ravera M, Berruti V: Treatment of diabetic nephropathy in its early stages. *Diabetes Metab Res Rev* 19: 101-114, 2003.
10. Sato A, Tabata M, Hayashi K, Saruta T: Effects of the angiotensin II type 1 receptor antagonist candesartan, compared with angiotensin-converting enzyme inhibitors, on the urinary excretion of albumin and type IV collagen in patients with diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 7: 215-220, 2003.
11. Shankland SJ, Johnson RJ: TGF- β in glomerular disease. *Miner Electrolyte Metab* 24: 168-173, 1998.
12. Gunter W: Link between angiotensin II and TGF- β in the kidney. *Miner Electrolyte Metab* 24: 174-180, 1998.
13. Guijarro C, Egido J: Transcription factor- κ B (NF- κ B) and renal disease. *Kidney Int* 56: 118-134, 1999.
14. Lods N, Ferrari P, Fey FJ, Kappeler A, Berthier C y cols.: Angiotensin-converting enzyme inhibition but not angiotensin II receptor blockade regulates matrix metalloproteinase activity in patients with glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 14: 2861-2872, 2003.
15. Rippe B: What is the role of albumin proteinuric glomerulopathies? *Nephrol Dial Transplant* 19: 1-5, 2004.
16. Laverman GD, Henning RH, De Jong PE, Navis G, De Zeeuw D: Optimal antiproteinuric dose of losartan in nondiabetic patients with nephrotic range proteinuria. *Am J Kidney Dis* 38: 1381-1384, 2001.
17. Kincaid-Smith P, Fairley K, Packham D: Randomized controlled crossover study the effect on proteinuria and blood pressure of adding and angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with renal disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 17: 597-601, 2002.
18. Maschio G, Cagnoli L, Claroni F, Fusaroli M, Rugiu C y cols.: ACE inhibition reduces proteinuria in normotensive patients with IgA nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 9: 265-269, 1994.
19. Praga M, Gutiérrez E, González E, Morales E, Hernández E: Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibition: A randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 14: 1578-1583, 2003.
20. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA y cols.: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 851-860, 2001.
21. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE y cols.: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861-869, 2001.
22. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S y cols.: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 870-878, 2001.
23. Remuzzi A, Puntorieri S, Battaglia C, Bertani T, Remuzzi G: Angiotensin converting enzyme inhibition ameliorates glomerular filtration and water and lessens glomerular injury in the rat. *J Clin Invest* 85, 541-549, 1990.
24. Benigni A, Tomasoni S, Gagliardini E, Zoja C, Grunckermeier JA y cols.: Blocking angiotensin II synthesis/activity preserves

E. GUTIÉRREZ y cols.

- glomerular nephrin in rats with severe nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 12: 941-948, 2001.
25. Cao Z, Bonnet F, Candido R, Nesteroff SP, Bums WC y cols.: Angiotensin type 2 receptor antagonism confers renal protection in a rat model of progressive renal injury. *J Am Soc Nephrol* 13: 1773-1787, 2002.
26. Patrakka J, Kestilä M, Wartiovaara J, Ruotsalainen V, Tissari P y cols.: Congenital nephrotic syndrome (NPHS1): Features resulting from different mutations in Finnish patients. *Kidney Int* 58: 972-980, 2000.