

NEFROLOGIA



XI Reunión

GRUPO DE PREVENCIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y RENAL

Jerez de la Frontera, 19-20 de enero de 2007

Coordinadores

P. Gómez Fernández y N. R. Robles

• PRESENTACIÓN	1	• Control de la presión arterial y progresión de la enfermedad renal	18
<i>C. Fernández-Andrade</i>		<i>N. R. Robles</i>	
• IN MEMORIAM	7		
<i>J. Ocón Pujadas</i>			
• Perspectivas y utilidad de los biomarcadores inflamatorios en el contexto de la enfermedad renal crónica	8	• Renoprotección: papel del bloqueo del sistema renina-angiotensina	22
<i>J. F. Navarro y C. Mora</i>		<i>P. Aranda Lara y M.ª D. Martínez Esteban</i>	
• Utilidad de los marcadores de inflamación en la Enfermedad Renal Crónica (ERC). ¿Son realmente útiles en la práctica clínica diaria en el momento actual?	15	• Calcioantagonista en el tratamiento de la hipertensión asociada al síndrome metabólico. Ensayos con mandipino	26
<i>J. Herrera</i>		<i>F. J. Martínez Martín</i>	



Edición y Administración
GRUPO AULA MÉDICA, S.L.

Paseo del Pintor Rosales, 26
28008 Madrid
Tel.: 915 420 955. Fax: 915 595 172

Periodicidad

NEFROLOGÍA publica 6 números al año más el suplemento del Congreso de la Sociedad. Además publican a lo largo del año diferentes números extraordinarios de carácter monográfico

Suscripciones

GRUPO AULA MÉDICA, S.L.

Correo electrónico (Dpto. Suscripción)
suscripciones@grupoaulamedica.com

Internet

www.grupoaulamedica.com
www.libreriasaulamedica.com

Precios suscripción

La suscripción anual para la revista NEFROLOGÍA es 6 números más 1 suplemento al año:

- Profesional 110,00 €*
- Institución 150,00 €*

*Estos precios no incluyen IVA ni gastos de envío

Cambio de domicilio

Debe comunicarse a nuestro departamento de suscripciones.

Depósito Legal
M.10.667-1989

ISSN
0211-6995

La revista **Nefrología** está impresa en papel libre de ácido, norma ISO 9706

Publicación autorizada como soporte válido: 22/05-R-CM

www.grupoaulamedica.com

GRUPO AULA MÉDICA, S.L. - 2007



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE EDITORIALES DE PUBLICACIONES PERIÓDICAS

Miembro de la:



FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE LA PRENSA INTERNACIONAL

COMITÉ DE REDACCIÓN

Javier Arrieta
Aleix Cases
Francisco José Gómez Campderá
Francisco Maduell

Rafael Marín
Juan Navarro
Luis Pallardó
Francisco Rivera

COMITÉ EDITORIAL

J. M. Alcázar • P. Aljama • A. Alonso • J. Alsina • F. Álvarez Ude • F. Anaya • J. Aranzábal • M. D. Arenas • M. Arias • G. de Arriba • M. A. Bajo • P. Barceló • A. Barrientos • G. Barril • C. Bernis • F. J. Borrego • J. Bustamante • L. M. Callís • J. M. Campistol • J. Cannata • A. Caralps • F. Caravaca • C. Caramelo • D. del Castillo • A. Darnell • J. Díez • J. Egido • P. Errasti • C. de Felipe • E. Fernández Giráldez • M. A. Frutos • P. Gallar • N. Gallego • P. García Cosmes • F. García Martín • S. García de Vinuesa • M. A. Gentil • P. Gómez Fernández • M. T. González • M. González Molina • A. Gonzalo • J. L. Górriz • J. M. Griñó • J. A. Herrero • E. Huarte • D. Jarillo • L. A. Jiménez del Cerro • S. Lamas • I. Lampreabe • R. Lauzurica • X. M. Lens • F. Liaño • J. M. López Gómez • E. López de

Novales • J. M. López Novoa • V. Lorenzo • J. Lloveras • B. Maceira • J. F. Macías • R. Marcén • E. Martín Escobar • A. L. Martín de Francisco • A. Martín Malo • A. Martínez Castela • A. Mazuecos • B. Miranda • J. Montenegro • J. Mora • J. M. Morales • M. Navarro • A. Oliet • J. Olivares • L. M. Orte • F. Ortega • J. Ortuño • A. Palma • J. Pascual • R. Peces • V. Pérez Bañasco • M. Pérez Fontán • A. Pérez García • R. Pérez García • L. Piera • J. J. Plaza • M. Praga • C. Quereda • L. Revert • M. E. Rivera • J. L. Rodicio • A. Rodríguez Jornet • J. C. Rodríguez Pérez • D. Rodríguez Puyol • J. Rodríguez Soriano • D. Sánchez Guisande • R. Selgas • A. Serra • L. Sánchez Sicilia • J. M. Simón • J. M. Tabernero • A. Tejedor • J. Teixidó • J. L. Teruel • A. Torres • F. A. Valdés • A. Vallo • A. Vigil

SECRETARÍA DE REDACCIÓN

Dr. Rafael Matesanz
Servicio de Nefrología
Hospital Ramón y Cajal
28034 Madrid



Sociedad Española de Nefrología



DIRECTOR Y REDACTOR JEFE

Rafael Matesanz

DIRECTORES HONORARIOS

Luis Hernando
David Kerr

NEFROLOGÍA se publicará habitualmente en castellano, con resumen amplio en inglés de todos los originales, además del resumen en castellano.

Para autores extranjeros existe la posibilidad de publicar en inglés, con su resumen correspondiente, y otro más amplio en castellano.

Aparecerán seis números ordinarios al año, más un número variable de suplementos dedicados a recoger los resúmenes de la reunión nacional de la SEN, temas monográficos u otros aspectos de interés, a juicio del Comité de Redacción. Cada número ordinario comprenderá: Editoriales: puesta al día resumida o asunto general de interés. Controversias en NEFROLOGÍA: opiniones contrapuestas de expertos sobre temas de actualidad. Originales: experimentales o clínicos, ocho a diez. Casos clínicos: no más de tres por número. Cartas al director: no más de 500 palabras. Crítica de libros: se analizarán aquellos que se reciban en la redacción de la revista. Anuncio de reuniones nacionales o internacionales y otras informaciones de interés.

Los sumarios de NEFROLOGÍA son reproducidos en *Current Contents-Clinical Practice*, *Current Advances in Biological Sciences* y en otras publicaciones del ISI; los resúmenes, en *Excerpta Medica*. Incluida en Index Medicus y Medline.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA

Villanueva, 11. 28001 MADRID

JUNTA DIRECTIVA

Presidente

Ángel Luis Martín de Francisco

Vicepresidente

Rafael Pérez García

Secretario

Roberto Alcázar

Tesorero

Joan Fort

Vocales

M.^a Antonia Álvarez de Lara
Alfonso Otero

Concepción Laviades
Emilio González Parra

Coordinador de Registro

Fernando García López

Coordinador de Investigación

Armando Torres (clínica)
Mariano Rodríguez Portillo (básica)

Director de la Revista Nefrología

Rafael Matesanz

Correo electrónico: senefro@senefro.org

Internet SEN: <http://www.senefro.org>

Internet NEFROLOGÍA:

<http://www.aulamedicamultimedia.com/sen/revista>



Sociedad
Española de
Nefrología

Publicación Oficial de la Sociedad Española de Nefrología



SUMARIO

XI Reunión

GRUPO DE PREVENCIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y RENAL

Jerez de la Frontera, 19-20 de enero de 2007

COORDINADORES

P. Gómez Fernández y N. R. Robles

- **PRESENTACIÓN**

C. Fernández-Andrade

- **IN MEMORIAM**

J. Ocón Pujadas

- **Perspectivas y utilidad de los biomarcadores inflamatorios en el contexto de la enfermedad renal crónica**

J. F. Navarro y C. Mora

- **Utilidad de los marcadores de inflamación en la Enfermedad Renal Crónica (ERC). ¿Son realmente útiles en la práctica clínica diaria en el momento actual?**

J. Herrera

- **Control de la presión arterial y progresión de la enfermedad renal**

N. R. Robles

- **Renoprotección: papel del bloqueo del sistema renina-angiotensina**

P. Aranda de Lara y M.^a D. Martínez Esteban

- **Calcioantagonista en el tratamiento de la hipertensión asociada al síndrome metabólico. Ensayos con manidipino**

F. J. Martínez Martín



CONTENTS

XI Meeting

THE GROUP ON PREVENTION OF CARDIOVASCULAR AND RENAL RISK

Jerez de la Frontera, January 19-20, 2007

COORDINATORS

P. Gómez Fernández and N. R. Robles

- **PRESENTATION**

C. Fernández-Andrade

- **IN MEMORIAM**

J. Ocón Pujadas

- **Perspectivas and usefulness of inflammatory biomarkers within the context of chronic renal disease**

J. F. Navarro and C. Mora

- **Usefulness of inflammatory biomarkers in chronic renal disease (CRD). Are they really useful in routine clinical practice for the time being?**

J. Herrera

- **Blood pressure management and renal disease progression**

N. R. Robles

- **Renoprotection: role of renin-angiotensin system blockade**

P. Aranda de Lara and M.^a D. Martínez Esteban

- **Calcium channel-blockers for managing metabolic syndrome-associated hypertension. Trials with manidipine**

F. J. Martínez Martín





NORMAS

SÓLO SE ACEPTAN ESCRITOS
PARA NEFROLOGÍA A TRAVÉS
DE INTERNET



Sociedad
Española de
Nefrología

NEFROLOGIA es la publicación oficial de la **Sociedad Española de Nefrología**. Publica al año 6 números ordinarios y una serie de monográficos sobre temas de actualidad, siempre a juicio del Comité de Redacción. Uno de estos monográficos estará dedicado a publicar los resúmenes enviados al Congreso anual de la **SEN**.

CONTENIDOS

La revista **NEFROLOGIA** publicará de manera habitual los siguientes contenidos:

- Editoriales
- Comentarios editoriales
- Formación continuada/Revisiones
- Registros/Estadísticas
- Foros
- Originales
- Casos Clínicos
- Cartas al Editor
- Resúmenes de Congresos
- Recensiones bibliográficas
- **Cualquier otro formato** que a juicio del Comité de Redacción resulte de interés para los lectores de **NEFROLOGIA**

El envío de un trabajo a la revista implica que es original, no ha sido publicado, excepto en forma de resumen, y enviado únicamente a **NEFROLOGIA**. También que, de ser aceptado, queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación total o parcial deberá ser autorizada por el Director de la misma. Antes de ser publicado cualquier trabajo deberá ser informado positivamente por al menos dos expertos en el asunto tratado. El Comité de Redacción se reserva el derecho de introducir modificaciones de estilo y/o acortar los textos que lo precisen, comprometiéndose a respetar el contenido del original.

MANUSCRITOS ENVIADOS A LA REVISTA

Trabajos originales:

- a) Texto redactado **en español** (castellano), con un resumen en el mismo idioma y otro mas amplio (hasta 400 palabras) en inglés encabezado por la traducción del título en este idioma. **Para los autores no hispano-parlantes** cabe la posibilidad de enviarlo en inglés con un resumen amplio (no más de 400 palabras) en español. No se admitirán trabajos en ningún otro idioma. **En ningún caso, el texto deberá tener una extensión superior a 5.000 palabras.**
- b) La presentación del trabajo se hará de la forma siguiente:

1. **Título completo** del trabajo y un **título corto** para encabezar la pagina (no más de 50 letras, incluidos espacios).
2. **Inicial y primer apellido de los autores.** Solo en el caso de que el primer apellido sea muy frecuente se utilizara también el segundo.
3. **Servicio y centro donde se ha realizado el trabajo.** En el caso de ser varios los servicios, identificar los autores pertenecientes a cada uno con asteriscos.
4. **Persona (nombre completo) y señas a quien debe ser enviada la correspondencia, con su dirección de Correo Electrónico.** Estas señas serán las que figuraran al pie de la primera página del trabajo impreso, en caso de publicación.
5. **Declaración de los autores**

Los autores firmantes, al enviar un trabajo a **NEFROLOGIA** asumen la siguiente declaración:

- 1) Haber participado en el diseño, realización o análisis e interpretación de los resultados del trabajo
- 2) Haber participado en la redacción del mismo o en la revisión de su contenido intelectual.
- 3) Aprobar la forma final del trabajo que se adjunta a esta declaración.
- 4) Aprobar su envío para publicación en **NEFROLOGIA**.
- 5) Que las fuentes de financiación están expresamente declaradas en el trabajo (sobre todo aquellas que pudieran plantear un conflicto de intereses).
- 6) Que las personas que se citan en los agradecimientos han dado su aprobación para ello.
- 7) Que el artículo no ha sido publicado en ninguna otra revista ni enviado para publicación simultáneamente.
- 8) Que se cede a **NEFROLOGIA** la propiedad intelectual del trabajo, así como el derecho a permitir la reproducción de datos o ilustraciones en otras publicaciones.
- 9) Se entiende que cada uno de los firmantes se responsabiliza del contenido del texto.



NORMAS

6. Hoja de Resúmenes

Resumen español: Hasta **300 palabras**. Deberá ser comprensible por sí mismo, sin ninguna referencia al texto, citas bibliográficas ni abreviaturas. Al final del resumen se añadirá hasta un máximo de **seis palabras clave**.

Resumen en inglés con título completo; deberá ser mas explicativo, no más de **400 palabras**; podrá hacer referencia a tablas o figuras. **Incluirá hasta un máximo de seis palabras clave en inglés.**

7. Texto

Constará de los siguientes apartados:

- 1) **Introducción.**
- 2) **Material y métodos.**
- 3) **Resultados.**
- 4) **Discusión.**
- 5) **Bibliografía.** Se utilizarán las normas del estilo **Vancouver**.
- 6) **Pies de figuras:** Vendrán en página independiente, según el orden en que son mencionadas en el texto. Serán breves y muy precisos, ordenando al final por orden alfabético las abreviaturas empleadas con su correspondiente definición.
- 7) **Tablas:** Se enumeraran por cifras romanas, según el orden de aparición del texto. Llevarán un título informativo en la parte superior y las abreviaturas empleadas con su correspondiente definición en la inferior. Ambas como parte integrante de la tabla.
- 8) **Figuras: En formato Power Point o JPEG.** No más de 5 salvo en situaciones excepcionales aprobadas por el Comité de Redacción.

CASOS CLÍNICOS

Las mismas normas que para los originales en cuanto a hoja frontal, resúmenes, introducción, exposición del caso y bibliografía. Tendrán una **extensión máxima de 1.500 palabras con un máximo de 3 tablas o figuras.**

CARTAS AL EDITOR

Extensión máxima de 500 palabras y no más de una tabla o figura. El número de firmantes no será mayor de cuatro.

EDITORIALES

No tendrán más de **2.500 palabras**. Habitualmente no llevarán tablas ni figuras. Será potestad del Comité de Redacción valorar su publicación o no de acuerdo a la línea editorial de NEFROLOGIA.

COMENTARIOS EDITORIALES

No más de **1.000 palabras**. Se harán a petición del Comité de Redacción.

FORMACION CONTINUADA/REVISIONES

No más de 6.000 palabras. Elaboradas por encargo del Director de NEFROLOGIA, o bien a iniciativa de los autores. En este caso será potestad del Comité de Redacción valorar su publicación o no de acuerdo a la línea editorial de NEFROLOGIA.

Nefrología no admite escritos recibidos vía correo postal ordinario. El método de envío es exclusivamente por Internet en www.revistanefrologia.com.

Se enviarán pruebas de imprenta al primer autor si no hubiera indicación sobre a quién debe remitirse la correspondencia. Solo se admitirán correcciones de errores tipográficos. Las galeras corregidas deberán ser devueltas a la dirección que se indique en un plazo máximo de dos días después de recibidas. De no recibirse en el plazo fijado se considerarán aceptadas.

NÚMEROS MONOGRAFICOS

Se elaboraran siempre **tras la oportuna valoración del Editor de NEFROLOGIA, quien determinará su extensión, características y fuentes de financiación.** Habitualmente versarán sobre un único tema específico de interés en el campo de la especialidad. La preparación del número monográfico será efectuada por **uno o varios editores especiales** en quien delegará el Director de la Revista y que serán los responsables de todo el proceso.

PROCEDIMIENTO DE ENVÍO POR VÍA ELECTRÓNICA

▶▶▶ Ver página siguiente





Manual de Acceso al envío de Artículos para su publicación en la Revista de **Nefrología**

MANUAL DE ACCESO AL ENVÍO DE ARTÍCULOS PARA SU PUBLICACIÓN EN LA REVISTA NEFROLOGÍA

Por medio de esta aplicación podrá consultar todos los contenidos publicados y realizar el envío de sus trabajos para su publicación en Revista Nefrología, Publicación Oficial de la Sociedad Española de Nefrología.

Revista Nefrología está disponible en www.revistanefrologia.com. Al entrar puede consultar los contenidos del próximo número, el último número publicado o bien consultar el historial ordenado por Años/Números. Asimismo puede realizar búsquedas para localizar artículos concretos.

Los artículos están disponibles en formato PDF para leer y visualizar de manera idéntica a su publicación los artículos y en formato Html que le permite visualizar el artículo desde cualquier navegador sin necesidad de tener instalado un lector de archivos PDF.

Dispone de un buscador simple, pero potente, que buscará la/s palabra/s que usted introduzca en todas las partes de un artículo, incluido en cuerpo. Se ofrece asimismo un buscador más completo y con mayores opciones de búsqueda y ordenación, en el cual podrá afinar sus búsquedas si conoce datos concretos. Todas estas opciones, disponibles en el menú principal situado a la izquierda de la página web, le permitirán consultar los amplios contenidos de Revista Nefrología.

ENVÍO DE ORIGINALES

Para realizar el envío de un original para su publicación en Revista Nefrología debe estar registrado en la página Web previamente. Si es un nuevo usuario puede registrarse en la sección «Nuevo usuario». Rellene sus datos y acepte. Recibirá un mail confirmándole su registro en el buzón de correo que nos ha especificado.

Al validarse con el mail y contraseña accederá a su zona privada. En esta parte de la Web usted puede ver sus originales, revisiones (en caso de que sea revisor), sus datos, etc. Las secciones son las siguientes:

Mis revisiones: Esta sección solo está disponible para usuarios calificados como revisores. Un revisor puede realizar dos acciones en esta sección con un original que le hayan asignado:

- **Aceptar tarea:** Indica al Comité Editorial (en adelante editor) que acepta la tarea de revisar el artículo o bien que la rechaza por algún motivo. Esto facilita al editor la asignación de un nuevo revisor para el artículo y acelerar los trámites para la publicación de un original. Esta opción también puede realizarse directamente en el mail que se le envía al revisor al asignarle un original.
- **Valorar:** Con esta opción el revisor valora el original y realiza un comentario sobre su valoración que será de utilidad para el editor a la hora de tomar una decisión.

La lista de originales asignados pueden filtrarse, para su mejor gestión por la tarea (si ha sido aceptada, rechazada o las que tiene pendientes), el estado o las valoraciones.

Mis artículos: En esta sección están los artículos que tiene el usuario en el sistema. Un artículo puede estar en el sistema pero no haber sido enviado a valorar. Esto permite al usuario redactar un artículo online y en varias sesiones. El autor podrá ver exactamente como los revisores y el editor visualizarán el documento. Una vez terminada la redacción de un original puede ser enviado a valorar con un solo «click».

Las operaciones que se pueden realizar en esta sección son las siguientes:

- **Nuevo:** Permite crear artículos. Debe rellenar las secciones solicitadas. Como comprobará existe un editor de textos que le permitirá redactar su documento. En el caso (más común) en que ya lo tenga redactado puede realizar la acción de copiar/pegar sobre el editor de textos si se ha realizado el documento con Microsoft Word.
- **¡Atención!** En el caso que use copiar/pegar debe usar el botón «Pegar desde Word». Esto mantendrá el formato original del documento y pintará las tablas y otros caracteres no Standard. Cuando tenga todo redactado puede optar por guardar el documento o guardarlo y enviarlo a valoración.
- **Editar:** Puede editar un artículo guardado con anterioridad. Los artículos enviados a valorar no es posible su edición.
- **Borrar:** Siempre que un artículo no haya sido enviado a valorar.
- **Corregir:** Corrige un artículo que ha sido valorado por el editor como «Corregir». El artículo será aceptado para publicación tras realizar algunas modificaciones. Al marcar un artículo calificado como «Corregir» y pulsar esta opción visualizará los motivos de rechazo que le indica el editor. Pulsando sobre el botón «Corregir» que se encuentra en esa página el sistema generará un nuevo artículo con todos los datos del anterior, adjuntará tablas, pegará el cuerpo del texto, etc. (de esta forma no tendrá que volver a redactarlo) y podrá realizar las correcciones oportunas para que sea aceptado.
- **Ver:** Visualiza un documento.
- **Enviar a revisión:** Envía un documento para valoración por el Comité Editorial.

Mis versiones: Solo podrá acceder a esta sección si el documento seleccionado tiene versiones. Un mismo artículo puede tener varias versiones. Cada vez que modifique un original y guarde se guardará una nueva versión, pudiendo volver a una anterior en caso de que lo necesite. Cuando un artículo es enviado a revisión se envía la última versión disponible. Las versiones se pueden visualizar, editar o borrar.

Datos del usuario: En esta sección podrá modificar los datos personales que facilita a Revista Nefrología.

Comentarios al editor: Una manera rápida de contactar con el editor para solventar alguna duda o realizar sugerencias.

Para cualquier problema, duda o sugerencia puede contactar con el personal de apoyo en info@revistanefrologia.com y se pondrán en contacto con usted lo antes posible.



PRESENTACIÓN

Inflamación y morbimortalidad: turno a favor y en contra

C. Fernández-Andrade

Servicio de Nefrología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Se me ha encargado ésta presentación del tema para debate que se llevó a cabo hace meses, dentro de la reunión del *Grupo de trabajo para la prevención del daño renal y vascular* titulado «*Inflamación y morbimortalidad cardiovascular: turno a favor y turno en contra*». Ha sido para mí una satisfacción social y científica asistir a dicha reunión, y un halago la confianza de la que se me hace objeto por entrañables colegas.

Y sea como transcurriere, no puedo evitar en la presentación de éste tema, referir un esquema de la larga historia del mismo, y mi visión personal, por supuesto a la luz de la bibliografía consultable. A saber:

La relación entre los procesos inflamatorios y el fallecimiento o deterioro cardiovascular ha sido sospechada con indicios desde hace más de cincuenta años^{1,2}.

El primer marcador clínico de inflamación fue el recuento leucocitario. Desde hace dos siglos sabemos el papel que los leucocitos como células efectoras en la reacción inflamatoria aguda. Los polimorfonucleares se adhieren al endotelio microvascular en respuesta a numerosas, moléculas de adhesión, citoquinas, a leucotrienos, factores plaquetarios de activación y otros factores, antes de emigrar a través del mismo hacia el lugar de la noxa. El origen de la agresión vascular, con la proliferación celular leucocitaria y el comienzo de la formación de la placa arteriosclerótica³, han sido exhaustivamente estudiados y expuestos además de forma brillante por autores españoles como Fuster y Badimón⁴. En 1973, Friedman⁵ ya puso en relación el recuento leucocitario y el hábito tabáquico, como posible marcador de inflamación crónica. Y este mismo autor en 1974 demostró el ries-

go aumentado de infarto de miocardio en relación con la presencia de leucocitosis en los sujetos del estudio⁶. Demostración que se confirmó en los años 2003-2004 en un estudio prospectivo poblacional efectuado en 30000 individuos con 1.740 pacientes incidentes⁷.

La velocidad de sedimentación elevada también ha sido estudiada como argumento de la relación con la inflamación de la afectación cardiovascular⁸. Otros reactantes de fase aguda, mediadores de inflamación, aceleradores de respuestas y sustancias acumuladas producto de inflamación crónica, además de la PCR, se han descrito en relación con los fenómenos inflamatorios de todo tipo o mecanismo lesivo, toxi-infecciosos, tumorales o de enfermedades de depósitos anormales. Especialmente estudiada la PCR. De hecho, cualquier parámetro medible en suero susceptible de ser factor de necrosis, inhibidor de factores de relajamiento endoteliales, moléculas de adhesión, efectores, mediadores o marcadores de inflamación se ha correlacionado de una u otra forma con el riesgo cardiovascular⁸⁻²⁰, y en las décadas de los años 70 y 80 se consiguió poner en relación la inflamación crónica de la arteriosclerosis con la infección crónica por *Clamídeas* y por *Helicobacter pilori*²¹⁻²³, y por citomegalovirus²⁴, en pacientes con alto riesgo vascular.

Al final de la tercera década del siglo pasado, Tillet y Francis²⁵ estudiando el suero de pacientes con neumonía aguda, encontraron durante la fase febril de la misma, cuando éste se mezclaba con los componentes de la pared celular del neumococo, un precipitado proteico que llamaron «fracción C». Era el primer marcador de reacción inflamatoria de fase aguda, que resultó ser una proteína que se activaba con la presencia de polisacáridos de la pared celular del neumococo: la «fracción proteica C activada» o proteína C reactiva. Ésta proteína perteneciente a un grupo de proteínas filogenéticamente muy antiguo, (grupo de las pentatrexinas). Posteriormente, el mejor conocimiento de los factores y mediadores de inflamación, se han descrito muchos reactantes, más o

Correspondencia: Carlos Fernández-Andrade
Servicio de Nefrología
Hospital Virgen del Rocío
Avda. Manuel Siurot, s/n
41013 Sevilla
E-mail: Ateca@terra.es

menos sensibles o precoces, pero permaneciendo como el más estudiado, señal clínica más utilizada, y arquetipo, la PCR²⁶.

Entendiendo desde mediados del siglo pasado las alteraciones vasculares inducidas por factores agresivos y generadores de riesgo, era lógico que se hayan multiplicado exponencialmente los trabajos dedicados a la relación mutua del «támden» inflamación-arteriosclerosis. Y dado el dramatismo del accidente cardiovascular agudo producido por afectación coronaria, y la edad y biotipo del momento de su presentación (habitualmente varones de aspecto saludable, y en plena edad productiva), fue por lo que en éste campo de individuos donde se estudiaron pronto y activamente la posible asociación y se relacionaron ambas situaciones: la presencia de éstos marcadores mediadores o reactantes, en pacientes con patología coronaria, o de alto riesgo²⁶⁻²⁸.

Pero ni los vasos coronarios son los únicos susceptibles de deterioro endotelial, ni cuando se detecta la obstrucción anatómica o funcional, estamos en condiciones de corregir la situación lo más cercana al «ad integrum» posible. Sólo si tenemos éxito, y no siempre ocurre, podremos paliar las consecuencias y prolongar la función del órgano.

La arteriosclerosis, y probablemente la inflamación comienzan con la aparición de los primeros factores de riesgo, y los mismos son asintomáticos, y acumulativos. De ahí que la elevación de los reactantes agudos de inflamación, especialmente la PCR, sean predictores y estén presentes precozmente con la aparición de dichos factores de riesgo cardiovascular^{9,29-34}, y asociados a varios de los mismos, tanto dislipemias como prehipertensión³²⁻³⁶ y tabaquismo⁵. Siendo la PCR no solo predictora de enfermedad coronaria, sino también de reestenosis³⁴. Y si el paciente sobrevive lo suficiente a la crisis aguda cardiovascular, asistirá a la incapacidad funcional renal crónica preterminal.

A partir de la posibilidad de la utilización de la determinación de la PCR ultrasensible³⁷, se demuestra su elevación en la aparición de obesidad, y modificándose con la modificación de la masa corporal³⁸⁻⁴⁰, predice la aparición de la diabetes mellitus⁴¹⁻⁴³, y del síndrome metabólico^{39,42,43}, y, como era intuible, se modifica con el ejercicio físico y con la modificación de la sensibilidad a la insulina^{39,44}.

Ante todo lo expuesto, la PCR como marcador/efector de inflamación y arteriosclerosis, acompaña, y no sabemos con seguridad si genera, o es consecuencia de, estrés oxidativo⁴⁵⁻⁴⁷. Pero la producción tras la agresión a la célula endotelial, de radicales superóxidos es común en la acción de todos los factores de deterioro tisular, y ante toda situación de agresión celular, metabólica, tóxica, infecciosa, isquémica, de presión,

cizallamiento, o inmunológica, en y durante, la producción de la lesión inflamatoria⁴⁶⁻⁴⁹.

Ante estos datos estimamos es obligada la elaboración de pensamiento y discurrir que:

1. Es claro que la detección precoz de los efectores/mediadores/reactantes de inflamación pueden detectar el alto riesgo, ya que son predictores de lesión y muerte.
2. La utilización de varios marcadores son más seguros en la definición del riesgo que si se utiliza uno solamente.
3. Menos claro, a pesar de los poderosos trabajos referidos, es si los mismos son consecuencia de la inflamación, productores o mediadores de la misma, o sólo serían un marcador/predictor de la situación.
4. Realmente si los llamados marcadores de inflamación «per se», (independientemente de su asociación o no con otros factores de riesgo cardiovascular), fueran causa suficiente de deterioro y muerte precoz, estaríamos no ya en la ineludible necesidad de detectarlos, sino de buscar la manera de actuar contra su producción elevada.

Nos parece evidente que éstas últimas hipótesis se verán confirmadas o descartadas, consiguiendo detectar polimorfismos genéticos de expresión de efectores/marcadores de inflamación en población joven, precozmente, y a una edad crono-biológica previa al comienzo del deterioro endotelial pre-madurez-senilidad, y del comienzo de aparición de causas de inflamación ambientales o exógenas. Debemos considerar que tan sólo la edad es un factor no modificable y el más poderoso de riesgo cardiovascular y renal. De hecho, con la edad se acumulan los factores de riesgo, disminuye la capacidad antioxidante, lo que incrementa el estrés oxidativo metabólico «basal»⁴⁹⁻⁵³, y simultáneamente, se incrementan (¿de forma fisiológica?) todos los marcadores/efectores de inflamación⁵⁰⁻⁵³ especialmente la PCR⁵¹⁻⁵³. Y se elevan hasta el final de la vida, acelerándose cerca de la muerte⁵⁴. ¿Hasta qué punto discerniríamos si la alteración es genética, mixta o ambiental en individuos de edad avanzada? Sólo a través de estudios con muy elevado número de individuos, y durante un tiempo válido mínimo muy elevado⁵⁵.

En los tres últimos años hemos tenido acceso a los estudios del gen de la PCR y de hecho sabemos que:

- a) Hoy ya se ha conseguido la localización y estructura del gen de la PCR^{56,57} y se estudia de cómo se regula el RNA mensajero en la región promotora proximal^{57,58}.

- b) Que la variación entre individuos de los niveles de PCR son heredables como mucho, en un 30-40%, en el sentido de que el gen de la PCR es polimórfico⁵⁹.
- c) Que los polimorfismos de la PCR se correlacionan con los niveles plasmáticos de la misma⁶⁰.
- d) Que al menos uno, y quizás más polimorfismos son funcionales^{58, 60}.
- e) El polimorfismo del gen de la PCR se asocia ocasionalmente con enfermedades. De hecho hay descritas asociación de polimorfismos con procesos producidos o coincidentes con resistencia a la insulina⁴³, como la prevalencia incrementada de la Diabetes Mellitas tipo II en los indios Pima⁶¹, pero no todos los estudios, en las misma situación encuentran relación, como es el caso de las reestenosis coronarias⁶²⁻⁶³.
- f) Que existen descritas relaciones entre polimorfismos y múltiples factores de riesgo, o daño vascular^{57,64-68}.

Pero, a pesar de ello, aún no tenemos la evidencia de que en las manifestaciones patológicas vascular hasta qué punto no influyeron en la posible elevación de la PCR y en su letalidad, el hecho de la asociación con otros factores, genéticos ó ambientales, de daño cardiovascular. Entre otras cosas, porque el comienzo del deterioro endotelial es basalmente entendido en su origen conectado al estrés oxidativo endotelial, que independientemente de la genética, es, experimentalmente y en clínica puede ser modificado por manipulación genética experimental, o por otros parámetros no genéticos como la edad, obesidad, tabaquismo, hipertensión, sensibilidad a la insulina, infecciones, intoxicaciones, hábitos alimenticios, o envenenamiento crónico por tóxicos celulares. No hemos encontrado algún trabajo sobre el tema hecho en «población joven, en una edad crono-biológica previa al comienzo del deterioro endotelial». Quizás por dicho déficit de diseño adecuado de los estudios, hay opiniones de autores que relativizan el valor predictivo de los marcadores/predictores de inflamación⁶⁹, y su valor en la clínica. Si bien es cierto que dichos trabajos también se efectuaron en población con deterioro vascular, puesto que a todos se le había practicado angioplastia en las estenosis coronarias. No obstante hay grandes estudios con varones sanos hay resultados insatisfactorios. En el «Multiple Risk Factor Intervención Trial» (MRFIT), los valores del marcador PCR, no fueron significativamente diferentes entre el grupo de varones sin eventos, el grupo que hizo infarto de miocardio durante el estudio, y los que fallecieron por fallo cardíaco⁷⁰. Sin embargo, en el estudio Physicians Health Study (PHS), los varones sanos que no desarrollaron eventos cardiovasculares tenían signifi-

cativamente más baja la PCR que los que sí los desarrollaron²⁸, y otros previamente comentados.

Por ello la pregunta ya hecha por otros autores. ¿Los marcadores de inflamación, es decir la PCR, «¿en la la inflamación, es el carro sobre el que viajamos, o el caballo que lo desplaza hacia el deterioro cardiovascular y renal prematuro?»⁷¹.

O parafraseando las consideraciones anteriores, de otra forma: ¿Somos más longevos por lo que somos, o por cómo vivimos? No son excluyentes.

Pero volviendo a la clínica diaria, estimo que hay más preguntas que hacernos y me viene a la memoria algo que leí en un ejemplar del libro «Effectiveness and efficiency» de A. Cochrane, en su página 49:

«I was brought up in an older tradition. I was told: «before ordering a test decide what you will do if it is (a) positive, or (b) negative, and if both answers are the same don't do the test. At the other end of the scale is the most recent innovation whereby a package of results of a dozen tests arrive at the bedside almost before the signs and symptoms have been elicited».

Creo que tenemos criterios opinables, pero suficientes, para que podamos afirmar que sí sabemos lo que hacer si la PCR está elevada o en valor supuestamente normal. Otro asunto es la «rentabilidad económico-sanitaria» sí es algo que debería intentarse precisar para que ningún paciente sea privado del estudio necesario, y no acumulemos pruebas médicas que puedan tener un valor relativo en la clínica. Por supuesto ya han salido y saldrán más, guías terapéuticas de distintas sociedades de atención primaria y especializada, que en nuestro criterio deberían precisar:

- a) Debería estandarizarse la metodología de las determinaciones de los valores de los biomarcadores, y controlar la variabilidad de los resultados, simplificado la misma si fuera posible, a fin de habilitar más laboratorios capacitados.
- b) Habría que independizar a los biomarcadores de otros factores de riesgo cardiovascular, y definir qué biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo son los más predictores. Y en su caso no utilizar un solo marcador, sino un panel de estudio de los que sean más potentes en la predicción.
- c) Habría que replantear la sistemática de diseños de estudios prospectivos de evidencia para optimizar la elección de la población a estudiar y el análisis de los resultados. Y homologar los paneles de biomarcadores, a fin de poder efectuar análisis y estudios comparativos, y poder efectuar extrapolación de los resultados interpopulacionales. Especialmente en los estudios de intervención y en la prevención del riesgo.

Unas proposiciones interesantes acerca de éstas cuestiones se recogieron en el Workshop efectuado en Bethesda, Maryland, por el NHLBI sobre «Oxidative Stress/Inflammation and Heart, Lung, Blood, and Sleep Disorders» en el año 2004⁷².

De todas formas, hoy podemos decir que de la determinación de PCR/riesgo cardiovascular, sí podemos saber algo que hacer si sale elevada, y algo qué hacer si sus valores resultan supuestamente normales. Lo que no sabemos es el coste/beneficio de ello. Y al menos el que escribe, no conoce estudio alguno publicado, acerca de la rentabilidad sanitaria o coste, de investigación rutinaria de PCR u otros biomarcadores de forma habitual en la población, pero está seguro que siempre sería positivo, y beneficioso, y serviría para trabajos y estudios de prevención. Y dado que la PCR se eleva con la obesidad, la edad, el tabaquismo, y el sedentarismo, sería el «primer escalón» a utilizar. Pero ni la obesidad, ni el tabaquismo, ni la edad, ni el sedentarismo precisa de una determinación de PCR para determinar el alto riesgo vascular que ellos mismos ya imponen. Por otro lado una intervención terapéutica sería de dudosa eficacia sin tomar las medidas oportunas previamente sobre los factores de riesgo referidos en el párrafo anterior. Y farmacológicamente, tendríamos que las drogas que disminuyen la PCR, reducen el estrés oxidativo y disminuyen el riesgo cardiovascular «per se», o a través de disminución del peso corporal inducido, de las tampoco se encuentran estudios de coste/beneficio de la intervención con dichas drogas. Ni con estatinas, ni con glitazonas, ni con rimonabant, ni otros. Hay posibles estudios de intervención sobre otros factores de riesgo ya diseñados, más simples, económicos y eficaces. Pero no implementados en la sociedad^{73,74}.

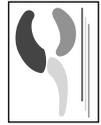
Sea como fuere, voces más autorizadas de los colegas que nos acompañan, podrán aportar al tema elegido por el «Grupo de trabajo para la prevención de la enfermedad renal y vascular», más poderosos y claros argumentos, y los «pros y contras» en su debate, en el que nos ilusionó participar, y que nos pareció de muy alto nivel científico, irreplicable, y de enorme ilusión para el futuro. Gracias, amigos compañeros y ponentes por tan delicioso, instructivo y arduo debate.

BIBLIOGRAFÍA

- Munro JM, Cotran RS: The pathogenesis of atherosclerosis: at herogenesis and inflammation. *Lab Invest* 58: 249-261, 1988.
- Ross R: Atherosclerosis —an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340: 115-126, 1999.
- Van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK: Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 89: 36-44, 1994.
- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 326: 242-250, 1992.
- Friedman GD, Siegel AB, Seltzer CC y cols.: Smoking habits and the leukocyte count. *Arch Environ Health* 26: 137-143, 1973.
- Friedman G, Klatsky AL, Siegel AB: The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Engl J Med* 290: 1275-1278, 1974.
- Wheeler JG, Mussolino ME, Gillum R y cols.: Association between different leukocyte count and incident coronary heart disease: 1764 incident cases from seven prospective studies of 30,000 individuals. *Eur Heart J* 25: 1287-1292, 2004.
- Eriksen G, Liestøl K, Bjørnholt JV, Stormorken H, Thaulow E, Eriksen J: Erythrocyte sedimentation rate: a possible marker of atherosclerosis and a strong predictor of coronary heart disease mortality. *Eur Heart J* 21: 1614-1620, 2000.
- Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM y cols.: C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 350: 1387-97, 2004.
- Erren M, Reinecke H, Junker R y cols.: Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19: 2355-63, 1999.
- Lowe GDO, Danesh J (eds): Classical and emerging risk factors for cardiovascular disease. *Semin Vasc Med* 2: 229-445, 2002.
- Wald DS, Law M, Morris JK: Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 325: 1202, 2002.
- Fibrinogen Studies Collaboration: Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and non-vascular mortality: An individual participant meta-analysis. *JAMA* 294: 1799-809, 2005.
- Panichi V, Maggiore U, Taccola D y cols.: Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplan* 19: 1154-60, 2004.
- Collins T, Cybusky MI: NFkB: pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis? *J Clin Invest* 107: 255-264, 2001.
- Valconen V-P, Pavia H, Salonen JT y cols.: Risk of acute coronary events and serum concentrations of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 358: 2127-2128, 2001.
- Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J: Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 351: 88-92, 1998.
- Mach F, Schonbeck U, Libby P: CD40 signaling in vascular cells: a key role in atherosclerosis? *Atherosclerosis* 137 (Supl.): S89-S95, 1998.
- Hojo Y, Ikeda U, Mizuno O y cols.: Interleukin-6 expression in coronary after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis. *Heart* 84: 83-87, 2000.
- Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW y cols.: Serum level of the Anti-inflammatory Cytokine Interleukin-10 is an important Prognostic Determinant in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 107: 2109-2114, 2003.
- Roivainen M, Viik-Kajander M, Palosuo T y cols.: Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease. *Circulation* 101: 252-257, 2000.
- Witherell H, Smith KL, Ley C y cols.: Helicobacter pylori infection, C-reactive protein and risk for myocardial infarction: a prospective study. *Gastroenterology* 116: A355-A355, 1999.

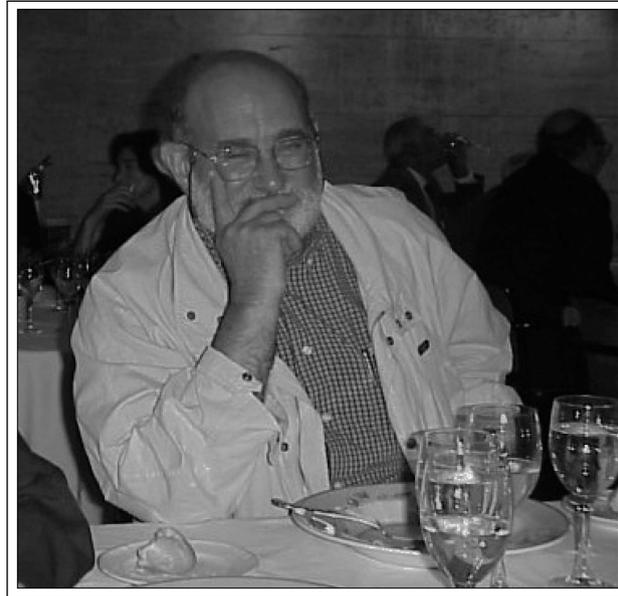
23. Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L y cols.: Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann Intern Med* 116: 273-278, 1992.
24. Melnick JL, Adam E, DeBakey ME: Possible role of cytomegalovirus in atherogenesis. *JAMA* 263: 2204-2207, 1990.
25. Tillet W, Francis T: Serological reactions in pneumonia with non protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 52: 561-571, 1930.
26. De Beer FC, Hind CR, Fox KM y cols.: Measurement of C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br Heart J* 47: 239-243, 1982.
27. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW: Elevation of C-reactive protein in «active» coronary artery disease. *Am J Cardiol* 65: 168-172, 1990.
28. Luzzio G, Biasucci LM, Gallimore JR y cols.: The prognostic value of C-reactive protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 331: 417-424, 1997.
29. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ y cols.: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 336: 973-979, 1997.
30. Ridker PM: Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 107: 363-9, 2003.
31. Cesari M, Penninx BWJH, Newman AB y cols.: Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation* 108: 2317-22, 2003.
32. Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent y cols.: Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. *Nature* 440: 1217-21, 2006.
33. Kushner I, Rzewnicki D, Samols D: What does minor elevation of C-reactive protein signify? *Am J Med* 119: 166, e17-28, 2006.
34. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM y cols.: C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 350: 1387-97, 2004.
35. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 347: 1557-1565, 2002.
36. Davey Smith G, Lawlor DA, Harbord R y cols.: Association of C-reactive protein with blood pressure and hypertension: life course confounding and mendelian randomization tests of causality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 1051-6, 2005.
37. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM: High sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 29: 439-3, 2004.
38. Esposito K, Pontillo A, Di Plao C y cols.: Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 289: 1799-804, 2003.
39. Trosheid M, Lappégard KT, Claudi T y cols.: Exercise reduces plasma levels of the chemokines MCP-1 and IL-8 in subjects with the metabolic syndrome. *Eur Heart J* 25: 349-55, 2004.
40. Ito H, Ohshima A, Inoue M y cols.: Weight reduction decreases soluble cellular adhesion molecules in obese women. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 29: 399-404, 2002.
41. Pradham AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM: C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 286: 327-34, 2001.
42. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssonen K y cols.: C-reactive protein and risk of development of the metabolic syndrome and diabetes in middle aged men. *Diabetologia* 47: 1403-10, 2004.
43. Haffner SM: The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 97: 3A-11A, 2006.
44. Obisesan TO, Leeuwenburgh C, Ferrell RE y cols.: C-reactive protein genotype affects exercise training-induced changes in insulin sensitivity. *Metabolism* 55: 453-60, 2006.
45. Gimbrone MA Jr, Cybulsky MI, Kume N, Collins T, Resnick N: Vascular endothelium: an integrator of pathophysiological stimuli in atherogenesis. *Ann NY Acad Sci* 748: 122-132, 1995.
46. De Caterina R, Libby P, Peng H-B y cols.: Nitric Oxide decreases cytokine-induced endothelial activation: nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 96: 60-68, 1995.
47. Gerszten RE, Mach F, Sauty A, Rosenzweig A, Luster AD: Chemokines, leukocytes, and atherosclerosis. *J Lab Clin Med* 136: 87-92, 2000.
48. Shah AM and Channon² KM: Free radicals and redox signaling in cardiovascular disease. *Heart* 90: 486-487, 2004.
49. Griending KK: Novel NAD(P)H oxidases in the cardiovascular system. *Heart* 90: 491-493, 2004.
50. Kevin C, Kregel and Hannah J. Zhang An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292: R18-R36, 2007.
51. Beckman KB, Ames BN: The Free Radical Theory of Aging Matures. *Am Physiol Soc* 78: 547-581, 1998.
52. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM y cols.: Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 1121-1127, 1997.
53. Yeh ETH, Willerson JT: Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. *Circulation* 107 (11): 370-1, 2003.
54. Jenny NS: Inflammation Biomarkers and Near-Term Death in Older Men. American Journal Epidemiology-Abstract Volume 165(6) March 15, pp. 684-695, 2007.
55. Schisterman EF, Faraggi D, Browne R, Freudenheim J, Dorn J, Muti P, Armstrong D, Reiser B, Trevisan M: Minimal and best linear combination of oxidative stress and antioxidant biomarkers to discriminate cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 12: 259-266, 2002.
56. Volanakis JE: Human C-reactive protein: expression, structure and function. *Mol Immunol* 38: 189-97, 2001.
57. Hage FG, Szalay AJ: C-Reactive protein gene polymorphisms, C-reactive protein blood levels and cardiovascular disease risk. *Journal Am College Cardiol* 50: 115-22, 2007.
58. Toniatti C, Arcone R, Majello B, Ganter U y cols.: Regulation of the human c-protein reactive gene, a major marker of inflammation and cancer. *Mol Biol Med* 7: 199-212, 1990.
59. Pankow JS, Folsom AR, Cushman M y cols.: Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation: the NHLBI family heart study. *Atherosclerosis* 154 (9): 681, 2005.
60. Szalai AJ, Wu J, Lange EM y cols.: Single-nucleotide polymorphisms in the Creactive protein, gene promoter that affect transcription factor binding, alter transcriptional activity, and associate with differences in baseline serum CRP level. *J Mol Med* 83: 440-7, 2005.
61. Wolford JK, Gruber JD, Ossowsky VM y cols.: A C-reactive protein promoter polymorphism is associated with type 2 diabetes mellitus in Pima Indians. *Mol Genet Metab* 78: 136-44, 2003.
62. Buffon A, Luzzo G Biasucci LM y cols.: Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 34: 1512-21, 1999.
63. Zee RY, Ridker PM: Polymorphism in the human C-reactive protein (CPR) gene, plasma concentrations of CRP, and the risk of future arterial thrombosis. *Atherosclerosis* 176: 217-9, 2004.

64. Miller DT, Zee RY, Suk Danik J y cols.: Association of common CRP gene variants with CRP levels and cardiovascular events. *Ann Hum Genet* 69: 623-38, 2005.
65. Crawford DC, Sanders CL, Qin X y cols.: Genetic variations associated with C-reactive protein levels, in Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 114: 2548-65, 2006.
66. Kardys I, de Maat MP, Uitterlinden AG, Hoffman A, Witteman JC: C-reactive protein gene haplotypes and risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 27: 1331-7, 2006.
67. Wang Q, Hunt SC, Xu Q y cols.: Association study of CRP gene polymorphisms with serum CRP level and cardiovascular risk in the NHLBI Family Heart Study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291: H2752-7, 2006.
68. Morita A, Nakayama T, Doba N, Hinohara S, Soma M: Polymorphism of the C-reactive protein (CRP) gene is related to serum CRP level and arterial pulse wave velocity in healthy elderly Japanese. *Hypert Res* 29: 323-31, 2006.
69. Beaglehole R, Magnus P: The search for new risk factors for coronary heart disease: occupational therapy for epidemiologists? *Int J Epidemiol* 31: 1117-22, 2002.
70. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN: Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol* 144: 537-547, 1996.
71. Tracy RP: Inflammation in cardiovascular disease: cart, horse or both —revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22: 1514-5, 2002.
72. Harrison DG, Nieto FJ: Cochairmen. NHLBI Workshop on Oxidative Stress/Inflammation and Heart, Lung, Blood, and Sleep Disorders. Bethesda, Maryland. November 29, 2004; Meeting summary.
73. Pai C, Kao S, Shiesh, S-C Ta-Jen W: Serum C-Reactive Protein as a Marker for Wellness Assessment. *Annals of Clinical & Laboratory Science* 36: 163-169, 2006.
74. Blake GJ, Ridker PM: C-reactive protein: a surrogate risk marker or mediator of atherothrombosis? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 285: R1250-R1252, 2003.



In Memoriam

Juan Ocón Pujadas



El Grupo de Prevención de Riesgo Cardiovascular y Renal quiere dedicar un cariñoso recuerdo al Doctor Juan Ocón Pujadas, fallecido recientemente en Barcelona. El doctor Ocón fue miembro activo y colaborador científico destacado de todas las actividades del grupo en sus 10 años de existencia. Juan aportó dedicación, trabajo, buen juicio y profundos conocimientos de la ciencia médica en las sesiones de trabajo, al mismo tiempo que amistad, alegría y ganas de vivir en las horas de asueto. Ninguna de sus aportaciones como científico y como persona podrán ser olvidadas.



Perspectivas y utilidad de los biomarcadores inflamatorios en el contexto de la enfermedad renal crónica

J. F. Navarro y C. Mora

Servicio de Nefrología y Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

INTRODUCCIÓN

Hablar de inflamación se ha convertido en algo habitual en la ciencia médica. Este término ha trascendido, con mucho, de su significado clásico, para ser entendido hoy en día como un fenómeno determinante en muchas enfermedades, tanto desde el punto de vista patogénico como evolutivo.

Actualmente existe un sólido cuerpo de evidencia del papel crítico del fenómeno inflamatorio en la fisiopatología de la aterosclerosis, siendo así que esta patología es considerada como una verdadera enfermedad inflamatoria¹. Otro ejemplo lo encontramos en la diabetes mellitus (DM). En la última década hemos asistido a la publicación de numerosos trabajos que demuestran que la activación del sistema inmune innato y subsecuentemente la presencia de un fenómeno inflamatorio crónico de bajo grado participan íntimamente en el desarrollo de la DM tipo 2²⁻⁵. Más aún, estudios en individuos no diabéticos, en sujetos con intolerancia a la glucosa o con glucosa alterada en ayunas, en pacientes con diabetes tipo 2, así como en la población general, han mostrado una estrecha relación entre los niveles de marcadores de inflamación y citoquinas inflamatorias con los índices de resistencia a la insulina⁶⁻⁹. La enfermedad renal crónica (ERC) no queda fuera de este escenario, con un gran número de estudios que vinculan muy estrechamente la ERC y la inflamación.

INFLAMACIÓN, ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Existen evidencias de un estado inflamatorio en pacientes con ERC¹⁰⁻¹⁶, que aumenta progresiva-

mente con el grado de disfunción renal^{10,16}. Una de las implicaciones más importantes de la inflamación en el contexto de la ERC es su relación con la enfermedad cardiovascular (ECV).

La ERC confiere un marcado incremento del riesgo de desarrollar ECV y de acelerar la ECV preexistente, con un peor pronóstico clínico de forma global. Este hecho se ha demostrado en pacientes que presentan un evento cardiovascular^{17,18}, en sujetos con factores de riesgo cardiovascular^{19,20}, así como también en individuos sin ECV conocida²¹. Los pacientes con ERC terminal tienen unas tasas de mortalidad entre 20 y 50 veces superiores a las observadas en la población general, siendo más de la mitad de estas muertes debidas a ECV²².

Este incremento del riesgo cardiovascular observado en pacientes con ERC es explicado en parte por la elevada prevalencia de los factores clásicos de riesgo cardiovascular. Sin embargo, estos factores por sí mismos no explican el exceso de riesgo y de mortalidad cardiovascular en pacientes con ERC²³⁻²⁵, el cual es explicado por la presencia de los llamados factores no clásicos de riesgo cardiovascular, entre los que se encuentra la inflamación^{26,27}. Diversos biomarcadores cardiovasculares de inflamación, incluyendo moléculas de adhesión, proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno y citoquinas inflamatorias han sido estudiadas en el contexto de la interrelación entre ERC y ECV.

Moléculas de adhesión

Estas moléculas, como la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y las selectinas E y P, son fundamentales para los procesos de adhesión y diapedesis de elementos celulares desde la luz vascular siguiendo el gradiente de diversas proteínas quimiotácticas²⁸. En pacientes con ERC, las concentraciones de estas moléculas aumentan a medida que disminuye la función renal^{29,30}. En pacientes en he-

Correspondencia: Juan F. Navarro
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria
Ctra. del Rosario, 145
38010 Santa Cruz de Tenerife

modiálisis, el nivel de ICAM-1 ha sido asociado a una menor supervivencia^{31,32}.

Proteína C reactiva

La PCR es el biomarcador cardiovascular de inflamación por excelencia, aunque hoy en día sabemos que juega un papel activo con potenciales efectos proaterogénicos, como la activación del sistema del complemento y la estimulación del factor tisular^{33,34}.

Múltiples estudios han demostrado la asociación entre niveles elevados de PCR y el incremento de mortalidad en la ERC³⁵⁻⁴⁰. Además, un aumento del nivel de PCR durante la sesión de hemodiálisis predice un incremento del riesgo de mortalidad⁴¹. Sin embargo, a pesar de que diversas aproximaciones terapéuticas (basadas en el uso de estatinas e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) han demostrado que son capaces de reducir las concentraciones de PCR en pacientes con ERC estadios 3-5⁴²⁻⁴⁶, todavía no existe evidencia del beneficio clínico derivado del descenso de los niveles de PCR en esta población.

Fibrinógeno

Meta-análisis de estudios prospectivos han demostrado una asociación positiva entre los niveles de fibrinógeno y eventos cardiovasculares en la población general⁴⁷. En pacientes con ERC, independientemente de la necesidad o no de diálisis, las concentraciones de este biomarcador son superiores a las observadas en los individuos control^{29,35}, y han demostrado ser predictores de eventos cardiovasculares y de mortalidad⁴⁸⁻⁵¹.

Citoquinas inflamatorias

Los niveles de interleukina 6 (IL-6), una de las citoquinas pro-inflamatorias más importantes junto con el factor de necrosis tumoral- α (TNF α), se correlacionan negativamente con la tasa de filtración glomerular^{52,53}, siendo significativamente mayores en pacientes en hemodiálisis que en individuos sanos⁵⁴. La IL-6 ha sido relacionada con mortalidad cardiovascular en sujetos de edad avanzada con un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min⁵⁵, así como con mortalidad global y cardiovascular en pacientes en hemodiálisis⁵⁶⁻⁵⁹. Más aún, en comparación con la PCR, diversos estudios han demostrado que esta citoquina posee un mayor poder predictor de morta-

lidad en pacientes en hemodiálisis⁵⁸, así como en aquellos individuos que inician terapia renal sustitutiva tanto en hemodiálisis como en diálisis peritoneal⁶⁰.

A pesar del gran número de trabajos que relacionan la inflamación y la ECV en el contexto de la ERC, existen algunas limitaciones en este sentido. Así, algunos estudios han mostrado que a pesar de que los niveles elevados de parámetros inflamatorios se asocian a un peor pronóstico en pacientes con ERC, no añaden información predictiva en relación a la mortalidad más allá de la que aportan factores como la edad o los índices de comorbilidad, con un poder predictivo que disminuye al ajustar por otros factores de riesgo^{61,62}.

INFLAMACIÓN Y NEFROPATÍA DIABÉTICA

Uno de los aspectos más interesantes en los últimos años ha venido de la mano de estudios que demuestran el papel de la inflamación como elemento patogénico de la diabetes mellitus tipo 2. Así, hoy en día sabemos que esta enfermedad no es sólo un trastorno metabólico, sino que en su base subyace una activación de la inmunidad innata con el desarrollo de una reacción inflamatoria crónica de bajo grado⁶³⁻⁶⁵. De la misma forma, tenemos actualmente resultados de estudios que muestran que este fenómeno inflamatorio, con la participación de moléculas de diversa naturaleza, puede jugar un papel muy significativo en el desarrollo de las complicaciones asociadas a la diabetes, como la neuropatía, retinopatía y nefropatía⁶⁶⁻⁷¹.

Proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1)

Estudios clínicos han mostrado una sobre-expresión de MCP-1 en biopsias renales de pacientes con nefropatía diabética (ND), estando relacionada con el reclutamiento de macrófagos, la excreción urinaria de albúmina, el daño tubulointersticial y la progresión de la enfermedad⁷²⁻⁷⁵. Recientes trabajos en modelos animales han demostrado el importante papel de la MCP-1 en la acumulación y activación de monocitos y macrófagos en el riñón diabético, un proceso crucial en el desarrollo de la nefropatía diabética (ND)⁷⁶.

Las potenciales implicaciones terapéuticas del bloqueo de MCP-1 son, del mismo modo, de gran interés. En este sentido, ha sido demostrado en modelos experimentales que la aldosterona induce la sobreproducción de MCP-1 a partir de células intrínsecas del riñón, y que la administración de es-

pironolactona es capaz de abolir estos efectos, asociándose además con efectos renoprotectores derivados de una reducción en el fenómeno inflamatorio a nivel renal⁷⁷. Más aún, recientes estudios clínicos han puesto de manifiesto que el tratamiento con espirolactona en pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía se asociaba a significativas reducciones en la excreción urinaria de albúmina y de MCP-1⁷⁸.

Moléculas de adhesión

Diferentes trabajos en modelos animales de ND han evidenciado un incremento en la expresión renal de ICAM-1 de forma paralela a la progresión de la enfermedad^{79,80}, demostrando el papel promotor de esta molécula en el desarrollo de ND⁸¹. Por otra parte, los ratones knockout para ICAM-1 presentan una menor severidad de diversas características de la ND, incluyendo hipertrofia glomerular, expansión de la matriz mesangial y excreción urinaria de albúmina⁸².

Citoquinas inflamatorias

Estudios experimentales han indicado que diversas células renales intrínsecas, como células endoteliales, mesangiales, glomerulares y tubulares, tienen capacidad para sintetizar diversas citoquinas pro-inflamatorias, incluyendo interleukina-1 (IL-1), IL-6 y TNF α ⁸³⁻⁸⁵. Recientes trabajos en el contexto de la ND experimental han demostrado una significativa sobre-expresión renal de estas citoquinas y un incremento en su excreción urinaria, que se relaciona con parámetros de daño renal, como la hipertrofia de los riñones o la albuminuria^{86,87}. Junto a estos trabajos experimentales, diversos estudios clínicos en pacientes con ND, tanto en casos de función renal normal y microalbuminuria como en casos de nefropatía establecida e insuficiencia renal, han puesto de manifiesto la relación existente entre el TNF α y marcadores renales de daño glomerular y tubulointersticial⁸⁸⁻⁹⁰.

Finalmente, los resultados de estos trabajos apuntan hacia estas citoquinas inflamatorias como potenciales dianas terapéuticas en la ND. La experiencia más importante en este sentido es la referida al TNF α .

El bloqueo específico de la acción del TNF α ha demostrado efectos beneficiosos en modelos experimentales de diversas enfermedades renales, como la nefritis nefrotóxica autóloga, la glomerulonefritis proliferativa mesangial o la glomerulonefritis media-

da por anticuerpos anti-membrana basal⁹¹⁻⁹⁴. Del mismo modo, la administración de pentoxifilina (PTF), un fármaco con propiedades anti-TNF α , también ha sido relacionada con efectos positivos en modelos de nefritis lúpica, glomerulonefritis crescénica y glomerulonefritis proliferativa mesangial⁹⁵⁻⁹⁷. En el contexto de la ND experimental, este fármaco se ha asociado con un descenso del volumen glomerular⁹⁸, una disminución de la retención renal de sodio y de la hipertrofia renal^{87,99}, así como a la reducción de la expresión, síntesis y excreción de TNF α , cambios directamente relacionados con una reducción en la excreción urinaria de albúmina^{87,99}.

Estos datos experimentales encuentran su traslación a la clínica en diversos estudios clínicos que demuestran el efecto antiproteinúrico de la PTF en pacientes con ND, tanto en los individuos con función renal normal como en aquellos con insuficiencia renal^{88,100-103}. Más aún, estudios recientes indican que este efecto antiproteinúrico es aditivo al logrado con los bloqueadores del sistema renina-angiotensina, tanto inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina como antagonistas de los receptores AT1^{104,105} relacionándose directamente con la reducción en la excreción urinaria de TNF α ¹⁰⁵.

CONCLUSIONES

Hemos asistido en los últimos años a un importante progreso en el conocimiento de la ERC desde diversas perspectivas: mecanismos etiopatogénicos y de progresión, estrategias terapéuticas, así como a las relaciones del daño renal con alteraciones a otras esferas, como la ECV. Día a día aumenta nuestra comprensión de los fenómenos inmunoinflamatorios que se asocian a la ERC, y crece paralelamente nuestro entendimiento acerca de los biomarcadores inflamatorios en este contexto. De esta forma, estos nuevos términos y conceptos relacionados con los procesos inmunoinflamatorios, abordados desde una perspectiva bioquímica y molecular, van siendo ensamblados en los esquemas patogénicos tradicionales, permitiendo un mejor conocimiento y comprensión de los mecanismos que inician, perpetúan y estimulan la progresión de la ERC. Al mismo tiempo, el estudio de diversos biomarcadores inflamatorios puede proporcionar importantes avances desde el punto de vista diagnóstico, pronóstico y terapéutico.

Por otra parte, la aparición y el desarrollo de estos nuevos biomarcadores nos han puesto de manifiesto algunas importantes limitaciones. Así, se ha sugerido la falta de herramientas estadísticas adecuadas para demostrar el valor añadido de estos

biomarcadores emergentes en adición a los factores clásicos. Hemos aprendido de los estudios epidemiológicos que no basta con una relativamente fuerte asociación para valorar la verdadera utilidad clínica de un nuevo biomarcador. La experiencia en muchos casos indica que una vez que existe un fuerte predictor de riesgo en el modelo predictivo, es difícil mostrar una contribución relevante de cualquier otra variable adicional. Es posible que en el futuro, la integración de estos nuevos biomarcadores en algoritmos basados en paneles de múltiples factores logre mejorar la capacidad predictiva en cuanto al desarrollo y progresión de la ERC, así como a las enfermedades relacionadas. En este sentido, las aportaciones de la proteómica y la metabólica pueden ser de gran interés.

Finalmente, en el momento actual, a la espera de estas nuevas aportaciones, es preciso insistir en la aplicación de esquemas de tratamiento que han demostrado efectos beneficiosos en la terapia de la ERC, fundamentadas desde el punto de vista farmacológico en el bloqueo del sistema renina-angiotensina. Interesantemente, múltiples estudios han demostrado que los efectos beneficiosos de esta estrategia terapéutica van más allá de sus acciones hemodinámicas, cobrando especial relevancia sus efectos pleiotrópicos, escenario donde ocupa un lugar relevante su capacidad moduladora de los fenómenos inmunoinflamatorios.

AGRADECIMIENTOS

Los estudios por los autores han sido financiados por la Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), la Sociedad Española de Nefrología (SEN) y la Asociación Científica para la Investigación Nefrológica (ACINEF).

BIBLIOGRAFÍA

- Ross R. Mechanisms of disease: atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340: 15-26, 1999.
- Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR y cols.: Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet* 353: 1649-1652, 1999.
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N y cols.: C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 286: 327-334, 2001.
- Festa A, D'Agostino R, Tracey RP, Haffner SM: Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 51: 1131-1137, 2002.
- Spranger J, Kroke A, Möhlig M, y cols.: Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Potsdam study. *Diabetes* 52: 812-817, 2003.
- Festa A, D'Agostino R, Howard G y cols.: Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 101: 42-47, 2000.
- Ford ES: Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among US adults. *Diabetes* 22: 1971-1977, 1999.
- Müller S, Martin S, Koenig W y cols.: Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF-alpha or its receptors. *Diabetologia* 45: 805-812, 2002.
- Temelkova-Kurktschiev T, Henkel E, Koelher C, y cols.: Subclinical inflammation in newly detected type II diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 45: 151, 2002.
- Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, Chen J, Whelton PK, He J: The prevalence of non-traditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 140: 9-17, 2004.
- Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F y cols. Strong associations between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 55: 1899-1911, 1999.
- Boltom CH, Downs LG, Victory JGG, Dwight JF, Tomson CRV, Mackness MI y cols.: Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1189-97, 2001.
- Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi AM, Norpoth M, y cols.: C-reactive protein in patients with chronic renal diseases. *Renal Fail* 23: 551-62, 2001.
- Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA y cols.: Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 65: 1009-1016, 2004.
- Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP y cols.: elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 107: 87-92, 2003.
- Stuveling EM, Hillege HL, Bakker SJ, Gans RO, De Jong PE, De Zeeuw D. C-reactive protein is associated with renal function abnormalities in a non-diabetic population. *Kidney Int* 63: 654-61, 2003.
- Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB: Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 137: 555-562, 2002.
- Anavekar NS, McMurray JJV, Velázquez EJ, y cols: Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 351: 1285-1295, 2004.
- Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K y cols.: Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *J Am Soc Nephrol* 12: 218-225, 2001.
- Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S: Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: The HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 134: 629-636, 2001.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-Y: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351: 1296-1305, 2004.
- Excell L, McDonald S: Deaths, in Excell L, McDonald S (eds): ANZDATA Registry Report 2004. Adelaide, South Aus-

- tralia, Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, 2004, pp. 15-24.
23. Sarnak MJ, Coronado BE, Greene T, y cols.: Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 57: 327-335, 2002.
 24. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR y cols.: Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: The CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol* 13: 1918-1927, 2002.
 25. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G y cols.: Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 58: 353-362, 2000.
 26. Zocalli C, Mallamci F, Tripepi G: Inflammatory proteins as predictors of cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 19(Supl. 5): 67-72, 2004.
 27. Roberts MA, Hare DL, Ratnaike S, Ierino FL: Cardiovascular biomarkers in CKD: Pathophysiology and implications for clinical management of cardiac disease. *Am J Kidney Dis* 48: 341-360, 2006.
 28. Libby P: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420: 868-874, 2002.
 29. Landray MJ, Wheeler DC, Lip GY, y cols: Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: The Chronic Renal Impairment in Birmingham (CRIB) Study. *Am J Kidney Dis* 3: 244-253, 2004.
 30. Knight EL, Rimm EB, Pai JK, y cols: Kidney dysfunction, inflammation, and coronary events: Aprospective study. *J Am Soc Nephrol* 15: 1897-1903, 2004.
 31. Papagianni A, Kalovoulos M, Kirmizis D, y cols: Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 18: 113-119, 2003.
 32. Stenvinkel P, Lindholm B, Heimbürger M, Heimbürger O: Elevated serum levels of soluble adhesion molecules predict death in pre-dialysis patients: Association with malnutrition, inflammation, and cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1624-1630, 2000.
 33. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK: C-Reactive protein: Risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 44: 6-11, 2004.
 34. Arici M, Walls J: End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int* 59: 407-414, 2001.
 35. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 55: 648-658, 1999.
 36. Menon V, Greene T, Wang X, y cols: C-Reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 68: 766-772, 2005.
 37. Ducloux D, Bresson-Vautrin C, Kribs M, Abdelfatah A, Chalopin JM: C-Reactive protein and cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 62: 1417-1422, 2002.
 38. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K: Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1956-1960, 1999.
 39. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA: C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35: 469-476, 2000.
 40. Soriano S, González L, Martín-Malo A, Rodríguez M, Aljama P: C-reactive protein and low albumin are predictors of morbidity and cardiovascular events in chronic kidney disease (CKD) 3-5 patients. *Clin Nephrol* 67: 353-357, 2007.
 41. Korevaar JC, van Manen JG, Dekker FW, de Waart DR, Boschoten EW, Krediet RT, for the NECOSAD Study Group: Effect of an increase in C-reactive protein level during a hemodialysis session on mortality. *J Am Soc Nephrol* 15: 2916-2922, 2004.
 42. Vernagione L, Cristofano C, Muscogiuri P, Chimienti S: Does atorvastatin influence serum C-reactive protein levels in patients on long-term hemodialysis? *Am J Kidney Dis* 43: 471-478, 2004.
 43. Ikejiri A, Hirano T, Murayama S y cols.: Effects of atorvastatin on triglyceride-rich lipoproteins, low-density lipoprotein subclass, and C-reactive protein in hemodialysis patients. *Metabolism* 53: 1113-1117, 2004.
 44. Chang JW, Yang WS, Min WK, Lee SK, Park JS, Kim SB: Effects of simvastatin on high-sensitivity C reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 39: 1213-1217, 2002.
 45. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL y cols.: Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 65: 1009-1016, 2004.
 46. Navarro J, Mora C, Muros M, García-Idoate G: Effects of atorvastatin on lipid profile and non-traditional cardiovascular risk factors in diabetic patients on hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 95(4): 128-35, 2003.
 47. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R: Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: Meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 279: 1477-1482, 1998.
 48. Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V, Nguyen-Khoa T y cols.: Advanced oxidation protein products as risk factors for atherosclerotic cardiovascular events in nondiabetic predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45: 39-47, 2005.
 49. Enia G, Panuccio V, Mallamaci F, Tripepi G, Mandalari A, Zoccali C: Fibrinogen and calcium-phosphate product are predictors of cardiovascular events in the CAPD population. *J Nephrol* 18: 764-769, 2005.
 50. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G y cols.: Fibrinogen, mortality and incident cardiovascular complications in end-stage renal failure. *J Intern Med* 254: 132-139, 2003.
 51. Koch M, Kutkuhn B, Grabensee B, Ritz E: Apolipoprotein A, fibrinogen, age, and history of stroke are predictors of death in dialysed diabetic patients: A prospective study in 412 subjects. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2603-2611, 1997.
 52. Panichi V, Migliori M, De Pietro S: C-Reactive protein and interleukin-6 levels are related to renal function in predialytic chronic renal failure. *Nephron* 91: 594-600, 2002.
 53. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Barany P y cols.: Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis* 41: 1212-1218, 2003.
 54. Kato A, Odamaki M, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hisida A: Association between interleukin-6 and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. *Kidney Int* 61: 1143-1152, 2002.
 55. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M y cols.: Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: Comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 293: 1737-1745, 2005.
 56. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ y cols.: Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 54: 236-244, 1998.
 57. Bologna RM, Levine DM, Parker TS y cols.: Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 32: 107-114, 1998.
 58. Panichi V, Maggiore U, Taccola D y cols.: Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1154-1160, 2004.

59. Rao M, Guo D, Perianayagam MC y cols.: Plasma interleukin-6 predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45: 324-333, 2005.
60. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O y cols.: Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 47: 139-148, 2006.
61. Van der Sande FM, Coman JP, Leunissen KM: The predictive value of C-reactive protein in end-stage renal disease: is it clinically significant? *Blood Purif* 24: 335-341, 2006.
62. Caravaca, F, Martín MV, Barroso S, Ruiz B, Hernández-Gallego R: Do inflammatory markers add predictive information of death beyond that provided by age and comorbidity in chronic renal failure patients? *Nephrol Dial Transplant* 21: 1575-1581, 2006.
63. Pickup J, Crook M: Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 41: 1241-1248, 1998.
64. Crook M: Type 2 diabetes mellitus: a disease of the innate immune system? An update. *Diabet Med* 21: 203-207, 2004.
65. Pickup J: Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27: 813-823, 2004.
66. Satoh J, Yagihashi S, Toyota T: The possible role of tumor necrosis factor- α in diabetic polyneuropathy. *Exp Diabetology Res* 4: 65-71, 2003.
67. Skundric DS, Lisak RP: Role of neuropoietic cytokines in development and progression of diabetic polyneuropathy: From glucose metabolism to neurodegeneration. *Exp Diabetology Res* 4: 303-312, 2003.
68. Jousen AM, Poulaki V, Mitsiades N y cols.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs prevent early diabetic retinopathy via TNF- α suppression. *FASEB J* (January 30, 2002) 10.1096/fj.01-070fje.
69. Jousen AM, Poulaki V, Le ML y cols.: A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J* 2004;18: 1450-1452.
70. Navarro JF, Mora C: Role of inflammation on diabetic complications. *Nephrol Dial Transplant* 20: 2601-2604, 2005.
71. Mora C, Navarro JF: Inflammation and diabetic nephropathy. *Curr Diab Rep* 6: 463-468, 2006.
72. Tashiro K, Koyanagi I, Saitoh A y cols.: Urinary levels of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and interleukin-8 (IL-8), and renal injuries in patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Clin Lab Anal* 16: 1-4, 2002.
73. Chiarelli F, Cipollone F, Mohn A y cols.: Circulating monocyte chemoattractant protein-1 and early development of nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25: 1829-1834, 2002.
74. Morii T, Fujita H, Narita T y cols.: Association of monocyte chemoattractant protein-1 with renal tubular damage in diabetic nephropathy. *J Diabetic Complications* 17: 11-15, 2003.
75. Takebayashi K, Matsumoto S, Aso Y, Inukai T: Association between circulating monocyte chemoattractant protein-1 and urinary albumin excretion in nonobese type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 20: 98-104, 2006.
76. Chow F, Nikolic-Paterson DJ, Ozols E y cols.: Monocyte chemoattractant protein-1 promotes the development of diabetic renal injury in streptozotocin-treated mice. *Kidney Int* 69: 73-80, 2006.
77. Han SY, Kim CH, Kim HS y cols.: Spironolactone prevents diabetic nephropathy through an anti-inflammatory mechanism in type 2 diabetic rats. *J Am Soc Nephrol* 17: 1362-1372, 2006.
78. Takebayashi K, Matsumoto S, Aso Y, Inukai T: Aldosterone blockade attenuates urinary monocyte chemoattractant protein-1 and oxidative stress in patients with type 2 diabetes complicated by diabetic nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2214-2217, 2006.
79. Matsui H, Suzuki M, Tsukuda R y cols.: Expression of ICAM-1 on glomeruli is associated with progression of diabetic nephropathy in a genetically obese diabetic rat, Wistar fatty. *Diabetes Res Clin Pract* 32: 1-9, 1996.
80. Coimbra TM, Janssen U, Grone HJ y cols.: Early events leading to renal injury in obese Zucker (fatty) rats with type II diabetes. *Kidney Int* 57: 167-182, 2000.
81. Chow FY, Nikolic-Paterson DJ, Ozols E y cols.: Intercellular adhesion molecule-1 deficiency is protective against nephropathy in type 2 diabetic db/db mice. *J Am Soc Nephrol* 16: 1711-1722, 2005.
82. Okada S, Shikata K, Matsuda M y cols.: Intercellular adhesion molecule-1 deficient mice are resistant against renal injury after induction of diabetes. *Diabetes* 52: 2586-2593, 2003.
83. Hasegawa G, Nakano K, Kondo M: Role of TNF and IL-1 in the development of diabetic nephropathy. *Nefrologia* 15: 1-4, 1995.
84. Nakamura T, Fukui M, Ebihara I y cols.: mRNA expression of growth factors in glomeruli of diabetic rats. *Diabetes* 42: 450-456, 1993.
85. Sugimoto H, Shikata K, Wada J, Horiuchi S, Makino H: Advanced glycation end products-cytokine-nitric oxide sequence pathway in the development of diabetic nephropathy: aminoguanidine ameliorates the overexpression of tumor necrosis factor- α and inducible nitric oxide synthase in diabetic rat glomeruli. *Diabetologia* 42: 878-886, 1999.
86. Navarro J, Milena F, Mora C y cols.: Tumor necrosis factor- α gene expression in diabetic nephropathy: Relationship with urinary albumin excretion and effect of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 68(Suppl. 99): S98-S102, 2005.
87. Navarro J, Milena F, Mora C, León C, García J: Renal pro-inflammatory cytokine gene expression in diabetic nephropathy. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and pentoxifylline administration. *Am J Nephrol* 26: 562-570, 2006.
88. Navarro JF, Mora C, Rivero A y cols.: Urinary protein excretion and serum tumor necrosis factor in diabetic patients with advanced renal failure: Effects of pentoxifylline administration. *Am J Kidney Dis* 33: 458-463, 1999.
89. Navarro JF, Mora C, Macía M, García J: Inflammatory parameters are independently associated with urinary albumin excretion in type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 42: 53-61, 2003.
90. Navarro JF, Mora C, Muros M, García J: Urinary tumor necrosis factor- α excretion independently correlates with clinical markers of glomerular and tubulointerstitial injury in type 2 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 21: 3428-3434, 2006.
91. Hriby Z, Shirota K, Jothy S, Lowry R. Antiserum against tumor necrosis factor- α and a protease inhibitor reduce immune glomerular injury. *Kidney Int* 40: 43-51, 1991.
92. Pan C, Bresnahan B, Albrightson C, Griswold D, Lianos E. Cytokine inhibition preserves renal hemodynamic function following mesangial cell immune injury. *J Invest Med* 44: 375-381, 1996.
93. Karkar AM, Koshino Y, Cashman S, Dash A, Bonnefoy J, Meager A y cols. Passive immunization against tumor necrosis factor- α (TNF- α) and IL-1 beta protects from OPS enhancing glomerular injury in nephrotoxic nephritis in rats. *Clin Exp Immunol* 90: 312-318, 1992.
94. Karkar AM, Smith J, Pusey CD. Prevention and treatment of experimental crescentic glomerulonephritis by blocking tu-

- mour necrosis factor- α . *Nephrol Dial Transplant* 16: 518-524, 2001.
95. Segal R, Dayan M, Zinger H, Mozes E. Suppression of experimental systemic lupus erythematosus (SLE) in mice via TNF inhibition by an anti-TNF α monoclonal antibody and by pentoxifylline. *Lupus* 10: 23-31, 2001.
 96. Chen YM, Ng YY, Lin SL, Chiang WC, Lan HY, Tsai TJ. Pentoxifylline suppresses renal tumour necrosis factor- α and ameliorates experimental crescentic glomerulonephritis in rats. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1106-1115, 2004.
 97. Chen YM, Chien CT, Hu-Tsai MI, Wu KD, Tsai CC, Wu MS y cols. Pentoxifylline attenuates experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 56: 932-943, 1999.
 98. Gunduz Z, Canoz O, Per H, Dusunsel R, Poyrazoglu H, Tez C y cols.: The effects of pentoxifylline on diabetic renal changes in streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Renal Fail* 26: 597-605, 2004.
 99. DiPetrillo K, Gesek FA. Pentoxifylline ameliorates renal tumor necrosis factor expression, sodium retention, and renal hypertrophy in diabetic rats. *Am J Nephrol* 24: 352-329, 2004.
 100. Solerte SB, Fioravanti M, Bozzetti A, Schifino N, Patti AL, Fedele P y cols.: Pentoxifylline, albumin excretion rate and proteinuria in type I and type II diabetic patients with microproteinuria, results of a short-term randomized study. *Acta Diabetol Lat* 23: 171-177, 1986.
 101. Solerte SB, Fioravanti M, Patti AL, Schifino N, Zanoletti MG, Inglese V y cols.: Pentoxifylline, total urinary protein excretion rate and arterial blood pressure in long-term insulin-dependent diabetic patients with overt nephropathy. *Acta Diabetol Lat* 24: 229-239, 1987.
 102. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M, Paniagua-Sierra J, García-Bulnes G, Salas-Ramírez M, Amato D. Pentoxifylline reduces proteinuria in insulin-dependent and non-dependent diabetic patients. *Clin Nephrol* 43: 116-121, 1995.
 103. Navarro J, Mora C, Muros M, Macía M, García J. Effects of pentoxifylline administration on urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase excretion in type 2 diabetic patients: a short-term, prospective, randomised study. *Am J Kidney Dis* 42: 264-270, 2003.
 104. Harmankaya O, Seber S, Yilmaz M. Combination of pentoxifylline with angiotensin converting enzyme inhibitors produces an additional reduction in microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients. *Ren Fail* 25: 465-470, 2003.
 105. Navarro JF, Mora C, Muros M, García J. Additive antiproteinuric effect of pentoxifylline in patients with type 2 diabetes under angiotensin II receptor blockade: a short-term, randomised, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 16: 2119-2126, 2005.



Utilidad de los marcadores de inflamación en la Enfermedad Renal Crónica (ERC)

J. Herrera

Jefe de Nefrología y Unidad de HTA. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

Diferentes sustancias biológicas, a su vez mediadores en numerosas reacciones metabólicas, vienen siendo propuestos como marcadores de riesgo cardiovascular y renal¹. La ERC (Enfermedad Renal Crónica) es actualmente un problema de Salud Pública en toda su dimensión teniendo en cuenta además que apenas el 1,6% de los pacientes se encuentran correctamente diagnosticados².

Diferentes factores son conocidos como elementos que favorecen la progresión de la enfermedad renal crónica³. A los ya conocidos, factores ambientales, tabaco, diabetes mellitus, determinadas medicaciones y obesidad entre otros, habría que añadir la hipertrofia e hipertensión intraglomerular, la hiperfosfatemia, las calcificaciones metastásicas, aumento de síntesis de las prostaglandinas, la dislipemia, la acidosis metabólica, la proteinuria, la fibrosis intersticial, la retención de productos «urémicos tóxicos», algunos procesos inmunológicos e incluso la pérdida de hierro libre como causa contrastada de daño tubular⁴.

Dos importantes estudios el MDRD STUDY⁵ y el GISEN STUDY⁶ han puesto de manifiesto la existencia de cinco factores predictores independientes de rápido deterioro de la función renal: proteinuria severa igual o superior a 3 g por día, hipertensión no controlada, con cifras superiores a 140/90 mmHg, raza negra, cifras de HDL colesterol bajas y albúmina sérica bajas.

La fibrosis y esclerosis de todo tipo de tejido y estructura celular, que llevaría al fallo del órgano o sistema, estaría motivada por la inflamación de baja intensidad puesta en marcha, y entretenida permanentemente, por la cascada de sustancias tales como citokinas, interleukinas, factores de adhesión celular, factores de reactividad aguda y otras. Los responsables de su puesta en marcha serían la agresión celular, el estrés oxidativo y en definitiva la disfunción

endotelial^{1,10}. Todas estas sustancias serían a su vez testigos (marcadores) y partícipes en el proceso⁷⁻⁹.

Algunos marcadores de inflamación como la PCR (C-protein reactive), Fibrinógeno, TNF- α (transforming growth factor alpha), IL-6 (interleukina 6), marcadores de daño endotelial como la Microalbuminuria y el Factor von Willebran, con una elevada significación estadística, al menos en el 75% de los estudios, por sí mismos o en asociación con otros factores de riesgo CV (cardiovascular), pueden reflejar un perfil metabólico anormal que conduce a un incremento del riesgo de eventos aterotrombóticos. Todos ellos han sido vistos en estudios experimentales y son capaces de inducir glomeruloesclerosis y atrofia tubular^{1,11,12}. Podrían ser de ayuda en algunos procesos diagnósticos y/o terapéuticos.

Otros elementos, como los marcadores de adhesión celular, del proceso de coagulación, leptina y homocisteína, muestran en los estudios un 50% o menos de significación estadística como para ser considerados como marcadores fiables de inflamación y poder ser utilizados como guía a la hora de tomar decisiones de tipo diagnóstico e incluso terapéuticos¹³⁻¹⁵.

Sin embargo no todos los autores se muestran de acuerdo con estos datos ya que no hay correspondencia en cuanto a metodología, resultados y objetivos entre los diferentes estudios. Algunos de los estudios igualan, pero no mejoran, los resultados comparados con los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Por otra parte se ha de tener en cuenta que los marcadores serían a su vez juez y parte, ya que si bien testifican o marcan el proceso, a la vez participan activamente en el mismo^{1,16,17}.

En la ERC la situación es bien diferente ya que la inflamación se encuentra presente en el 30-60% de los casos, como así lo atestigua la presencia de diferentes sustancias que intervienen en los procesos fisiopatológicos de la inflamación.

La determinación de tales proteínas se usa frecuentemente para definir la presencia o no, y el grado de inflamación en un paciente dado¹⁸.

Entre los pacientes con ERC la presencia de inflamación puede estar estrechamente relacionada con aterogénesis acelerada, malnutrición proteica y

Correspondencia: Julio Herrera Pérez de Villar
Unidad de Hipertensión. Servicio de Nefrología
Hosp. General de Asturias
C/ Julián Clavería, s/n
33006 Oviedo
E-mail: jherrerp@telecable.es

anemia. La Insuficiencia Renal (IR) es por sí sola un factor de riesgo CV, reconociéndose en su origen la propia inflamación, y que a su vez sería la responsable de la anemia refractaria a la terapia con epoetina¹⁹.

El incremento en la respuesta inflamatoria en los pacientes con ERC puede ocurrir por los siguientes mecanismos:

- Disminución del aclaramiento de las citocinas proinflamatorias.
- Sobrecarga de volumen con endotoxemia.
- Estrés oxidativo con elevada producción de radicales libres.
- Disminución del nivel de sustancias antioxidantes.
- Presencia de diferentes comorbilidades.

En los pacientes en Hemodiálisis la inflamación crónica puede verse agravada por la exposición a material extraño como los catéteres, membranas de diálisis, solución de diálisis, endotoxinas y posible infección de catéteres o vías de acceso vascular. En cuanto a los pacientes en Diálisis Peritoneal habría que considerar las peritonitis, la constante exposición al líquido de diálisis, la pérdida de función renal residual, la sobrecarga de líquidos y la pérdida de nutrientes a través de la membrana peritoneal. En los pacientes con trasplante renal fracasado podría mejorar la situación de su estado inflamatorio con la nefrectomía del injerto²⁰⁻²².

Sin embargo no existe consenso sobre como, que sustancias y sus valores límite, deberíamos de considerar para valorar la inflamación y su grado, en este tipo de pacientes. Asimismo, tampoco lo hay respecto a que indicaría cada uno de ellos de positivo o negativo. Tanto la PCR, la interleukina-6, el TNF- α y la misma albúmina pueden ser de utilidad clínica en no más del 50% de las situaciones²³⁻²⁵.

Incluso factores de daño CV tradicionales pueden mostrar efectos confundentes de tal manera que un Índice de Masa Muscular (BMI) bajo o al menos no elevado y una cifra de Colesterol (CT) sérico baja, se asocian a un incremento de mortalidad. Un CT en suero bajo con una PCR elevada, asociado a una elevada mortalidad y un CT sérico normal o elevado con una PCR baja, asociado a una mortalidad baja²⁶⁻²⁸.

Si añadimos el que más del 75% de los estudios han sido hechos en distintos tipos de animales, que los datos en humanos son determinaciones en suero de los diferentes marcadores, no existiendo pruebas morfológicas, se comprenderá el escepticismo actual sobre el verdadero valor en relación con la utilidad clínica de todas estas proteínas que intervienen en las diferentes fases del proceso inflamatorio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stuveling EM, Bakker SJL, Hillege HL y cols.: Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk? *Nephrol Dial Transplant* 20: 497-508, 2005.
2. Kallen AJ, Patel PR: In search of a rational approach to chronic kidney disease detection and management. *Kidney Int* 72: 3-5, 2007.
3. Yu HT: Progression of chronic renal failure. *Arch Intern Med* 163: 1417-1423, 2003.
4. Haronn MK, Jaar BG, Hoffman SC y cols.: Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington county, Maryland. *J Am Soc Nephrol* 14: 2934-2942, 2003.
5. Hunsiker LG, Adler S, Caggiula A y cols.: Predictors of the progression of renal disease in the modification of diet in renal disease study. *Kidney Int* 51: 1908-1920, 1997.
6. Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L y cols., on behalf of the «Gruppo Italiano Di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN)»: Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRD in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. *Kidney Int* 53: 1209-1221, 1998.
7. Liu Y: Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney Int* 69: 213-218, 2006.
8. Navarro JF, Mora C: Role of inflammation in diabetic complications. *Nephrol Dial Transplant* 20: 2601-2604, 2005.
9. Hirschberg R, Wang S: Proteinuria and growth factors in the development of tubulointerstitial injury and scarring in kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14: 43-52, 2005.
10. Davignon J, Ganz P: Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 109: 1827-1832, 2004.
11. Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I: Effect of C-reactive protein on vascular cells: evidence for a proinflammatory, proatherogenic role. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14: 33-37, 2005.
12. Ruiz-Ortega M, Rupérez M, Esteban V y cols.: Angiotensin II: a key factor in the inflammatory and fibrotic response in kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 21: 16-23, 2006.
13. McCully KS: Homocystein and vascular disease. *Nat Med* 2: 386-393, 1996.
14. Suliman ME, Barany P, Kalantar-Zadeh K y cols.: Homocysteine in uremia—a puzzling and conflicting story. *Nephrol Dial Transplant* 20: 16-23, 2004.
15. Stenvinkel P, Lonnqvist F, Schalling M. Molecular studies of leptin: implications for renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1103-1107, 1999.
16. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD: Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 38: 1343-1353, 2001.
17. Don BR, Rosales LM, Levine NW y cols.: Leptin is a negative acute phase protein in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 59: 1114-1121, 2001.
18. Yeun JY, Levine RA, Montalillo V y cols.: C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35: 469-476, 2000.
19. Kalantar-Zadeh K: Recent advances in understanding the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome in chronic kidney disease patients: what is next? *Semin Dial* 18: 365-376, 2005.
20. Schindler R, Boenisch O, Fischer C y cols.: Effect of the hemodialysis membrane on the inflammatory reaction *in vivo*. *Clin Nephrol* 53: 452-460, 2000.
21. Ayus JC, Sheikh-Hamad D: Silent infection on clotted hemodialysis access grafts. *J Am Soc Nephrol* 9: 1314-1317, 1998.
22. Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Wang AY y cols.: Chronic inflammation in peritoneal dialysis: the search for the holy grail. *Perit Dial Int* 24: 327-337, 2004.

UTILIDAD DE LOS MARCADORES DE INFLAMACIÓN EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

23. Suffredini AF, Fantuzzi G, Badolato R y cols.: New insights into the biology of the acute phase response. *J Clin Immunol* 19: 203-211, 1999.
24. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Humphrey MH: Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1507-1518, 2004.
25. Liu Y, Caresh J, Eustace JA y cols.: Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 291: 451-460, 2004.
26. Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Kronenberg F y cols.: Epidemiology of dialysis patients and heart failure patients. *Semin Nephrol* 26: 118-127, 2006.
27. Seliger SL: Inflammation and dyslipidemia in nephropathology: an epidemiologic perspective. *Kidney Int* 69: 206-208, 2006.
28. Sarnak MJ, Coronado BE, Grenne T y cols.: Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 57: 327-333, 2002.



Control de la presión arterial y progresión de la enfermedad renal

N. R. Robles

Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ENFERMEDAD RENAL

Es un hecho bien conocido que uno de los órganos afectados por la presencia de hipertensión arterial es el riñón. La hipertensión arterial maligna se describió tempranamente como una causa de insuficiencia renal¹. En niveles menos elevados de presión arterial Perera y cols., comunicaban en 1955 que los pacientes hipertensos que no recibían tratamiento presentan una elevada incidencia de proteinuria e insuficiencia renal². Evidencias posteriores han confirmado la relación entre la preexistencia de hipertensión arterial y el desarrollo ulterior de enfermedad renal³⁻⁵.

El estudio MRFIT (Múltiple Risk Factors Intervention Trial) tras un seguimiento de más de 330.000 pacientes durante 17 años confirmaba la relación entre hipertensión arterial y deterioro de la función renal de manera proporcional a la intensidad de la elevación de la presión arterial⁶. Resultados parecidos se encontraron en el estudio HDFP (Hipertensión Detection and Follow Up Program)⁷.

No menos importante es el hecho de que, en cualquier situación de daño renal no producido por la existencia de hipertensión arterial sistémica, la elevación de la presión arterial se convierte en un importante factor pronóstico de progresión de la insuficiencia renal⁸⁻¹¹. Esto es particularmente marcado en lo que se refiere a la nefropatía diabética¹². La consecuencia final es un círculo vicioso, el daño renal dificulta la excreción renal de sodio y aumenta la presión arterial sistémica, esta se transmite al glomérulo y la presión intraglomerular aumenta. El incremento de la presión dentro del glomérulo condiciona estrés físico sobre el mesangio y la estimulación del sistema renina-angiotensina

con sus efectos estimulantes de la proliferación de las células mesangiales e inflamatorias. Las consecuencias son el aumento de la excreción de albúmina por la orina, primero como microalbuminuria y finalmente como proteinuria y, lo más importante, la fibrosis progresiva del glomérulo. Esto último cierra el círculo vicioso. Por otra parte, la proteinuria que debe ser reabsorbida por el túbulo acaba siendo tóxica para este y aumenta la destrucción del tejido renal (fig. 1).

TRATAMIENTO HIPOTENSOR Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RENAL

Las evidencias sobre el efecto preventivo del tratamiento de la hipertensión arterial esencial sobre la aparición de disfunción renal es escaso debido por un lado al largo tiempo de evolución que ocurre hasta la aparición de disfunción renal detectable en la mayor parte de los casos y, por otra parte, a la relativamente baja prevalencia de la enfermedad renal respecto a otras formas de daño de órgano diana. Pese a ello, el estudio Syst-Eur demostró que el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial

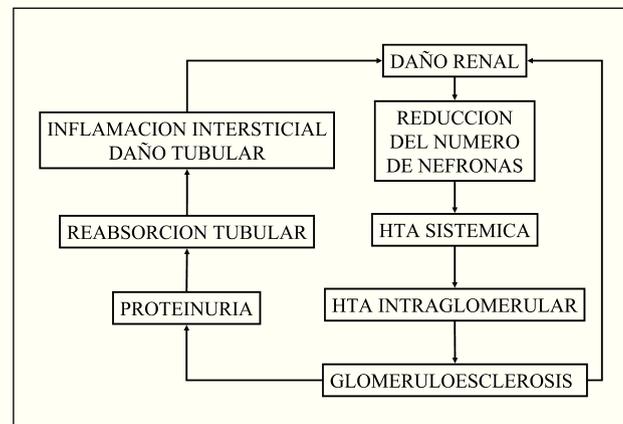


Fig. 1.—Patología de la enfermedad renal: hipertensión y daño glomerular.

Correspondencia: Nicolás Roberto Robles Pérez-Monteoliva
Servicio de Nefrología
Hospital Infanta Cristina
Ctra. de Portugal, s/n
06080 Badajoz
E-mail: nroblesp@senefro.org

esencial con una pauta basada en fármacos bloqueantes de los canales del calcio podía reducir la aparición de proteinuria un 30% y de disfunción renal un 64% en esta población cuando se comparaba con pacientes tratados con placebo¹³.

Sin embargo existe evidencia epidemiológica suficiente que asocia la presencia e intensidad de la hipertensión arterial con la velocidad a la que progresan la proteinuria y la insuficiencia renal disponemos de numerosos estudios que confirman que la reducción de la presión arterial se acompaña de una disminución de la intensidad de la pérdida renal de proteínas y de la progresión de la azotemia. En 1983 Parving y cols., demostraron que la reducción de la PA utilizando diuréticos y betabloqueantes reducía la pérdida urinaria de proteínas y enlentecía la pérdida progresiva de aclaramiento en un grupo de pacientes con nefropatía diabética¹⁴. Diversos estudios publicados después de este han reseñado resultados similares sobre la efectividad del control de la presión arterial en el tratamiento de la enfermedad renal¹⁵⁻¹⁷.

Estudios posteriores, particularmente el MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) han confirmado que el tratamiento adecuado de la hipertensión con cualquier clase de fármaco es la medida más útil de que disponemos para el tratamiento de la enfermedad renal, siendo superior en sus resultados a la dieta de restricción proteica^{18,19}.

INTENSIDAD DE CONTROL DE PRESION ARTERIAL Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL

Actualmente las Guías Clínicas más utilizadas recogen la recomendación de buscar un objetivo de presión arterial en los pacientes con enfermedad renal (< 130/80 mmHg) inferior al que se recomienda para la población hipertensa sin complicaciones (< 140/90 mmHg). Este objetivo es aún más bajo cuando se trata de pacientes con proteinuria superior a 1 g/24 h^{20,21}. Esta última recomendación se basa en los resultados del estudio MDRD donde se realizó una aleatorización factorial construyendo cuatro grupos de seguimiento según la dieta indicada y el nivel de presión arterial objetivo (PAM < 92 mmHg —equivalente a 125/75 mmHg— o PAM < 107 mmHg —equivalente a 140/90 mmHg—). El resultado final demostró una diferencia significativa en la pérdida de función renal entre ambos objetivos de presión arterial pero solamente en los enfermos con proteinuria superiores a 1 g/día¹⁷. Subestudios del MDRD han sugerido que los pacientes con insuficiencia renal podrían beneficiarse de un objetivo de

PAM menor de 98 mmHg (130/80 mmHg) aún cuando la proteinuria no fuese superior a 1 g/día²². La última publicación del estudio sugiere que el beneficio de reducir la PAM por debajo de 92 mmHg es semejante para todos los enfermos y no solamente para aquellos con proteinuria superior 1 g/día.

Como se ha reseñado más arriba el meta-análisis de Bakris sumando once estudios realizados en pacientes con nefropatía diabética demostraba también una clara correlación en línea recta entre el nivel de presión arterial alcanzado y la velocidad a la que progresa la insuficiencia renal¹⁰. Pero previamente el estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) señalaba la asociación (como una variable continua) de los valores históricos de presión con la aparición de disfunción renal incluso dentro de los límites considerados normales de presión arterial (< 140/90 mmHg) en pacientes hipertensos esenciales²³.

Rosansky y cols., también señalaron que, aunque la pérdida de función renal era comparativamente mayor en los enfermos hipertensos comparados con los controles normotensos, en estos últimos la pérdida de función renal también se correlacionaba con la media de la presión arterial en el tiempo. La conclusión final era que incluso niveles de presión arterial < 140/90 mmHg podían ser deletéreos para el riñón. Otros estudios confirman esta visión²⁴.

El estudio AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension) que tenía un diseño factorial con diversos tratamientos (calcioantagonistas, betabloqueantes e IECA) y dos objetivos de presión arterial (entre 102 y 107 mmHg y < 92 mmHg de PAM) no encontró diferencia en la progresión de la insuficiencia renal pero sí encontró una significativa mayor reducción de la proteinuria en el grupo con menor PAM²⁵.

Sin embargo, no todos los estudios son coincidentes en este sentido, el estudio REIN-2 no demostró mejoría del pronóstico de la función renal tras intensificar el control de la PA con un calcioantagonista en pacientes que ya eran tratados con IECA²⁶.

CLASE TERAPÉUTICA Y ENFERMEDAD RENAL

Otra cuestión es si clases de antihipertensivos diferentes pueden actuar de forma diferente sobre la prevención primaria y secundaria de la enfermedad renal. Se ha hablado de un teórico efecto beneficioso de los agentes que bloquean el eje renina-angiotensina al dilatar la arteriola glomerular eferente reduciendo de esta manera la presión intraglomerular renal. Esta propiedad podrían tenerla también los

nuevos calcioantagonistas de la última generación como, por ejemplo, el manidipino²⁷.

Sin embargo, cualquier reducción sistémica de la presión arterial puede reducir la pérdida de proteínas aunque los efectos sobre la presión intraglomerular y la fracción de filtración sean diferentes²⁸. De hecho, en el estudio ALLHAT la mayor reducción de la PA en el grupo tratado con amlodipino puede justificar en parte el mayor efecto nefroprotector comparado con fosinopril^{29,30}. De la misma manera en el estudio ASCOT-BPLA el grupo tratado con amlodipino mostró una menor incidencia de disfunción renal que el grupo tratado con atenolol, pero existía una diferencia muy significativa en las PA de ambos grupos. No obstante, hay que señalar que el fármaco de segunda línea en el grupo amlodipino era un IECA, el perindopril (lo recibía un 58% del grupo) y esto pudo influir en los resultados³¹.

Esto no excluye que, a niveles semejantes de PA, el bloqueo del eje renina-angiotensina pueda tener un valor antiproteinúrico y/o nefroprotector añadido. El efecto clínico de los IECA y ARA ha sido evaluado en múltiples estudios. En el caso particular de los IECA se han realizado hasta ahora cinco meta-análisis que se han recogido en la tabla I, todos ellos incluían pacientes con nefropatía diabética y con otras formas de enfermedad renal, predominando estos últimos³²⁻³⁶. Tomados en conjunto no es posible asegurar que haya un efecto específico de los IECA sobre la progresión de la enfermedad renal más allá del control de la PA.

Lo mismo ocurre con los ARA. En este caso existen diversos trabajos que demuestran un efecto protector de la función renal y reductor de la microalbuminuria y proteinuria en pacientes de nefropatía diabética que parece superior a otros grupos terapéuticos dentro de los mismos niveles de presión arterial³⁷⁻³⁹. Sin embargo, el meta-análisis de Zanchetti y Ruilope no demostraba ningún beneficio más allá del control de la PA entre los diversos tratamientos realizados, aunque si demostraba un mayor beneficio en los pacientes en los que se conseguían niveles inferiores de PA⁴⁰.

Tabla I. Meta-análisis con IECA en enfermedad renal

	Pacientes	Objetivo	Reducción RR	Reducción PA*
Gansevoort	1.124	Proteinuria	38%	-0,5%
Giatras	1.594	IRCT	42%	-4,9/-1,2
Kshirsagar		Proteinuria/IRCT	65/40%	-0,5% (MAP)
Jafar	1.860	Progresión IRC/IRCT	55/56%	-4,5/-2,3
Casas	37.089	Progresión IRC/IRCT	29/17%**	-0,97/+0,23

IRC(T). Insuficiencia renal crónica (terminal). *mmHg. **No significativo.

CONCLUSIONES

El tratamiento de la hipertensión arterial se acompaña de una menor prevalencia de disfunción renal. La reducción de la presión arterial es el elemento fundamental del tratamiento para impedir, o al menos enlentecer, la progresión de la enfermedad renal cualquiera que sea su origen, hipertensivo o de otra clase, y particularmente la nefropatía diabética. El control estricto, con objetivos inferiores a los usados para la población general hipertensa, mejora los resultados del tratamiento y debe ser recomendada en todos los pacientes con insuficiencia renal. Es posible que el bloqueo del eje renina-angiotensina, siempre que se alcancen niveles de presión arteriales similares, pueda tener efectos antiproteinúricos y nefroprotectores añadidos. En consecuencia, este tipo de fármacos deben ser seleccionados como primer tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes renales. El objetivo fundamental del tratamiento será no obstante la reducción de la presión arterial, puesto que de ello se derivan beneficios renales y sistémicos, y no el bloqueo del eje renina-angiotensina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Volhard F, Fahr KT: Die Brightsche Nierenkrankheit. Berlin. Springer Verlag, pp. 247-280, 1914.
2. Perera G: Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis* 1: 33-42, 1955.
3. Whittle JC, Whelton PK, Seidler AJ, Klag MJ: Does racial variation in risk factors explain black-white differences in the incidence of hypertensive endstage renal disease? *Arch Intern Med* 151: 1359-64, 1991.
4. Perry HM Jr, Miller JP, Fornoff JR y cols.: Early predictors of 15-year endstage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 25: 587-94, 1995.
5. Rosansky SJ, Hoover DR, King L, Gibson J: The association of blood pressure levels and change in renal function in hypertensive and nonhypertensive subjects. *Arch Intern Med* 150: 2073-2076, 1990.
6. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE y cols.: Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 334: 13-18, 1996.
7. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG, Schneider KA: Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 13 (Supl.): 180-93, 1989.
8. Brazy PC, Stead WW, Fitzwilliam JF: Progression of renal insufficiency: role of blood pressure. *Kidney Int* 35: 670-674, 1989.
9. Wright JP, Salzano S, Brown CB, El Nahas AM: Natural history of chronic renal failure: a reappraisal. *Nephrol Dial Transplant* 7: 379-383, 1992.
10. Rosansky SJ, Hoover DR, King L, Gibson J: The association of blood pressure levels and change in renal function in hypertensive and nonhypertensive subjects. *Arch Intern Med* 150: 2073-2076, 1990.

CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL

11. Brazy PC, Stead WW, Fitzwilliam JF: Progression of renal insufficiency: role of blood pressure. *Kidney Int* 35: 670-674, 1989.
12. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R y cols.: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committee Working Group. *Am J Kidney Dis* 36: 646-661, 2000.
13. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhäger WH, De Leeuw PW, Leonetti G, Nachev C, Rodicio JL, Tuomilehto J, Fagard R, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 19: 511-519, 2001.
14. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA: Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1: 1175-1179, 1983.
15. Bergstrom J, Alvestrand A, Bucht H, Gutiérrez A: Stockholm clinical study on progression of chronic renal failure —an interim report. *Kidney Int* (Supl. 27): S110-S114, 1989.
16. Hartford M, Wendelhag I, Berglund G, Wallentin I, Ljungman S, Wikstrand J: Cardiovascular and renal effects of long-term antihypertensive treatment. *JAMA* 259: 2553-2557, 1988.
17. Pettinger WA, Lee HC, Reisch J, Mitchell HC: Long-term improvement in renal function after short-term strict blood pressure control in hypertensive nephrosclerosis. *Hypertension* 13 (6 Pt 2): 766-772, 1989.
18. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G, for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group: the effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 330: 877-884, 1994.
19. Bergstrom J, Alvestrand A, Bucht H, Gutiérrez A: Progression of chronic renal failure in man is retarded with more frequent clinical follow-ups and better blood pressure control. *Clin Nephrol* 25: 1-6, 1986.
20. Guidelines Committee of the 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 21: 1011-1053, 2003.
21. The Seventh Report of Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289: 2560-72, 2003.
22. Modification of Diet in Renal Disease Study Group: Hebert LA, Kusek JW, Greene T, Agodoa LY, Jones CA, Levey AS y cols.: Effects of Blood Pressure Control on Progressive Renal Disease in Blacks and Whites. *Hypertension* 30: 428-435, 1997.
23. Perneger TV, Nieto FJ, Whelton PK, Klag MJ, Comstock GW, Szklo M. A prospective study of blood pressure and serum creatinine. *Results from the «Clue» Study and the ARIC Study* *JAMA* 269: 488-493, 1993.
24. Siewert-Delle A, Ljungman S, Hartford M, Wikstrand J: Effects of intensified blood-pressure reduction on renal function and albumin excretion in primary hypertension. Addition of felodipine or ramipril to long-term treatment with beta-blockade. *Am J Hypertens* 8: 113-123, 1995.
25. Wright JT, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J y cols.: for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group Effect of Blood Pressure Lowering and Antihypertensive Drug Class on Progression of Hypertensive Kidney Disease Results From the AASK Trial. *JAMA* 288: 2421-2431, 2002.
26. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganava M, Ene-lordache B, Turturro M y cols., for the REIN 2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 365: 939-946, 2005.
27. Robles NR: Calcium antagonists and renal failure: new properties for new generations. *Med Hypotheses Res* 3: 709-725, 2006.
28. Hemmeler MH, De Zeeuw D, Gansevoort RT, De Jong PE. Blood pressure reduction initiates the antiproteinuric effect of ACE inhibition. *Kidney Int* 49: 174-180, 1996.
29. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 288: 2981-2990, 2002.
30. Wright JT, Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE y cols.: for the ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in Hypertensive Black and Nonblack Patients Treated With Chlorthalidone, Amlodipine, and Lisinopril. *JAMA* 293: 1595-1608, 2005.
31. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M y cols., for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 366: 895-906, 2005.
32. Kshirsagar AV, Joy MS, Hogan SL, Falk RJ, Colindres RE: Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: a systematic overview of randomised placebo-controlled trials. *Am J Kidney Dis* 35: 695-707, 2000.
33. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmeler MH, De Zeeuw D, De Jong PE: Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: A meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1963-1974; 1995.
34. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, for the ACE Inhibition in Progressive Renal Disease Study Group: angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 135: 73-87, 2001.
35. Giatras I, Lau J, Levey AS, for the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group: Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a metaanalysis of randomized trials. *Ann Intern Med* 127: 337-345, 1997.
36. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ: Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 366: 2026-2033, 2005.
37. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH y cols.: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345 (12): 861-9, 2001.
38. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB 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.
39. 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* 345: 870-878, 2001.
40. Zanchetti A, Ruilope LM: Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 20: 2099-2110, 2002.



Renoprotección: papel del bloqueo del sistema renina-angiotensina

P. Aranda Lara y M.^a D. Martínez Esteban

Unidad de Hipertensión y Prevención de Riesgo Vascular. Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

INTRODUCCIÓN

Por su trascendencia sanitaria y socioeconómica, la Enfermedad Renal Crónica (ERC) y su expresión clínica final, la Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT), reúnen todas las características para ser consideradas hoy día como un problema de salud pública en los países desarrollados¹. Más aún, la perspectiva para un futuro inmediato es que su impacto siga creciendo como consecuencia directa de un aumento en su prevalencia fruto de dos factores: el aumento de la esperanza de vida media en la población general y la adquisición de hábitos de vida nada cardiosaludables conducentes a un incremento en la prevalencia de los dos factores de riesgo más significativos para el desarrollo de ERC: la hipertensión arterial (HTA) y la Diabetes Mellitas tipo 2². Por otro lado no podemos olvidar la magnificación del problema que supone la interconexión etiopatogénica entre ERC y Enfermedad Cardiovascular (ECV)^{1,3,4}.

Desde el punto de vista socio-económico los costes son tan elevados⁵ que son precisas iniciativas de toda índole, dirigidas a la prevención no sólo primaria, sino también secundaria y terciaria de la IRCT, y que impliquen además de los profesionales sanitarios (por supuesto no sólo Nefrólogos), a las Sociedades Médicas y organismos gubernamentales¹.

Factores de riesgo para el desarrollo de ERC-ECV

Las íntimas interrelaciones etiopatogénicas entre ERC-ECV están sustentadas en una serie de factores de riesgo que suelen ser, en gran medida, expresión fenotípica del concurso de factores genéticos y medioambientales; y en la mayoría de los casos susceptibles de modificación mediante una intervención terapéutica higiénico-dietética y farmacológica.

Correspondencia: Pedro Aranda Lara
Unidad de Hipertensión Arterial
Hospital Carlos Haya
Avda. Carlos Haya, s/n
29010 Málaga
E-mail: pedro.aranda.sspa@juntadeandalucia.es

Estos factores de riesgo, recogidos en la tabla I, producen no sólo efectos patogénicos independientes sino que al mismo tiempo hay una agregación de esos efectos que determinan un incremento exponencial del riesgo del paciente con ERC tanto para acelerar la progresión hacia IRCT como para favorecer la aparición de otras complicaciones cardiovasculares.

Por ello es evidente que el enfoque terapéutico de estos pacientes debe ser global, actuando sobre todos los factores concurrentes en un paciente y tratando de conseguir los objetivos señalados en las guías de actuación clínica.

Entre los factores de riesgo con mayor impacto cardiovascular y en la progresión hacia la IRCT destacan la HTA y la proteinuria⁶⁻⁸. Podemos decir que el control de ambos factores es «causa sine qua non» para disminuir el riesgo cardiovascular (RCV) y retardar la progresión hacia IRCT en el paciente con ERC.

Con esta premisa sería interesante tener un medio terapéutico que nos permitiera tanto controlar la presión arterial (PA) como reducir la proteinuria. Ese eslabón es el bloqueo farmacológico del Sistema Renina-Angiotensina (SRA).

Importancia del bloqueo farmacológico del SRA

La Angiotensina II, a través de la activación de su receptor AT1, puede ser considerada como un factor de riesgo vascular independiente.

Tabla I. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica: agregación del riesgo cardiovascular y renal

• Hipertensión arterial	• Alteraciones del metabolismo calcio-fósforo
• Diabetes mellitus	• Hiperhomocisteinemia
• Obesidad	• PCR us
• Síndrome metabólico	• Activación SRA
• Dislipemia	• Citocinas proinflamatoria
• Retención hidrosalina	• Factores de crecimiento
• Proteinuria	• Factores tromboticos
• Anemia	• Factores profibróticos.
• HVI	

Tabla II. Efectos de angiotensina II en el *continuum* cardiovascular

• Vasoconstricción	• Profibróticos
• Liberación adrenalina	• Aumento proliferación CML
• Retención hidrosalina	• Disfunción endotelial
• Pro-inflamatorios	• Aumento estrés oxidativo.
• Pro-trombóticos	

Además de participar en el desarrollo y mantenimiento de la HTA, así como interaccionar fisiopatológicamente con otros factores de riesgo tales como alteraciones del metabolismo hidrocárbónico, obesidad o hipercolesterolemia, participa, por sus efectos fisiopatológicos propios, tanto en el remodelado cardiovascular como en el desarrollo, progresión y complicaciones de la placa atero-arterioesclerótica (tabla II)⁹.

Pero además de su contribución al RCV, la liberación de Angiotensina II a nivel tisular renal participa muy activamente en el desarrollo y progresión del daño renal a través tanto de sus efectos hemodinámicas intrarrenales, produciendo hipertensión intraglomerular e hiperfiltración glomerular, como por sus efectos patológicos estructurales promocionando inflamación, proliferación celular, fibrosis y trombosis, factores todos conducentes a la esclerosis glomerular¹⁰.

En consecuencia, salvo contraindicaciones clínicas bien establecidas, los beneficios cardiovasculares y renales del bloqueo farmacológico del SRA debieran hacer mandatorio el uso de fármacos bloqueantes del SRA en pacientes con ERC^{1,10}.

Evidencias clínicas con el bloqueo farmacológico del SRA en renoprotección

El bloqueo farmacológico del SRA, ya sea con Inhibidores del Enzima de Conversión (IECAs), antagonistas del receptor AT1 de la Angiotensina II o su combinación, se traduce en beneficios protectores cardiovasculares, renales y metabólicos, por lo que estos agentes farmacológicos son considerados como primer escalón terapéutico en pacientes con ERC^{1,10}.

A sus acciones antihipertensivas añaden una serie de beneficios más allá del control tensional (tabla II) que, a través de interferir con múltiples procesos fisiopatológicos ligados al *continuum* de la ECV y renal, se traducen en beneficios cardiovasculares y en un retraso en la progresión de la ERC hacia estadios avanzados.

Un reciente análisis de los datos de los estudios más relevantes con IECAs en nefroprotección¹¹ con-

cluye tras un análisis multifactorial, que estos fármacos producen un beneficio adicional a su efecto antihipertensivo en nefropatías no diabéticas retardando su progresión hacia la IRCT, independientemente de la escala de riesgo, si la proteinuria es mayor de 500 mg en 24 horas. Sin embargo este beneficio no parece evidente en pacientes con proteinuria inferior a 500 mg en 24 horas, incluso entre los pacientes con más alto riesgo. En relación a posibles beneficios cardiovasculares, aunque algún estudio¹² ha puesto de manifiesto significativos efectos beneficiosos en la reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes con disfunción renal; no obstante, quizá porque la objetivación de los efectos cardiovasculares precise un mayor periodo de seguimiento para ser evaluados, son precisos más estudios que definan o no estos beneficios. En cambio en pacientes con nefropatía diabética, salvo el estudio de Lewis y cols. en Diabéticos tipo 1¹³, los datos de la literatura sobre nefropatía en diabéticos tipo 2 no son uniformes y, en general, engloban pequeños números de pacientes y no muy extenso periodo de seguimiento.

Por el contrario, los datos sobre efectos renoprotectores con ARaII son más consistentes e nefropatía diabética que no diabética. Los datos del estudio Renal¹⁴ y IDNT¹⁵ ponen de manifiesto en pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía en fase abierta, un retardo manifiesto en la progresión hacia la IRCT a pesar de no conseguirse los objetivos de PA que marcan las guías¹⁶ para estos pacientes.

No existen hasta el momento estudios consistentes (en número de pacientes y tiempo de seguimiento) diseñados para comparar IECAs *versus* ARaII en renoprotección.

La posibilidad del bloqueo dual, sinérgico, del SRA ha estimulado el uso de la combinación IECA-ARaII en nefroprotección.

Un reciente meta análisis por Doultou y cols.¹⁷ indicaba una superioridad en el efecto antiproteinúrico de la combinación frente a IECAs o ARaII utilizados aisladamente; no obstante, como señalan los autores, en general, con excepción del estudio de Nakao y cols.¹⁸, existe una gran divergencia en cuanto a resultados, dosis utilizadas de estos agentes, periodo de seguimiento y escaso número de pacientes que restan validez a los resultados finales. Por tanto, aunque es una alternativa terapéutica válida, no obstante son necesarios estudios más amplios que comparen en igualdad de potencia terapéutica, sus beneficios frente a otras alternativas de tratamiento.

Además, como veremos más adelante, existen otras opciones terapéuticas que pueden alcanzar similares beneficios de nefroprotección que el bloqueo dual y posiblemente con mejor perfil de tolerabilidad, ya

Tabla III. Limitaciones de la combinación IECA-ARA II en pacientes con enfermedad renal crónica

- Mínimo efecto aditivo antihipertensivo (salvo en caso de depleción de volumen).
- Mayor riesgo de aparición de efectos secundarios clínicos (promovidos por los IECAs, tales como tos, disfunción eréctil, empeoramiento de la anemia...).
- Mayor elevación de los niveles de potasio y riesgo de hiperkalemia.
- Más deterioro funcional renal de tipo hemodinámico.
- Mayor escape de angiotensina II y aldosterona.
- Necesidad de ajuste de dosis con IECA.

que como se muestra en la tabla III, la combinación IECA-ARAII en pacientes con ERC presenta una serie de limitaciones para su uso clínico, de manera especial si está presente una insuficiencia renal.

Parece, pues, evidente que cualquier alternativa terapéutica que bloquee el SRA promueve beneficios adicionales al control de la PA en pacientes con ERC basadas en su efecto antiproteinúrico y posiblemente, otros efectos estructurales intrarrenales no suficientemente evaluados en la clínica nefrológica, pero sustentados por múltiples estudios experimentales.

Por otro lado, quizá la naturaleza multifactorial del proceso patológico acompañante a la ERC y fallos en el diseño de los estudios (número de pacientes, dosis de los fármacos, tiempo de seguimiento...), no han permitido establecer de forma fehaciente la existencia o no de beneficios en prevención cardiovascular con el uso de estos agentes en pacientes con ERC.

Nefroprotección con bloqueo SRA: ¿Importa el fármaco y la dosis?

Hemos revisado sucintamente los datos más relevantes en la literatura médica sobre el uso de IECAs, ARAII y su combinación en nefroprotección. Sin embargo, a este respecto convendría preguntarse si existen factores que, en relación con el tipo de fármaco y la dosis, pudieran modular la respuesta terapéutica nefroprotectora a estos agentes.

Centraremos la atención en una alternativa terapéutica que día a día va extendiéndose y tomando cuerpo de evidencia: el uso de ARA II en dosis elevadas, más altas que las empleadas usualmente como antihipertensivas.

Este planteamiento terapéutico tiene una amplia base racional para su predicamento que está sustentada en consideraciones fisiopatológicas.

Teóricamente, si la activación del receptor AT1 (rAT1) juega un papel central en los efectos fisiopatológicos de la Angiotensina II, cuanto más intenso sea su

Tabla IV. Tolerabilidad de los bloqueantes del SRA en pacientes con enfermedad renal crónica. Ventajas de ARA II versus IECAs

- Menor número de efectos secundarios como tos o disfunción eréctil.
- No empeora la anemia del paciente con ERC.
- Menor incremento de los niveles de potasio y riesgo de hiperkalemia.
- No necesidad de ajuste de dosis en relación a los estadios de ERC.

bloqueo, tanto mayor beneficio terapéutico. En este sentido los ARA II bloquean de forma específica y más intensa los rAT1 que los IECAs y además existe una relación directamente proporcional entre la dosis utilizada y el porcentaje de receptores bloqueados. Por tanto, si aumentamos la dosis, el beneficio resultante será mayor. A nivel renal, el beneficio derivado de este mayor bloqueo se ve amplificado por dos hechos relevantes¹⁸. De una parte la distribución glomerular y tubular del rAT1, al contrario del receptor de ECA de predominio a nivel del área yuxtamedular, se localiza preferentemente en el área con mayor densidad de nefronas: la corteza renal. Y por otro lado, es conocido como tanto en la nefropatía diabética como no diabética, el mayor porcentaje de Angiotensina II a nivel renal se genera vía cimasa, cuya síntesis no puede ser frenada por inhibición de la enzima de conversión.

Además, la inhibición específica del rAT1 con ARAII, al contrario de la acción no específica del IECA, se acompaña de un fenómeno de bio-feedback de una sobrerregulación del rAT2, al cual cada día se le reconocen más beneficios hemodinámicas y estructurales renales¹⁸⁻²¹, que incrementan los efectos beneficiosos del bloqueo del rAT1.

Finalmente, estos razonamientos fisiopatológicos se acompañan de un hecho clínico incuestionable: el mejor perfil de seguridad clínica y bioquímica de los ARAII frente a los IECAs en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (tabla IV).

Pero, ¿se ven estos razonamientos refrendados por la experiencia clínica? Hasta el momento no son muchas las experiencias clínicas publicadas con altas dosis de ARAII en renoprotección, pero las existentes son consistentes en los beneficios antiproteinúricos que se correlacionan con la dosis y sobre la función renal, así como en su excelente tolerabilidad clínica y bioquímica^{18,22-25}. Más aún, experimentalmente se ha demostrado que el uso de dosis supramáximas de ARAII es capaz no sólo de interferir con los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la progresión del daño renal y frenar su evolución hacia la IRCT, sino también de regresar muchas de estas lesiones^{26,27}.

En conclusión, basados en consideraciones fisiopatológicas acerca del papel de la activación del SRA en el desarrollo y progresión del daño tanto renal como cardiovascular, y en las evidencias clínicas de los beneficios de su bloqueo farmacológico, el uso de agentes como los IECAs y los ARA II o su combinación deben ser considerados, salvo contraindicación, como de primera elección terapéutica para el paciente con ERC.

BIBLIOGRAFÍA

- DuBose TD: American Society of Nephrology Presidential Address 2006: Chronic Kidney Disease as a public health threat—New strategy for a growing problem. *J Am Soc Nephrol* 18: 1038-1045, 2007.
- Codream I, Perico N, Sharma SK, Sdriepati A, Remuzzi G: Prevention programmes of progressive renal disease in developing nations. *Nephrology* 11: 321-328, 2006.
- Berl T, Henrich W: Kidney heart interactions: Epidemiology, pathogenesis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 8-12, 2006.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Shih CY: Chronic Kidney Disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 351: 1296-1305, 2004.
- Trivedi HS, Pang MM, Campbell A, Saab P: Slowing the progression of chronic renal failure: economic benefits and patients' perspectives. *Am J Kidney Dis* 39: 721-729, 2002.
- Ravera M, Re M, Deferrari L, Vettoretti S, Deferrari G: Importance of blood pressure control in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 17: S103-S106, 2006.
- Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG y cols.: Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 123: 754-762, 1995.
- Abbate M, Zoga C, Remuzzi G: How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol* 17: 2974-2984, 2006.
- Eddy A, Neilson EG: Chronic Kidney Disease progression. *J Am Soc Nephrol* 17: 2964-2966, 2006.
- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI): Clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 43 (Supl. 1): S1-S290, 2004
- Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, Tighionart H, Landa M, De Jong P y cols.: progression risk, urinary protein excretion and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 18: 1959-1965, 2007.
- Yusuf S, Slight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G: Effect of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342: 145-153, 2000.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Robide RD: the effect of angiotensin —converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329: 1456-1462, 1993.
- Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G y cols.: Effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 851-860, 2001.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl J, Pohl MA, Lewis JB 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.
- 2007 Guidelines for Management of Arterial Hypertension. ESH/ESC. *J Hypertension* 25: 1105-1188, 2007.
- Doulton TW, He F, McGregor G: Systematic review of combined angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension* 45: 88-886, 2007.
- Aranda P, Segura J, Ruilope LM, Aranda FJ, Frutos MA, López V, López de Novales E: Long-Term Renoprotective Effects of Standard Versus High doses of telmisartan in Hypertensive Nondiabetic Nephropathies. *Am J Kidney Dis* 46: 1074-1079, 2005.
- Cao Z, Nelly DJ, Cox AJ, Casley D, Forbes J, Martinello P y cols.: The angiotensin type 2 receptor is expressed in adult rat kidney and promotes cellular proliferation and apoptosis. *Kidney Intern* 58: 2437-2451, 2000.
- Esteban V, Lorenzo O, Ruiperez M, Mezzano S, Blanco J y cols.: Angiotensin II, via AT1 and AT2 receptors and NF-kappa B pathway, regulates the inflammatory response in unilateral ureteral obstruction. *J Am Soc Nephrol* 15: 1514-1529, 2004.
- Berl T: Angiotensin converting enzyme inhibitors versus AT1 receptor antagonist in cardiovascular and renal protection: The case for the AT1 receptor antagonist. *J Am Soc Nephrol* 15: (Supl. 1): S71-S76, 2004.
- Weinberg MI, Zappe DH, Ashton M, Weinberg MS: Safety and tolerability of high – dose angiotensin receptor blocker therapy in patients with chronic kidney disease: A pilot study. *Am J Nephrol* 24: 340-345, 2004.
- Weinberg MS, Weinberg AJ, Cord R, Zappe DH: The effect of high-dose angiotensin II receptor blockade beyond maximal recommended doses in reducing urinary protein excretion. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2: S196-S198; 2001.
- Schmieder R, Klingbeil A, Fleischmann E, Veelken R, delles Ch: Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: A double-blind, randomised prospective study. *J Am Soc Nephrol* 16: 3038-3045, 2005.
- Rossing K, Schjoedt K, Jensen BR, Boosme F, Parving HH: Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Intern* 68: 1190-1198, 2005.
- Fujihara CK, Velho M, Malheiros DM, Zatz P: An extremely high dose of lasartan affords superior renoprotection in the remnant model. *Kidney Intern* 67: 1913-1924, 2005.
- Yu Ch, Gong R, Rifai A, Tolbert E, Dworkin LD: Long-term, high-dosage candesartan suppresses inflammation and injury in chronic kidney disease: Nonhemodynamic renal function. *J Am Soc Nephrol* 18: 750-759, 2007.



Calcioantagonistas en el tratamiento de la hipertensión asociada al síndrome metabólico. Ensayos con manidipino

F. J. Martínez Martín

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

CALCIOANTAGONISTAS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ASOCIADA AL SÍNDROME METABÓLICO. ENSAYOS CON MANIDIPINO

El concepto contemporáneo de «síndrome metabólico» arranca de la definición de «síndrome X» por Gerald Reaven en la conferencia Banting de 1988, en la que unió diversas líneas de evidencia sobre la asociación de múltiples factores de riesgo cardiovascular¹. Eskil Kylin en 1922² y Gregorio Marañón en 1923³ ya habían establecido que «la hipertensión es un estado prediabético», pero el antecedente inmediato fue la demostración por Eleuterio Ferraninni y cols. en 1987 de que la hipertensión arterial esencial se asocia a resistencia insulínica⁴.

Efectos metabólicos de los fármacos antihipertensivos

No sólo la existencia de hipertensión arterial, sino también el tratamiento antihipertensivo estaba implicado en el deterioro metabólico de los pacientes hipertensos, especialmente en la época (años 70 y 80) en que los principales fármacos utilizados eran β -bloqueantes no selectivos (propranolol, etc.) y diuréticos tiazídicos a dosis altas. El estudio de prevención primaria de Goteborg demostró que el uso de estos fármacos podía multiplicar hasta por 4 (tiazidas) o por 6 (β -bloqueantes) la incidencia de DM-2 con respecto a los pacientes hipertensos no tratados⁵; además, dichos fármacos deterioran significativamente el perfil lipídico⁶. Así pues, el tratamiento de la hipertensión con estos fármacos resultó mucho menos eficaz en la prevención de la enfermedad coronaria que lo que hubiera podido es-

timarse por la reducción obtenida en la presión arterial⁷.

A finales de los 80 se introdujeron en el arsenal antihipertensivo nuevos grupos de fármacos: los calcioantagonistas y los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECAs). Pronto se hizo evidente que los IECAs mejoraban el metabolismo hidrocarbonado⁸. Un ensayo muy publicitado demostró que captopril mejoraba la sensibilidad insulínica de los pacientes hipertensos en un 11% mientras que hidroclorotiazida la reducía en un 18,5%, deteriorando además el perfil lipídico⁹. Los mismos autores compararon un calcioantagonista (diltiazem) con un β -bloqueante selectivo (atenolol), mostrando que el atenolol deterioraba tanto el metabolismo hidrocarbonado como el lipídico, mientras que los efectos del calcioantagonista eran neutrales, a igualdad de potencia antihipertensiva¹⁰. Por entonces se demostraron también efectos metabólicos positivos con un nuevo grupo de antihipertensivos, los fármacos α -bloqueantes selectivos¹¹.

En los 90 se introdujeron los antagonistas del receptor de angiotensina-II, o ARA-II, que también demostraron efectos metabólicos favorables¹². Grandes ensayos clínicos, como LIFE¹³ (ARA-II vs β -bloqueante) o ASCOT¹⁴ (calcioantagonista + IECA vs β -bloqueante + tiazida) han demostrado la superioridad de los «nuevos» fármacos frente a los convencionales, tanto en términos de morbi-mortalidad cardiovascular como de incidencia de DM-2. Múltiples ensayos han demostrado que los tratamientos basados en IECAs, ARA-II y calcioantagonistas reducen la incidencia de diabetes en los pacientes hipertensos en comparación con los basados en β -bloqueantes y diuréticos tiazídicos¹⁵.

La introducción del concepto de «síndrome metabólico» provocó una mayor sensibilización hacia los efectos metabólicos de los fármacos antihipertensivos, lo que ha redundado en una mejoría progresiva de los resultados del tratamiento de la hipertensión. Los β -bloqueantes han mejorado su selectividad y su perfil metabólico con la introducción de nue-

Correspondencia: Francisco Javier Martínez Martín
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín
35020 Las Palmas de Gran Canaria
E-mail: dr.j.martinez@gmail.com

vos fármacos como nebivolol y carvedilol¹⁶, mientras que las tiazidas se utilizan actualmente en la mayoría de los casos a dosis bajas, lo que debería reducir sus efectos desfavorables. Quizá existe en la actualidad un exceso de complacencia con la dosificación de tiazidas en los pacientes hipertensos de alto riesgo metabólico; la dosis típica de hidroclorotiazida en asociación se está desplazando de 12,5 a 25 mg diarios, mientras que ensayos como STAR han demostrado que la combinación de dosis «bajas» de hidroclorotiazida (12,5-25 mg) y losartán triplica la incidencia de diabetes frente a la combinación de verapamilo y trandolapril en pacientes hipertensos no diabéticos con síndrome metabólico¹⁷. Otro ensayo en pacientes hipertensos ancianos con diabetes tipo 2 demostró que la combinación olmesartán + hidroclorotiazida (20/12,5 mg) aumentaba en un 11,1% la resistencia insulínica, mientras que la combinación manidipino + delapril (10/10 mg) la reducía en un 25,2%¹⁸. Estos resultados nos obligan a reevaluar la supuesta inocuidad metabólica de las asociaciones fijas con dosis bajas de hidroclorotiazida y la idoneidad de su uso en pacientes con síndrome metabólico, prediabetes o diabetes mellitus tipo 2. Es cierto que en muchos de estos pacientes está indicado el tratamiento diurético por sobrecarga de Na⁺ y/o de volumen, pero en estos casos pueden usarse los diuréticos del asa, cuyo riesgo metabólico es marcadamente inferior al de los diuréticos tiazídicos¹⁹.

Calcioantagonistas, diabetes y síndrome metabólico

Los primeros calcioantagonistas se introdujeron en los 80, y desde el principio se estableció que su perfil metabólico era favorable¹⁰. Sin embargo, eran fármacos de vida corta, con múltiples inconvenientes (descenso brusco de la presión arterial, activación simpática, taquicardia, aumento de la demanda miocárdica de oxígeno); Estudios no aleatorizados (donde previsiblemente se asignaron calcioantagonistas a los sujetos con patología de mayor gravedad) encontraron mayor incidencia de infarto de miocardio en pacientes tratados con estos fármacos²⁰, dando lugar a una «leyenda negra» de los calcioantagonistas, a los que se atribuyó a mediados de los 90 aumento de la mortalidad, hemorragia gastrointestinal, cáncer, etc. Solamente cuando estuvieron disponibles datos de grandes ensayos aleatorios quedó demostrada la efectividad y seguridad del tratamiento con calcioantagonistas²¹.

Algunos autores desaconsejaron el empleo de calcioantagonistas en pacientes diabéticos hipertensos²². Se ha observado que el tratamiento con cal-

cioantagonistas dihidropiridínicos no reduce la excreción de albúmina en la misma medida que otros fármacos con acción antihipertensiva equivalente; la albuminuria puede incluso aumentar²³, lo que se atribuye a un aumento relativo de la presión intraglomerular debido a una vasodilatación selectiva de las arteriolas aferentes por estos fármacos. En un estudio aleatorizado (ABCD) los pacientes con DM-2 e hipertensión tratados con nisoldipino tuvieron una incidencia de IAM muy superior a la de los tratados con enalapril²⁴, lo que probablemente está relacionado con la brusca hiperactivación simpática que provoca dicho fármaco (que no llegó a comercializarse en nuestro mercado).

En los años 90 se introdujo una nueva generación de calcioantagonistas con vida más prolongada y menor activación simpática; los grandes ensayos con estos fármacos han resultado favorables, con resultados de morbi-mortalidad cardiovascular sistemáticamente iguales o superiores a los fármacos con los que se han comparado, con resultados especialmente favorables en la prevención del ictus²¹. Ahora bien, es en el caso de los pacientes diabéticos hipertensos cuando los calcioantagonistas han demostrado neta superioridad frente a los tratamientos convencionales. Por ejemplo, en el ensayo HOT²⁵, con 18.790 pacientes hipertensos esenciales tratados con una pauta escalonada basada en felodipino, el tratamiento en hipertensos no diabéticos no demostró una reducción significativa de la morbi-mortalidad cuando la presión diastólica diana se redujo a de 90 a 80 mmHg, mientras que en el subgrupo de los 1.501 pacientes diabéticos se observó una reducción del 51% del riesgo relativo de eventos cardiovasculares ($p < 0,005$) y del 66% de la mortalidad global ($p < 0,01$). En el ensayo SYST-EUR²⁶, con pacientes ancianos con hipertensión sistólica aislada tratados con una pauta basada en nitrendipino, en el subgrupo de los 492 pacientes diabéticos se observaron reducciones espectaculares de riesgo relativo: 69% para los eventos cardiovasculares, 73% para los ictus, 63% para los infartos de miocardio, 55% para la mortalidad global, 76% para la mortalidad cardiovascular y 33% para la proteinuria, todas ellas muy significativas; en cambio para los 4.203 no diabéticos, las reducciones fueron del 26% para los eventos cardiovasculares, 38% para los ictus, 21% para los infartos de miocardio, 6% para mortalidad global, 13% para la mortalidad cardiovascular y 20% para la proteinuria (sólo fueron significativas las dos primeras). En ambos ensayos, el tratamiento intensivo basado en un calcioantagonista de los pacientes diabéticos consiguió que sus tasas de eventos y muerte cardiovascular se hicieran equivalentes a los de los no diabéticos.

La «leyenda negra» de los calcioantagonistas pertenece al pasado, en la actualidad son un grupo terapéutico de indiscutible utilidad en el tratamiento de la hipertensión, insuperado en la prevención del ictus y con resultados similares a los otros grupos en la prevención de otros eventos cardiovasculares y de la muerte de causa cardiovascular²¹; y por su excelente tolerancia desde el punto de vista metabólico son claramente preferibles a los tratamientos convencionales en el tratamiento de la hipertensión de los pacientes diabéticos. Es lógicamente previsible que los pacientes no diabéticos pero afectados de síndrome metabólico puedan beneficiarse igualmente del tratamiento con calcioantagonistas, pero desgraciadamente apenas existe evidencia en este sentido. Hasta la fecha no se han realizado grandes ensayos aleatorios en estos pacientes, y solamente en ASCOT¹⁴ se ha analizado específicamente un subgrupo de pacientes hipertensos con síndrome metabólico, resultando en una reducción de riesgo cardiovascular con el tratamiento basado en un calcioantagonista similar a la observada en los pacientes sin síndrome metabólico.

Manidipino y canales de calcio tipo T

Manidipino (junto a benidipino, nilvadipino y efonidipino) pertenece a una nueva generación de calcioantagonistas dihidropiridínicos que se caracterizan porque bloquean aproximadamente por igual los canales de calcio tipo L y tipo T, mientras que todos los anteriormente disponibles bloquean de forma casi exclusiva los canales tipo L²⁷. Los canales tipo L se activan típicamente por despolarizaciones intensas causando un flujo prolongado de iones de calcio, mientras que los tipo T se activan por despolarizaciones débiles que causan un flujo transitorio. El tono del músculo liso arterial depende en general de la actividad de los canales L, con algunas excepciones importantes. Las arteriolas eferentes glomerulares no presentan canales L, por lo que su tono depende de los canales T²⁸, además de los receptores AT₁ de angiotensina II. A diferencia de los calcioantagonistas convencionales, que dilatan solamente las arteriolas aferentes y tienden a aumentar la presión intraglomerular y por tanto la excreción de albúmina, manidipino dilata también las arteriolas eferentes y reduce la presión glomerular. Por este motivo, manidipino produce, sólo²⁹ o en asociación con bloqueantes del sistema renina-angiotensina³⁰ reducciones drásticas de la excreción de albuminuria, muy superiores a las que se pueden obtener con calcioantagonistas convencionales.

Con la excepción de las arteriolas eferentes (y posiblemente las pulmonares)³¹, los canales T tienen poca influencia sobre la hemodinámica y el tono vascular. En general, estos canales no se expresan en las células quiescentes, sino durante la proliferación (fase G1/S)³². Su estimulación tiene efectos determinantes sobre el metabolismo celular, estimulando la producción de múltiples factores de vasoconstricción, proliferación, inflamación, fibrosis, y desencadenando la activación de los sistemas renina-angiotensina-aldosterona locales³³. Estudios básicos y clínicos han demostrado que manidipino bloquea la producción de estos factores (ver tabla I)³³⁻⁴⁷. Por lo tanto, el bloqueo de los canales T con manidipino puede implicar importantes ventajas no hemodinámicas sobre el tratamiento antihipertensivo con calcioantagonistas convencionales. Las implicaciones clínicas de todos estos resultados son difíciles de calibrar, puesto que la investigación clínica ha ido muy por detrás de la básica en este campo. Sin embargo, un ensayo clínico a largo plazo ha mostrado que la reducción de la hipertrofia cardíaca con manidipino es superior a la obtenida con lisinopril, aunque la reducción tensional fue similar²⁹. Por lo tanto, deben estar implicados factores no hemodinámicos en el efecto antihipertensivo superior de manidipino frente a lisinopril, a pesar de que el IECA tiene efectos no hemodinámicos propios muy positivos (bloqueo de sistemas renina-angiotensina-aldosterona intracardíacos, implicados en proliferación y fibrosis, etc.) y está considerado como un tratamiento recomendado en la hipertrofia cardíaca.

Manidipino y resistencia insulínica: efectos sobre PPAR- γ , TNF- α y adiponectina

En la fisiopatología del síndrome metabólico hay múltiples factores imbricados⁴⁸: resistencia insulínica, con bajos niveles de adiponectina y altos de TNF- α ; disfunción endotelial, microalbuminuria, hiperestimulación simpática crónica, estrés oxidativo aumentado, inflamación de bajo grado mantenida, y estado protrombótico, con activación plaquetaria e hipercoagulabilidad (ver tabla II).

En general, los calcioantagonistas tienen efectos neutrales o mínimamente favorables sobre la sensibilidad insulínica¹⁰. Sin embargo, cuando se ha estudiado directamente el efecto de Manidipino sobre la sensibilidad insulínica en humanos, los datos han sido sorprendentes.

Un ensayo en 7 hipertensos esenciales sometidos a *clamp* hiperinsulinémico-euglucémico antes y después de tomar durante 2 semanas 20 mg de manidipino diarios demostró un aumento del 37% (P = 0,03)

Tabla I. Factores de inflamación, proliferación, vasoconstricción, fibrosis, oxidación, adhesión celular y proateroscleróticos inhibidos por manidipino

Abreviatura o denominación internacional	Denominación en español	Referencia
ET-1	Endotelina-1	34
AP-1	Proteína Activadora-1	35
CREB	Enlazador del Elemento de Respuesta a AMP cíclico	35
NFκ-B	Factor Neutro Kappa-B	36
Fibronectin	Fibronectina	37
TGF-β ₁	Factor de Crecimiento Transformante Beta-1	37
Renín	Renina	33, 46
ACE	Enzima de Conversión de Angiotensina	43
Angiotensín II	Angiotensina II	33
Aldosterone	Aldosterona	39, 46
NADPH-oxidase	Nicotinamida Adenín Dinucleótido Fosfato Oxidasa	40
<i>c-fos</i>	Oncogén <i>c-fos</i>	40
<i>c-jun</i>	Oncogén <i>c-jun</i>	40
IL-1β	Interleukina-1-beta	40
G/M-CSF	Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Monocitos	40
ICAM-1	Molécula de Adhesión Intercelular-1	38, 41, 47
VCAM-1	Molécula de Adhesión Vascular de Células-1	38, 41, 47
MCP-1	Proteína Quimiotáctica de Macrófagos-1	41, 44, 47
TNF-α	Factor de Necrosis Tumoral-alfa	42, 45
CRP	Proteína C reactiva	39, 41, 45
8-epi-PGF2α	F-2 isoprostano	38
HMG-CoA-R	Hidroxi-Metil-Glutaril-Coenzima A Reductasa	40
O ₂ ⁻	Anión Superóxido	47
LOX-1	Receptor para LDL-oxidada	47
PAI-1	Inhibidor de la activación del plasminógeno	41

Tabla II. Mecanismos subyacentes en la fisiopatología del síndrome metabólico⁴⁸

- Resistencia insulínica
- Bajos niveles de adiponectina y altos de TNF-α
- Microalbuminuria
- Hiperestimulación simpática crónica
- Estrés oxidativo aumentado
- Disfunción endotelial
- Inflamación de bajo grado mantenida (PCR)
- Estado protrombótico: Activación plaquetaria e hipercoagulabilidad

de la sensibilidad insulínica de los pacientes⁴⁹; además, se observó que en la situación inicial la situación de hiperinsulinismo durante el *clamp* causaba disminución de la natriuresis y estimulación de la producción de renina y noradrenalina, mientras que tras el tratamiento no se producía estimulación de los sistemas vasopresores referidos ni existía reducción de la natriuresis durante la situación de hiperinsulinismo. Otro ensayo en 18 pacientes hipertensos con DM-2 midió la sensibilidad insulínica mediante el modelo mínimo de Bergman antes y después de 3 meses de tratamiento con 20 mg de manidipino⁵⁰; el índice de

sensibilidad insulínica aumentó en un 40% (P = 0,02) y la captación de glucosa en un 37% (P < 0,05). En el ensayo Marimba⁴⁵ se compararon los efectos de 20 mg de manidipino y 10 de amlodipino durante 3 meses en 64 pacientes hipertensos no diabéticos con síndrome metabólico. Los resultados principales se muestran en la figura 1⁴⁵: Las reducciones de presión arterial sistólica y diastólica fueron semejantes, pero con manidipino se observaron reducciones significativas de la resistencia insulínica, estimada por HOMA (21,3%, p = 0,007), y de los niveles plasmáticos de TNF-α (35,7%, p = 0,003) junto con aumento de los de adiponectina (32,9%, p = 0,008) sin que existieran cambios significativos de estas variables en los pacientes tratados con amlodipino. Además se observó una estrecha correlación del aumento de adiponectina y al reducción de la resistencia insulínica (r = -0,59). Estos resultados se han visto confirmados en un reciente ensayo⁵¹ en el que se compararon los efectos de 10 mg de manidipino y 10 mg de lercanidipino en 32 pacientes hipertensos esenciales obesos de manera cruzada con 2 meses de tratamiento con cada fármaco: con manidipino se redujo en un 26,7% la resistencia insulínica y aumentaron en un 20,5% los niveles de adiponectina (ambos p < 0,05) sin que hubiera cambios significativos con lercanidipino; tam-

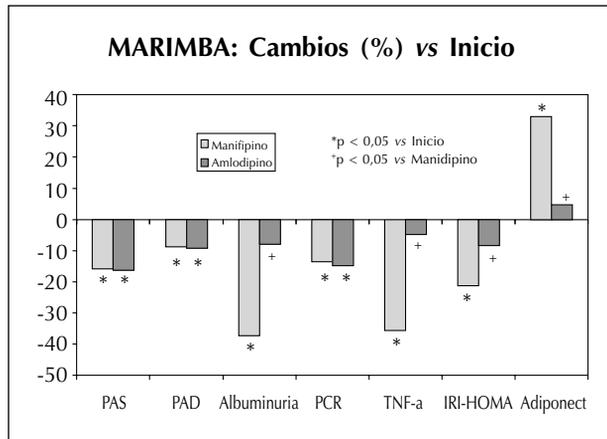


Fig. 1.—Resultados principales del estudio Marimba⁴⁵: Efectos de manidipino 20 mg vs amlodipino 10 mg en monoterapia durante 3 meses en 64 pacientes hipertensos no diabéticos con síndrome metabólico, sobre presión arterial sistólica y diastólica, la excreción urinaria de albúmina, la resistencia insulínica (estimada por HOMA) y los niveles plasmáticos de adiponectina y TNF- α .

bién se halló una fuerte correlación entre los cambios en adiponectina y en resistencia insulínica ($r = 0,59$).

Estos resultados no se han observado con ningún otro calcioantagonista e implican la existencia de un mecanismo de acción propio de manidipino e inexistente en los calcioantagonistas convencionales. La estrecha relación del aumento de sensibilidad insulínica con el de adiponectina circulante apunta a que dicho mecanismo pueda ser la activación de PPAR- γ . En efecto, un estudio *in vitro* ha demostrado que manidipino es un potente activador de PPAR- γ mientras que otros calcioantagonistas como amlodipino y lercanidipino no presentan este efecto⁵²; el ensayo demostró además que el aumento en la producción de adiponectina, así como el aumento en la captación de glucosa estimulada por insulina que se observaban con manidipino eran dependientes de la activación de PPAR- γ . Puesto que los IECA y ARA-II también aumentan la sensibilidad insulínica, la combinación de estos fármacos con manidipino puede ser potencialmente muy beneficiosa para los pacientes con DM-2 o síndrome metabólico.

Manidipino y microalbuminuria

Como se ha señalado antes, los calcioantagonistas dihidropiridínicos convencionales no son fármacos especialmente adecuados para el control de la albuminuria, debido a sus efectos contradictorios sobre la presión intraglomerular (que puede reducirse por disminución de la presión sistémica y por

otra parte puede aumentar por vasodilatación selectiva de las arteriolas aferentes). Existen ensayos con resultados favorables (como Syst-Eur²⁶, basado en nifedipino, con reducción de un 33% en la proteinuria en pacientes con hipertensión sistólica aislada frente a placebo, o el estudio de ZAFRA⁵³, basado en lercanidipino añadido sobre bloqueantes del sistema renina-angiotensina (SRA), con reducción de un 20% en la proteinuria en pacientes con insuficiencia renal crónica tras 6 meses, junto a discreta mejoría del aclaramiento de creatinina) y otros negativos como AASK⁵⁴, basado en amlodipino vs ramipril.

Con manidipino (10 ó 20 mg durante 2 años) en monoterapia se observó una reducción del 36,3% de la albuminuria en 99 pacientes hipertensos con nefropatía diabética²⁹. También se observó el efecto de la monoterapia con manidipino 20 mg vs. amlodipino 10 mg durante 3 meses en 64 pacientes hipertensos no diabéticos en el estudio Marimba⁴⁵: reducción de la albuminuria del 37,3% con manidipino ($p < 0,01$) vs reducción no significativa de 7,9% con amlodipino. A pesar de estos buenos resultados en monoterapia, se ha observado un efecto sinérgico con bloqueantes del SRA. En el estudio Amandha⁵⁵ se añadieron 20 mg de manidipino vs 10 mg de amlodipino a 91 pacientes diabéticos hipertensos con microalbuminuria persistente no controlados con dosis plenas de IECA o ARA-II; se observaron reducciones de 54,0, 65,5, 63,4 y 62,7% en la albuminuria a los 3, 6, 12 y 24 meses de seguimiento con manidipino ($p < 0,001$), mientras que con amlodipino las reducciones no superaron el 20% y no fueron significativas (fig. 2)⁵⁵. En otro estu-

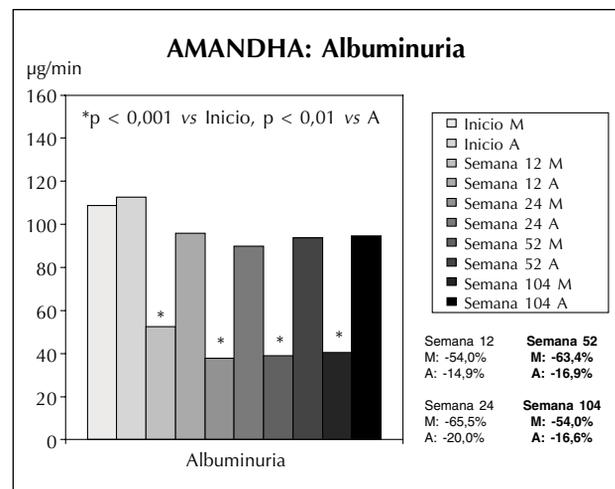


Fig. 2.—El estudio Amandha⁵⁵: Efectos de la adición de manidipino 20 mg vs amlodipino 10 mg sobre la excreción urinaria de albúmina al inicio y a los 3, 6, 12 y 24 meses en 91 pacientes hipertensos diabéticos tipo 2 con microalbuminuria persistente no controlados con dosis plena de un bloqueante del SRA.

dio⁵⁶ se añadió Manidipino 20 mg durante 6 meses a 124 pacientes con hipertensión esencial no controlada con la combinación de IECA o ARA-II más diurético: 43% de los pacientes alcanzaron buen control de su presión arterial, y la excreción de albúmina se redujo en un 40,2% (37,6% y 47,2% en los pacientes con micro y macroalbuminuria, respectivamente).

Puesto que los bloqueantes del SRA dilatan preferentemente las arteriolas eferentes, sus efectos hemodinámicos deberían superponerse con los de manidipino y otros calcioantagonistas con acción bloqueante de los canales de calcio tipo T; la sinergia observada difícilmente se justifica desde este aspecto puramente hemodinámico. Sin embargo, el bloqueo de canales T tiene efectos inhibidores sobre múltiples mediadores de inflamación, proliferación, fibrosis, etc. que pueden justificar un importante efecto protector no hemodinámico, añadido al bien conocido efecto hemodinámico (fig. 3)⁵⁷. Un estudio reciente⁵⁸ en cultivo de podocitos sometido a hiperglucemia y elevadas concentraciones de albúmina glicosilada demostró que tanto candesartán como manidipino a dosis farmacológicamente relevantes aumentaban la expresión de mRNA mensajero para nefrina y la producción de nefrina, a la vez que reducían la tasa de apoptosis de los podocitos; sin embargo, la combinación de ambos fármacos tenía un efecto protector muy superior al de cualquiera de ellos por separado. Este estudio demuestra el efecto nefroprotector sinérgico de manidipino y bloqueantes del SRA mediante mecanismos no hemodinámicos.

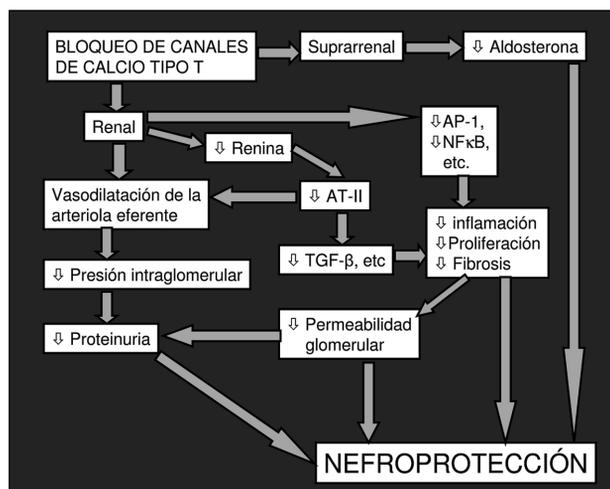


Fig. 3.—Mecanismos de nefroprotección asociados al bloqueo de los canales de calcio tipo T⁵⁷.

Manidipino y actividad simpática

Las dihidropiridinas de primera generación presentaban un brusco efecto hipotensor que se asociaba a taquicardia refleja y a hiperestimulación simpática con aumento de la demanda miocárdica de oxígeno, lo que probablemente es causa del aumento de eventos cardiovasculares observado en ensayos aleatorizados²⁴ y a los numerosos informes de efectos adversos causados por el uso de nifedipino sublingual en urgencias hipertensivas, resultando en isquemia miocárdica o cerebral⁵⁹. En la segunda generación de dihidropiridinas, con fármacos de larga acción como amlodipino o felodipino persistía el problema de la activación simpática, aunque con menor intensidad. Sin embargo, la tercera generación de dihidropiridinas introdujo fármacos como lacidipino o lercanidipino, altamente lipofílicos; esta lipofilia se traduce en un inicio de acción gradual que minimiza la taquicardia refleja y la activación simpática. Manidipino comparte estas propiedades, y no produce activación simpática^{30, 39, 60}, lo que supone una ventaja importante en relación con calcioantagonistas de primera o segunda generación. Esta ventaja puede ser especialmente importante en pacientes diabéticos con neuropatía autonómica, en los que la denervación simpática cardíaca puede producir hipersensibilidad a las catecolaminas circulantes⁶¹. Este efecto se puso de manifiesto en el ensayo Amandha⁵⁵, donde las cifras de excreción urinaria de metanefrina y normetanefrina de los pacientes diabéticos hipertensos aumentaron un 15,2% y 18,2% respectivamente con amlodipino, mientras que no se modificaron con manidipino; estas variaciones en la excreción de catecolaminas correlacionaron significativa y positivamente con la frecuencia cardíaca (que aumentó en 5,6 latidos por minuto con amlodipino y no se modificó con manidipino) y con la presión de pulso (que se redujo en 10,5 mmHg con manidipino y 3,5 mmHg con amlodipino).

Uno de los efectos adversos más habituales en el tratamiento con calcioantagonistas dihidropiridínicos son los edemas periféricos, especialmente maleolares. Aunque raramente revisten gravedad, son una de las causas más frecuentes de abandono del tratamiento. El potencial edematógeno de manidipino es muy bajo comparado con el de otras dihidropiridinas³⁰. En el ensayo Amandha⁵⁵ la incidencia de edema maleolar fue 8 veces mayor con amlodipino que con manidipino ($p = 0,002$) y la retirada del ensayo por este motivo fue 6 veces mayor ($p = 0,014$). Se ha sugerido que la edematización periférica está relacionada con la activación simpática provocada por la vasodilatación arteriolar⁶²; de este modo se

justifica el mínimo poder edematógeno de manidipino, dado que no produce activación apreciable del sistema simpático.

Una actuación habitual ante la presentación de edemas maleolares es la asociación de un diurético. Sin embargo, la eficacia de este remedio es escasa. La experiencia y los ensayos clínicos han demostrado que resulta más eficaz la asociación de un bloqueante del SRA, lo que reduce la presión subcutánea pretibial y el volumen del pie y tobillo, y disminuye en un 72% la incidencia de edemas⁶³. En estos resultados están implicados cambios en la microcirculación: las dihidropiridinas producen vasodilatación de las arteriolas mientras que no se produce vasodilatación concomitante de las vénulas, lo que produce un desacoplamiento que favorece la extravasación de fluidos. La adición de un IECA (o ARA-II) produce vasodilatación venular, lo que tiende a reoclar la microcirculación y disminuir la extravasación. De este modo se justifica la incidencia tan baja y la levedad de edemas maleolares en ensayos como Amandha (alrededor del 3%) en que se empleó una combinación de manidipino y un bloqueante del SRA.

Manidipino y mediadores de oxidación, inflamación, disfunción endotelial y trombogénesis

Como se ha referido anteriormente, la expresión de múltiples mediadores de oxidación, inflamación, proliferación, fibrosis, disfunción endotelial, adhesión y activación de monocitos, activación plaquetaria y trombogénesis es activada por los canales de calcio tipo T, y su bloqueo por manidipino reduce la expresión de estos mediadores tanto *in vitro* como *ex vivo* (tabla I). Por otra parte, la activación de PPAR- γ está implicada en el bloqueo de mediadores como TNF- α y NF κ B, y en el aumento de expresión de adiponectina. La adiponectina tiene efectos metabólicos muy favorables⁶⁴ y por otra parte tiene acciones antiarterioescleróticas de amplio espectro, siendo capaz de bloquear todos los mecanismos implicados en el desarrollo de las placas de aterosclerosis⁶⁴; el déficit de adiponectina es central en la fisiopatología del síndrome metabólico⁶⁴.

La actividad oxidante de la NADPH-oxidasa⁴⁰ y la producción de elementos oxidantes altamente reactivos como el anión superóxido son inhibidas por manidipino⁴⁷. Lo mismo sucede con mediadores de vasoconstricción que inducen inflamación y remodelación como la angiotensina II³³, la endotelina³⁴ y la aldosterona^{39,46}. La vasoconstricción, la oxidación, y la inflamación están estrechamente relacionadas. El tratamiento con manidipino ha causado marcadas

reducciones de mediadores de inflamación como TNF- α ^{42,45}, NF κ B³⁶, PCR^{39,41,45,48}, interleukinas⁴⁰, isoprostano F2³⁸, etc. Una de las vías de daño orgánico inducida por la hiperglucemia crónica es la formación de productos avanzados de glicosilación (AGE), que activan receptores específicos (RAGE) lo que da lugar a liberación de radicales libres oxidantes y mediadores de inflamación (NF κ B, interleukinas, PCR). Un reciente experimento en cultivo de hepatocitos demostró que manidipino bloquea estos procesos bloqueando la expresión de RAGE, lo que se traduce en una drástica reducción de la producción de radicales libres oxidantes y de PCR⁶⁵. Este resultado implica que manidipino podría teóricamente reducir el daño orgánico asociado a la hiperglucemia crónica en pacientes diabéticos.

La disfunción endotelial es consecuencia de los procesos de inflamación y oxidación, y representa un eslabón crucial en la cadena de eventos que conduce a la aterosclerosis. Ensayos *in vitro* han demostrado que manidipino tiene un potente efecto estimulador de la sintetasa endotelial de óxido nítrico⁴³, revirtiendo la función endotelial en anillos de aorta con sintetasa bloqueada por L-NAME (L-nitroarginina metilester). Un estudio³⁸ *ex vivo* en humanos hipertensos con disfunción endotelial midió el efecto de manidipino 20 mg frente a hidrocortizida 25 mg sobre la función endotelial mediante la medición del flujo antebraquial y su respuesta a la infusión de acetilcolina: con manidipino se produjo una respuesta del 320%, mientras que la respuesta al diurético fue nula.

Existen pequeños estudios *ex vivo* sobre actividad protrombótica y manidipino. En 60 ancianos con hipertensión sistólica aislada, tratados con manidipino 10 mg vs atenolol 50 mg durante 6 semanas, se observó con manidipino una reducción de la agregabilidad plaquetaria, que fue más intensa en los sujetos diabéticos⁶⁶. En otro ensayo⁴¹ en 36 sujetos hipertensos con hipercolesterolemia, la combinación de manidipino 20 mg + simvastatina 40 mg aumentó significativamente el tPA y redujo significativamente el PAI-1, el ICAM-1 y la PCR.

Por último, diversos estudios han estudiado el efecto de manidipino sobre factores de transcripción y replicación, implicados en proliferación, remodelación y fibrosis. Con manidipino se ha observado bloqueo de factores de proliferación (como AP-1³⁵, CREB³⁵, G/M-CSF⁴⁰ y los oncogenes *c-fos*⁴⁰ y *c-jun*⁴⁰), de fibrosis (como fibronectina³⁷ y TGF- β ³⁷), de quimiotaxis y adhesión (como ICAM-1^{38,41,47}, VCAM-1^{38,41,47} y MCP-1^{41,44,47}), y también inhibición de la producción tisular local de colesterol⁴⁰. Las implicaciones clínicas de estos resultados, aunque son prometedoras, permanecen aún por definir. Además,

a diferencia de lo observado con la albuminuria, la activación simpática o la resistencia insulínica, se han hecho escasos estudios comparativos con diferentes calcioantagonistas para valorar estos efectos, por lo que es plausible que ciertos efectos antioxidantes o antiinflamatorios puedan ser compartidos por otras dihidropiridinas (en particular, en el ensayo Marimba⁴⁵ el efecto de amlodipino sobre PCR era equivalente al de manidipino, pese a que no existían efectos apreciables de amlodipino sobre adiponectina y TNF- α).

CONCLUSIONES

Aunque su uso estuvo en tela de juicio durante la pasada década, los calcioantagonistas son hoy un grupo totalmente consolidado en el tratamiento de la hipertensión, por su gran eficacia antihipertensiva y buena tolerancia. Su neutralidad metabólica les hace especialmente útiles en el tratamiento de la hipertensión asociada a la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico. A medida que se han ido desarrollando nuevas generaciones de calcioantagonistas dihidropiridínicos se ha minimizado su principal inconveniente, esto es, la hiperestimulación simpática que producen, que puede traducirse en taquicardia refleja y aumento de la demanda miocárdica de oxígeno, aunque ha persistido el problema de su limitada capacidad de reducir la presión intraglomerular por incapacidad de dilatar las arteriolas eferentes.

Manidipino es el único representante disponible en nuestro mercado de una nueva generación de dihidropiridinas capaces de bloquear los canales de calcio tipo T, lo que se traduce en reducción efectiva de la presión intraglomerular; además, el bloqueo de estos canales reduce la expresión de múltiples factores de vasoconstricción, oxidación, inflamación, proliferación, fibrosis, activación plaquetaria, monocitaria y de macrófagos, etc. Los consensos actuales recomiendan iniciar con bloqueantes del SRA el tratamiento de los pacientes hipertensos con nefropatía, pero este tratamiento es insuficiente en gran parte de los pacientes; la combinación de manidipino con un bloqueante del SRA tiene un efecto antiproteinúrico extraordinariamente potente, además de una gran eficacia antihipertensiva; por otra parte, la combinación con un bloqueante del RAS permite minimizar la edematización maleolar, que es el efecto adverso más frecuentes de las dihidropiridinas.

Otra propiedad de manidipino que es única dentro del grupo de los calcioantagonistas es su efecto agonista PPAR- γ , que se traduce en un marcado efec-

to insulinosensibilizador dependiente del aumento en la producción de adiponectina. Además el efecto agonista PPAR- γ se traduce en bloqueo de producción de mediadores de inflamación (NF κ B, PCR, interleukinas), lo que podría contribuir a la protección de los órganos diana evitando el deterioro asociado a la hiperglucemia crónica.

Finalmente, manidipino ha demostrado otras propiedades interesantes: acción antioxidante y antiinflamatoria, marcado efecto de recuperación de la función endotelial, acción antiproliferativa y antifibrótica, acción antitrombótica e inhibidora de la activación y adhesión de plaquetas, monocitos, macrófagos, etc., aunque no conocemos bien la relevancia clínica de estos efectos ni hasta qué punto son exclusivos de manidipino.

En resumen, manidipino supera al resto de los calcioantagonistas disponibles por sus efectos sobre sensibilidad insulínica y su efecto nefroprotector sinérgico con inhibidores del SRA; además, su ausencia de efecto estimulador simpático le confiere una excelente tolerabilidad. Estos efectos lo hacen particularmente adecuado para el tratamiento de los pacientes hipertensos con síndrome metabólico o diabetes mellitus tipo 2, especialmente en caso de que además exista nefropatía, donde la combinación de manidipino con un IECA o un ARA-II ha demostrado unos resultados extraordinariamente favorables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-1697, 1988.
2. Kylin E: Hypertonie und Zuckerkrankheit. *Z Inn Med* 42: 873-7, 1921.
3. Marañón G: Über Hypertonie und Zuckerkrankheit. *Z Inn Med* 43: 169-76, 1922.
4. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 317: 350-7, 1987.
5. Samuelsson O, Hedner T, Berglund G, Persson B, Andersson OK, Wilhelmson L: Diabetes mellitus in treated hypertension: incidence, predictive factors and the impact of non-selective beta-blockers and thiazide diuretics during 15 years treatment of middle-aged hypertensive men in the Primary Prevention Trial Goteborg, Sweden. *J Hum Hypertens* 8: 257-63, 1994.
6. Vyssoulis GP, Karpanou EA, Pitsavos CE, Skoumas JN, Paleologos AA, Toutouzas PK: Differentiation of beta-blocker effects on serum lipids and apolipoproteins in hypertensive patients with normolipidaemic or dyslipidaemic profiles. *Eur Heart J* 13: 1506-13, 1992.
7. Lithell H: Insulin resistance and cardiovascular drugs. *Clin Exp Hypertens* 14: 151-62, 1992.
8. Dominguez JR, de la Calle H, Hurtado A, Robles RG, Sanchó-Rof J: Effect of converting enzyme inhibitors in hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 62 (Supl. 1): 66-8, 1986.

9. Pollare T, Lithell H, Berne C: A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 321: 868-73, 1989.
10. Pollare T, Lithell H, Morlin C, Prantare H, Hvarfner A, Ljunghall S: Metabolic effects of diltiazem and atenolol: results from a randomized, double-blind study with parallel groups. *J Hypertens* 7: 551-9, 1989.
11. Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C: Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension. *Diabetologia* 31: 415-20, 1988.
12. De Pablos Velasco PL, Martinez Martin FJ: Effects of losartan and diltiazem on blood pressure, insulin sensitivity, lipid profile and microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients. *Clin Drug Invest* 16: 361-70, 1998.
13. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359: 995-1003, 2002.
14. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 366: 895-906, 2005.
15. Padwal R, Laupacis A: Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 27: 247-55, 2004.
16. Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, Agrawal B, Augustin HJ, Dietze GJ: Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens* 14: 489-94, 1996.
17. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, Fakouhi K, Bacher P, Sowers J: Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 29: 2592-7, 2006.
18. Fogari R, Preti P, Destro M, Lazzari P, Rinaldi A, Perrone T, Musca F, Mugellini A: Efficacy and tolerability of delapril-manidipine combination vs. olmesartan-hydrochlorothiazide fixed combination in elderly diabetic hypertensive patients. *J Hypertens* 24 (Supl. 6): 222 (P01-82), 2006.
19. Baumgart P: Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 7 (Supl. 1): 63-8, 1993.
20. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS, Rosendaal FR, Lemaitre RN, Smith NL, Wahl PW: The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 274: 620-5, 1995.
21. Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 362: 1527-35, 2003.
22. Pahor M, Psaty BM, Furberg CD: Treatment of hypertensive patients with diabetes. *Lancet* 351: 689-90, 1998.
23. Chan JC, Cockram CS, Nicholls MG, Cheung CK, Swaminathan R: Comparison of enalapril and nifedipine in treating non-insulin dependent diabetes associated with hypertension: one year analysis. *BMJ* 305: 981-5, 1992.
24. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW: The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 338: 645-52, 1998.
25. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 351: 1755-62, 1998.
26. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, Sarti C, Fagard R: Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 340: 677-84, 1999.
27. Watanabe H: Block of T-type calcium channel by dihydropyridine calcium antagonists. *Teikyo Med J* 26: 425-33, 2003.
28. Hayashi K, Ozawa Y, Fujiwara K, Wakino S, Kumagai H, Saruta T: Role of actions of calcium antagonists on efferent arterioles-with special references to glomerular hypertension. *Am J Nephrol* 23: 229-44, 2003.
29. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Lazzari P, Destro M, Rinaldi A, Preti P: Effect of successful hypertension control by manidipine or lisinopril on albuminuria and left ventricular mass in diabetic hypertensive patients with microalbuminuria. *Eur J Clin Pharmacol* 61: 483-90, 2005.
30. McKeage K, Scott LJ: Manidipine: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs* 64: 1923-40, 2004.
31. Rodman DM, Reese K, Harral J, Fouty B, Wu S, West J, Hoedt-Miller M, Tada Y, Li KX, Cool C, Fagan K, Cribbs L: Low-voltage-activated (T-type) calcium channels control proliferation of human pulmonary artery myocytes. *Circ Res* 96: 864-72, 2005.
32. Richard S: Vascular effects of calcium channel antagonists: new evidence. *Drugs* 65 (Supl. 2): 1-10, 2005.
33. Wagner C, Kramer BK, Hinder M, Kieninger M, Kurtz A: T-type and L-type calcium channel blockers exert opposite effects on renin secretion and renin gene expression in conscious rats. *Br J Pharmacol* 124: 579-85, 1998.
34. Hirakata H, Iino K, Ishida I, Kashiwagi M, Yoshinari M, Okuda S, Fujita S, Fujishima M: Effects of a new calcium antagonist, manidipine, on the renal hemodynamics and the vasoactive humoral factors in patients with diabetes mellitus. *Blood Press* (Supl. 3): 124-9, 1992.
35. Sugiura T, Imai E, Moriyama T, Horio M, Hori M: Calcium channel blockers inhibit proliferation and matrix production in rat mesangial cells: possible mechanism of suppression of AP-1 and CREB activities. *Nephron* 85: 71-80, 2000.
36. Hayashi M, Yamaji Y, Nakazato Y, Saruta T: The effects of calcium channel blockers on nuclear factor kappa B activation in the mesangium cells. *Hypertens Res* 23: 521-5, 2000.
37. Yoshiyama M, Takeuchi K, Kim S, Hanatani A, Omura T, Toda I, Akioka K, Teragaki M, Iwao H, Yoshikawa J: Effect of manidipine hydrochloride, a calcium antagonist, on isoproterenol-induced left ventricular hypertrophy. *Jpn Circ J* 62: 47-52, 1998.
38. De Sisti L, Scuteri A, De Sensi F, Tocci G, Volpe M, Cosentino F None: Vascular Protective Effects of Manidipine in Patients with Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 112 Suppl. 2: 357, 2005.
39. Imura O, Shimamoto K: Efficacy and mode of action of manidipine: a new calcium antagonist. *Am Heart J* 125(2 Pt 2): 635-41, 1993.
40. Roth M, Keul R, Emmons LR, Horl WH, Block LH: Manidipine regulates the transcription of cytokine genes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 89: 4071-5, 1992.

41. Fogari R, Derosa G, Destro L, Cofradi L, Rinaldi A, Passoti C, Mugellini A: Effect of Manidipine-simvastatin combination on fibrinolysis, adhesion molecules and c-reactive protein in hypertensive hypercholesterolemic patients. *J Hypertens* 23 Suppl. 2: S106, 2005.
42. Fukuzawa M, Satoh J, Ohta S, Takahashi K, Miyaguchi S, Qiang X, Sakata Y, Nakazawa T, Takizawa Y, Toyota T: Modulation of tumor necrosis factor-alpha production with anti-hypertensive drugs. *Immunopharmacology* 48: 65-74, 2000.
43. Toba H, Nakagawa Y, Miki S, Shimizu T, Yoshimura A, Inoue R, Asayama J, Kobara M, Nakata T: Calcium channel blockades exhibit anti-inflammatory and antioxidative effects by augmentation of endothelial nitric oxide synthase and the inhibition of angiotensin converting enzyme in the N(G)-nitro-L-arginine methyl ester-induced hypertensive rat aorta: vasoprotective effects beyond the blood pressure-lowering effects of amlodipine and manidipine. *Hypertens Res* 28: 689-700, 2005.
44. Suzuki S, Ohtomo M, Satoh Y, Kawasaki H, Hirai M, Hirai A, Hirai S, Onoda M, Hinokio Y, Akai H, Toyota T: Effect of manidipine and delapril on insulin sensitivity in type 2 diabetic patients with essential hypertension. *Diabetes Res Clin Pract* 33: 43-51, 1996.
45. Francisco MMJ: Manidipine (but not amlodipine) increases insulin sensitivity and raises plasma adiponectin in hypertensive non-diabetic patients with metabolic syndrome and impaired fasting glucose. *Diabetologia* 48 (Supl. 1): A374-A375, 2005.
46. Fogari R, Preti P, Rinaldi A, Destro M, Lazzari P, Mugellini A: Effect of manidipine and nifedipine on plasma active renin and aldosterone in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 25 (Supl. 2): S124, 2007.
47. Toba H, Shimizu T, Miki S, Inoue R, Yoshimura A, Tsukamoto R, Sawai N, Kobara M, Nakata T: Calcium channel blockers reduce angiotensin II-induced superoxide generation and inhibit lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 expression in endothelial cells. *Hypertens Res* 29: 105-16, 2006.
48. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ: The metabolic syndrome. *Lancet* 365: 1415-28, 2005.
49. Iimura O, Shimamoto K, Masuda A, Higashiura K, Miyazaki Y, Hirata A, Fukuoka M, Murakami H: Effects of a calcium channel blocker, manidipine, on insulin sensitivity in essential hypertensives. *J Diabetes Complications* 9: 215-9, 1995.
50. Suzuki S, Ohtomo M, Satoh Y, Kawasaki H, Hirai M, Hirai A, Hirai S, Onoda M, Hinokio Y, Akai H, Toyota T: Effect of manidipine and delapril on insulin sensitivity in type 2 diabetic patients with essential hypertension. *Diabetes Res Clin Pract* 33: 43-51, 1996.
51. Fogari R, Derosa G, Salvadeo SAT, Lazzari P, Mugellini A, Preti P: Manidipine enhances insulin sensitivity and plasma adiponectin in obese hypertensive patients. *J Hypertens* 25 (Supl. 2): S80, 2007.
52. Nakami T: PPAR- γ . Activation by manidipine mediates enhanced adiponectin production and insulin sensitivity. *J Hypertens* 24 (Supl. 6): S161, 2006.
53. Robles NR, Ocón J, Gómez CF, Manjón M, Pastor L, Herrera J, Villatoro J, Calls J, Torrijos J, Rodríguez VI, Rodríguez MM, Méndez ML, Morey A, Martínez FI, Marco J, Liébana A, Rincón B, Tornero F: Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail* 27: 73-80, 2005.
54. African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group: Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 285: 2719-28, 2001.
55. Martínez-Martín FJ, Rodríguez-Rosas H, Peiró-Martínez I, Soriano P, Macías-Batista A: Relationship between sympathetic activation, pulse pressure and heart rate in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria treated with manidipine vs amlodipine. *J Hypertens* 23 (Supl. 2): S376, 2005.
56. Luque M, Martell N, De Alvaro F, Gutiérrez F, Luño J, Segura J: Effects of manidipine on urinary albumin excretion and blood pressure in hypertensives not controlled with a combination of diuretics and antagonists of the renin angiotensin system. *J Hypertens* 24 (Supl. 6): 368, 2006.
57. Hayashi K, Wakino S, Homma K, Sugano N, Saruta T: Pathophysiological significance of T-type Ca²⁺ channels: role of T-type Ca²⁺ channels in renal microcirculation. *J Pharmacol Sci* 99: 221-7, 2005.
58. Oshimura H, Nakami T: Manidipine has a marked non-haemodynamic nephroprotective action; partly dependent on PPAR-gamma activation, and synergistic with angiotensin receptor blockade. *J Hypertens* 25 (Supl. 2): S8, 2007.
59. Ishibashi Y, Shimada T, Yoshitomi H, Sano K, Oyake N, Umeno T, Sakane T, Murakami Y, Morioka S: Sublingual nifedipine in elderly patients: even a low dose induces myocardial ischaemia. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 26: 404-10, 1999.
60. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, Preti P, Malalamani GD, Mugellini A: Effects of different dihydropyridine calcium antagonists on plasma norepinephrine in essential hypertension. *J Hypertens* 18: 1871-5, 2000.
61. Dejgaard A, Andersen P, Hvidberg A, Hilsted J: Cardiovascular, metabolic, and hormonal responses to noradrenaline in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Diabet Med* 13: 983-9, 1996.
62. Fogari R: Ankle oedema and sympathetic activation. *Drugs* 65 (Supl. 2): 21-7, 2005.
63. Fogari R, Malalamani GD, Zoppi A, Mugellini A, Rinaldi A, Vanasia A, Preti P: Effect of benazepril addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 17: 207-12, 2003.
64. Oh DK, Ciaraldi T, Henry R: Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 9: 282-9, 2007.
65. Nakami T: Manidipine prevents hepatic C-reactive protein production and reactive oxygen species generation by down-regulation of the AGE receptor expression, dependent on PPAR-gamma activation. *J Hypertens* 25 (Supl. 2): S119-20, 2007.
66. Mugellini A, Rinaldi A, Zoppi A, Lazzari P, Fogari E, Corradi L, Fogari R: Effect of manidipine as compared to atenolol on platelet aggregation in elderly patients with isolated systolic hypertension and type II diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol* 45: 310-3, 2005.