

# Factores de riesgo renales en la Hipertensión Arterial y las Nefropatías

\* Fauto López Marcelo

F. López M+. V. H. López++, César A. López+++

\*\* Víctor H. López Medina

\*\*\* César A. López Bautista

Desde hace muchos años, se comenta sobre el efecto nocivo de las modificaciones funcionales y anatómicas que produce la HTA sobre los llamados Órganos Blancos, ya sea el corazón (1) (2) o en otros órganos como el riñón (3) (4) cerebro (5) o compromiso simultáneo de varios órganos (6).

El compromiso de los llamados órganos blancos, es posiblemente debido a una secuencia de eventos, producidos por la angiotensina II (A II) (7), sobre la producción de endotelina I (EI), del mismo modo los efectos del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRA) local del corazón, así como la participación autocrina o paracrina en los mecanismos de la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca (8) (9). Además debemos señalar otros factores de riesgo múltiple (10) tales como el colesterol, presión arterial, el tabaco, el alcohol, la alimentación (11) y también la edad (12), la distensibilidad del tejido arterial (13), así como lo relacionado a poblaciones urbanas y rurales.

Hemos resumido muy brevemente los factores de riesgo cardiovasculares, sin duda el riñón es otro órgano noble, que desempeña múltiples funciones y que recibe un out put aproximadamente de 1500 ml de sangre, con una red vascular muy amplia, debe afrontar también múltiples factores de riesgo que vamos a intentar analizarlos muy brevemente.

Alport (14) en el año 1927 describe por primera vez la existencia de una nefropatía de tipo familiar, que produce hematuria, hipertensión arterial y sordera, en los años posteriores se habla ya de hallazgos inmunogénicos en la glomerulonefritis (15). Está demostrado que las enfermedades renales pueden cursar sin síntomas hasta en un 31-33% de los casos tanto en su fase aguda o crónica, siendo su curso lento y progresivo, produciendo

deterioro de la función renal (filtración glomerular) (16), en otras oportunidades la evolución es rápida como sucede en la glomerulonefritis rápidamente progresiva (17), casos en que la función renal se deteriora definitivamente en un plazo de 6 a 18 o 24 meses.

Hemos tratado de representar en un esquema usando el sistema de coordenadas. La evolución natural del deterioro de la función renal, medida por la creatinina plasmática, y los diversos factores de riesgo que afectan la función renal en el curso de enfermedad renal o en la Hipertensión Arterial (fig 1-2-3).

En las formas agudas de glomerulonefritis, la función renal se deteriora temporalmente ya sea en días o semanas, las formas crónicas de enfermedades renales deterioran la función renal en forma progresiva e irreversible como sucede en la glomerulonefritis crónica, nefropatía diabética y enfermedades colágenovasculares o uropatías obstructivas crónicas.

FIGURA N° 1

Evolución de la función renal en normales

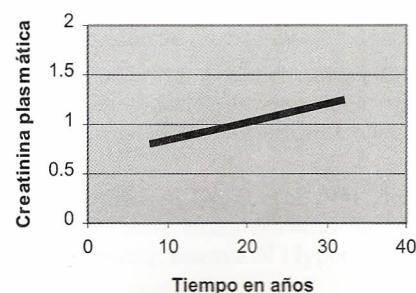


Fig. N° 1. Esquema de la función renal medida por la creatinina plasmática en normales. Con el curso del tiempo hay una disminución progresiva en la función renal, que se traduce por un incremento de los valores de la creatinina plasmática.



FIGURA N° 2

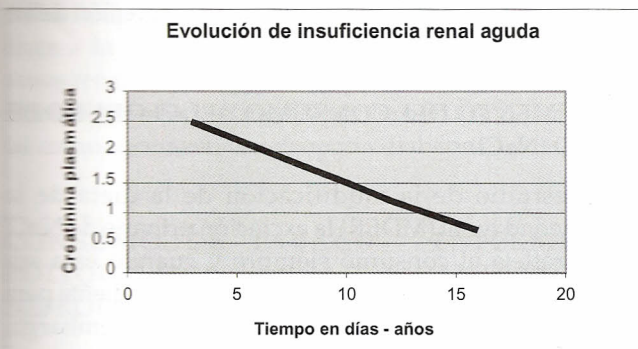


Fig. N° 2. En el esquema se muestra el deterioro agudo de la función renal, medida por la tasa de la creatinina plasmática. El retorno a los niveles normales depende del tiempo en que hay remisión de la causa, antes de la hemodiálisis, se ha observado el retorno a la normalidad hasta en tres o cuatro semanas. Actualmente la diálisis ha acortado el periodo de compromiso de la función renal.

FIGURA N° 3

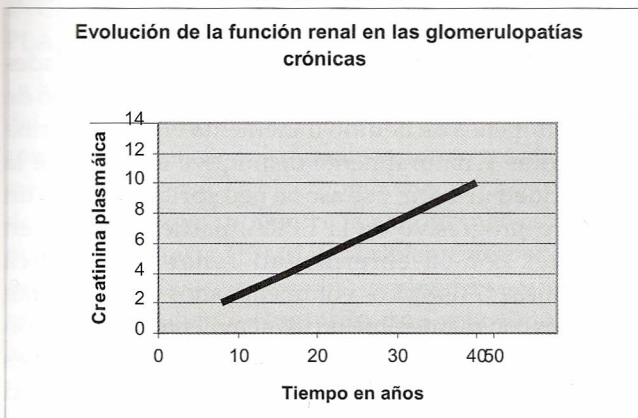


Fig. N° 3. En el esquema se muestra el deterioro de la función renal, en pacientes con nefropatías crónicas o hipertensión arterial, que están afectados por factores de riesgo, que alteran la tasa de la creatinina plasmática, su incremento traduce deterioro de la función renal.

Durante el curso de la evolución del deterioro de la función renal, hay factores de riesgo, que se suman progresivamente y que contribuyen al empeoramiento de la función renal, entre estos factores enumeramos los siguientes: hipertensión arterial, proteinuria, exceso de Angiotensina II, hiperglicemia, incremento en el consumo de proteínas, incremento en la ingesta de sal, consumo excesivo de líquidos, hiperlipidemia, consumo de cigarrillos, incremento en la Homocisteína plasmática, hiperinsulinemia (incremento del péptido C), consumo de agentes nefrotóxicos, hiperfosfatemia, anemia, exceso de aldosterona, depleción de potasio, incremento de factores procoagulantes, infecciones focales y sistémicas, Uropatía obstructiva crónica.

## MECANISMOS DE PROGRESION DE LA ENFERMEDAD RENAL

### HIPERTENSION ARTERIAL

El incremento de la presión arterial en el curso de la enfermedad renal compromete seriamente la función renal porque produce nefroesclerosis arteriolar (18) a nivel de las arteriolas aferentes y eferentes produciendo un desbalance en la hemodinamia glomerular, proteinuria, que es un fenómeno visto en africanos norteamericanos (19).

La hipertensión produce injuria tisular que se traduce en fibrosis tisular (20), generando un fenómeno de adhesión molecular intercelular, que producirá una infiltración de linfocitos y macrófagos en el tejido renal (21), (22). Cuando la hipertensión es sobre impuesta a una enfermedad intrínseca renal la nefroesclerosis resultante facilita la progresión de la enfermedad renal.

En las enfermedades renales con proteinuria, la hipertensión crea un círculo vicioso y promueve la progresión de la enfermedad renal.

### PROTEINURIA

En la proteinuria también hay un contenido tóxico y otros catabolitos que se excretan a través de la orina (24), (25) y que promueven la progresión de la enfermedad renal. Se ha hecho el estudio del contenido excretado con las proteínas en la orina y se ha identificado fracciones de complemento, lipoproteínas inflamatorias, citocinas (18), (22) hierro y proteínas que han pasado a la orina superando la capacidad de reabsorción y transporte tubular, todos estos elementos tienen efecto nocivo, porque producen un ambiente inflamatorio que agrava las condiciones patológicas del parénquima renal. El complejo del ataque contra la membrana celular (MAC; CSB-9) se deposita sobre el epitelio tubular proximal (26), causando injuria tubular e intersticial (27), (28). Las lipoproteínas inflamatorias interactúan con el epitelio tubular induciendo la producción de quimoquinas que promueven inflamación (29). El hierro filtrado como transferrina, induce la producción de radicales libres de oxígeno, que son tóxicos a las células tubulares.

La sobrecarga de proteínas a nivel tubular sobrepasa la capacidad de reabsorción y de transporte induciendo a la producción de quimoquinas (30), óxido nítrico (ON) (31) y falla en reconocer factores de crecimiento y factores de transformación  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (31).

Los compuestos tóxicos e inflamatorios: 1) Inducen a la proteinuria (32), 2) Injuria tubular con depósito de CSB-9, infiltración de células inflamatorias inducida por las quimoquinas, y la producción de radicales libres, promovidos por el hierro de la transferrina y 3) La hiperplasia epitelial tubular producida por los factores



de crecimiento y los mitógenos, inducidos por la proteinuria, a través del complemento (33), (34) y por los factores de crecimiento insulínicos ( IWF-1) (35). Estos son los responsables de la hiperplasia epitelial tubular proximal, provocadas por la proteinuria que rebasa la luz tubular (25). Finalmente estos compuestos inducen fibrosis túbulo intersticial, estimulando la proteinuria la producción del factor transformador de crecimiento y también endotelina 1 (30), (36).

### EXCESO DE LA ANGIOTENSINA II

La angiotensina II (A II) puede promover la progresión de la enfermedad renal (37), (38), por inducir hipertensión, hipertrofia e hipertensión glomerular, promover la mitogénesis tal como sucede con los factores de crecimiento flaquetarios, fibrosis a través del TGF- $\beta$  o la endotelina 1, la formación de amonio conduciendo a la activación de la vía alternativa del complemento, los procesos inflamatorios intracelulares manifiestos, incluyendo el factor de transcripción nuclear  $k\beta$ , incrementando la absorción tubular de sodio y el consumo de oxígeno, de este modo se incrementa también el efecto de los oxidantes, simultáneamente incremento de la aldosterona, consecuentemente incremento de la tensión arterial.

La angiotensina II también incrementa la producción de la proteína 1 quimoatrayente por los monocitos, se trata de una quimoquina muy potente (39), (40), que induce inflamación y fibrosis a través del TGF- $\beta$  (39).

La angiotensina II incrementa el factor de inhibición del plasminógeno favoreciendo trombosis y esclerosis glomerular progresiva (41).

### HIPERGLICEMIA

La elevación de la glucosa sanguínea causa hiperfiltración, hipertrofia e hipertensión arterial intraglomerular. Las tasas plasmáticas altas de glucosa inducen a incrementar la matriz proteica renal, que se acumula e interfiere con la función vascular. Esto puede ocurrir aún con hiperglicemias moderadas, siendo importante el periodo de duración y con un factor de riesgo genético apropiado (41).

### INCREMENTO DEL CONSUMO DE PROTEÍNAS

La ingestión de proteínas agudamente incrementa la filtración glomerular y paralelamente incrementa la proteinuria por incremento de la renina y eicosanoides, y afecta los aminoácidos en forma individual (42), incluyendo la producción de óxido nítrico (ON) por la arginina (43). Estos efectos persisten, si continúa la ingesta de proteínas en forma sostenida (16). De este modo la hiperperfusión glomerular y el incremento de pro-

teinuria, pueden explicar los efectos adversos del incremento del consumo de proteínas en la progresión de las enfermedades renales.

### INCREMENTO DEL CONSUMO DEL CLORURO DE SODIO (NaCl)

En el estudio de la modificación de la dieta de la enfermedad renal (MDER) la excreción urinaria de NaCl basal, refleja el consumo siempre y cuando ésta sea espontánea, no fue un factor de riesgo independiente para la progresión de la enfermedad renal (44), sin embargo, la ingesta de dieta con alto contenido de NaCl incrementa el volumen plasmático y el flujo urinario y en un riñón enfermo incrementa la excreción de proteínas, inclusive supera y antagoniza el efecto antiproteinúrico de las ACEI y de los calcio antagonistas que tienen efecto inhibiendo la excreción de proteínas (45) (46), de este modo el NaCl favorecerá la excreción de proteína empeorando la evolución de la enfermedad renal.

### INCREMENTO DEL CONSUMO DE FLUIDOS

El análisis de la modificación de la dieta en enfermedades renales (MDER), nos ha demostrado que el consumo de altos volúmenes de líquido incrementa el flujo de orina de 24 horas y naturalmente disminuye el rango de la osmolaridad urinaria y se asocia necesariamente con un deterioro progresivo de la EPRA, particularmente en pacientes con la enfermedad renal peliústica autosómica (47) (48). Los volúmenes altos de orina están asociados con mantenimiento o incremento de la presión arterial y mayor uso de diuréticos. Así los volúmenes altos de orina fueron explicadas por mayor agresividad de la enfermedad renal, causando un deterioro de la capacidad de concentración, pérdida de sal y poliuria. Si los altos volúmenes de orina crónicamente mantenidas promueven progresión de la enfermedad, los efectos pueden producirse por un incremento en la presión intratubular causada por los grandes volúmenes de orina.

### HIPERLIPIDEMIA

Los lípidos elevados en el plasma, tienen una influencia adversa en la progresión de la nefropatía experimental (49), nuestra experiencia en la práctica clínica es muy elocuente, en los casos de síndrome nefrótico, con hipertensión arterial e hiperlipidemia, la progresión hacia la insuficiencia renal con rápido deterioro de la función renal, hemos observado. No han sido definitivos los controles en ensayos clínicos, en pacientes que demuestran un beneficio en el control de los lípidos en la progresión de la enfermedad (49), también resulta difícil el control de los lípidos en estas circunstancias. La hiperlipidemia afecta adversamente la función glome-



mular, porque hay un exceso en el proceso de oxidación de las lipoproteínas (49). La hiperlipidemia también conduce a la arterioesclerosis y arteriolesclerosis de los vasos renales, constituyendo un factor de isquemia y por este mecanismo producir hipertensión arterial (50) (51), tal como sucede en la nefropatía diabética.

### **CONSUMO DE TABACO - ENFERMEDAD POLIQUÍSTICA RENAL - AUTOSOMICA NEFROPATIA DIABETICA**

La nicotina que contiene el tabaco tiene efecto deletéreo sobre el endotelio vascular, produce efecto vasoconstrictor, promueve trombosis y efecto tóxico. De este modo, el tabaco es un factor de riesgo independiente para la progresión de la enfermedad renal (52). La enfermedad renal no inflamatoria como en el caso de la enfermedad poliquística renal autosómica (EPRA) (48), y la nefropatía diabética (51) constituyen un factor de riesgo importante.

### **INCREMENTO DE LA HOMOCISTEINA PLASMÁTICA**

La hiperhomocisteinemia se desarrolla como consecuencia del deterioro de la función renal (15) (36), aparentemente como consecuencia de los cambios que se producen en el metabolismo renal. La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo, porque promueve la aterotrombosis (37) y la microalbuminuria (13) (37), posiblemente por el daño endotelial provocada por los oxidantes. Los estudios recientes, no han encontrado una relación entre la homocisteína del plasma y los procesos de la enfermedad renal (39), esto no parece sorprendente por el pequeño tamaño del estudio.

### **INCREMENTO DE LA INSULINA ENDOGENA**

La resistencia a la insulina es un factor de riesgo cardiovascular en humanos (40). En modelos experimentales de resistencia a Insulina, altos niveles plasmáticos de insulina y triglicéridos inducen esclerosis glomerular, tal vez porque la insulina induce la hiperperfusión glomerular y fibrosis (40). Estos efectos pueden explicar la asociación de microalbuminuria con resistencia a la insulina, en sujetos no obesos y el incremento de la incidencia de glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFS) en individuos obesos y Afroamericanos (42), ambos en los que se demuestra resistencia a la insulina.

### **AGENTES NEFROTOXICOS**

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), y los aminoglicósidos y otros, como los metales pesados, causan deterioro agudo y reversible de la filtración glom-

erular (FG), nefropatía membranosa y nefritis intersticial, ambos asociados con síndrome nefrótico (43). El uso de aines en forma permanente produce nefrotoxicidad (43).

En otros casos como en pacientes portadores de litiasis se pueden observar los mismos eventos con las mismas consecuencias. Las infecciones crónicas del tracto urinario producen lesiones intersticiales, las glomerulopatías y vasculopatías (16) que también conducen a la insuficiencia renal crónica.

### **HIPERFOSFATEMIA**

Los modelos animales y los estudios en humanos indican que la hiperfosfatemia promueve progresión de la enfermedad renal, causando depósito de calcio y fósforo en el parénquima renal e hiperparatiroidismo (44).

### **ANEMIA**

En pacientes con enfermedad renal crónica e hipertensión arterial crónica, el tratamiento adecuado de la hipertensión arterial y corrigiendo la anemia con eritropoyetina (45), logra frenar el curso evolutivo del compromiso renal. El posible mecanismo no es claro, sin embargo la hipoxemia crónica es un estímulo de fibrogénesis (46).

### **EXCESO DE ALDOSTERONA**

Los mineralocorticoides parecen inducir fibrosis miocárdica y renal, tal vez por incrementar el activador del plasminógeno (53).

### **DEPLECIÓN DEL POTASIO**

La depleción sostenida de potasio se asocia con fibrosis intersticial progresiva (54). Estos mecanismos inducen a la producción de factores de crecimiento (FC), incluyendo a aquellos de la familia de crecimiento de transformación  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). La depleción de potasio en animales de experimentación, produce hipertrofia renal por el mecanismo de inducir la producción de factores de crecimiento (48).

### **INCREMENTO DE LOS NIVELES DE PROCOAGULANTES**

El incremento plasmático de fibrinógeno, factor VIII y Factor de Von Willebrand se han relacionado independientemente al incremento de la creatinina plasmática durante el seguimiento y control de 12208 pacientes evaluados en la Comunidad de Riesgo de la Arterioesclerosis (56).



**SEXO**

La enfermedad tiene una alta prevalencia y una progresión mucho más rígida en hombres (57). Parece que los estrógenos tienen un efecto favorable en la hemodinamia glomerular, en el comportamiento de los lípidos y citokinas, que promueven progresión vía mitogénica, crecimiento y fibrosis (49), la terapia con estrógenos eleva la presión arterial. Sin embargo, las mujeres tienen presión arterial baja en relación a los hombres. Los estrógenos antagonizan los efectos de la Aldosterona, neutralizan el efecto fibrogénico de la aldosterona (53).

**DESNUTRICION, GESTACION Y RETARDO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO**

Con el afán de establecer las causas de la hipertensión esencial (58), se han propuesto una serie de mecanismos relacionados con el bajo peso de los recién nacidos, hijos de madres desnutridas (58) (59). Se han estudiado el rol, del tamaño y la función placentaria y los riesgos que en

la adolescencia y madurez producen hipertensión arterial (60). Otros factores también han sido estudiados (60), del llamado síndrome X con la disminución del peso al nacer, es posible que la hipertensión esencial tenga su origen desde la vida fetal de madres desnutridas (61) en niños de bajo peso. Otros autores mencionan (62), los defectos nutricionales durante la niñez y la adolescencia, promueven en el futuro adulto proclividad a la arteroesclerosis. Se ha estudiado también el futuro de madres y niños desnutridos (62) (63), que son afectados por afecciones coronarias, tal como ya se ha demostrado en la India (64) (65) (66) y en otras latitudes (65).

Los mecanismos de cómo, el bajo peso al nacer, de hijos nacidos de madres desnutridas, estará en relación con una baja ingestión de proteínas, por tal razón se formarían menor número de nefronas en cada riñón, de tal manera que los riñones morfológicamente son de menor tamaño y con un número menor de nefronas y posiblemente con defecto en la excreción del sodio y otros elementos que regulan la presión arterial en los normales (58) (59).

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Weber KT. Extracellular matrix remodeling in heart failure. A role for the. *Novo Angitensin II.circulation* 1997; 96: 4065-82.
2. Gelatius-Jensen S. Et al Plasma endothelin in congestive heart failure: effect of the ECA inhibitor, fasinopril. *Carievase. Res.* 1996;32;1148-54.
3. Perry HM. Jr. Ferned Jr. Et al: Early predictors of 15 year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertens* 1995;25 (part 1) 587-594.
4. Klag Mj, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end stage renal disease in men. *N. Engl J. Med.* 1996;334:13-18.
5. Nielsen WB, Vestron J, Jensen GB. Isolated systolic hypertension: a significant risk factor of cerebral apoplexy and acute myocardial infarction. A prespective population based study (in Danish) *Ugeskt Laeger* 1996,158:3779-3783.
6. Rutan HG, Kuller LH et al. Mortality associated with diastolic hypertension among men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation*, 1998;77:504-514.
7. Jil, a B, Krejey K., Dimbergen E. Et al Effect of the angiotensin II infusion at pressor subpressor doses on endothelin I plasma levels in healthy men. *Lufe Seis*, 1997;60:1859-66.
8. Limpaiterx K. Ganten G. The cardiac effect of the angiotensin system. An appraisal of present experimental and clinical evidence. *Circ Res* 1991;68:905 - 21.
9. Dzau V. Autocrine and paracrine mechanism in the pathophysiology of heart failure. *Am. J. Cardiol* 1992;70:4C-11C.
10. Neaton JD, Wenweth D, For the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking and death from coronary heart disease. *Arch. Intern Med*, 1992;152:56:64.
11. US Dep of health and Human Service (DHHS) National Center for Health Statistics, This National Health and Nutrition Examination Survey (phase 2), 1991-1994, NHANES III data files (CD-ROM).
12. Folkow B. Pathophysiology of hypertension and role of ACE inhibitors. *J Hum Hypertens* 1993; 11 (supl 4):821-824.
13. Avolio AP. Deng F.Q., Li W. Q. Et al. Effects of aging on arterial distensibility in population with and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation*. 1985; 71:200-210.
14. Alport AC: Hereditary congenital hemorrhagic hematuria. *Br. Med J.* 1927,1:504-506.
15. Michael H. Rambusek et al. Immunogenetic findings in glomerulonephritis. *Kidney Int* 1993 (Supplement 39), S3-S7.
16. Klahr S, Levey A. Beek J. Et al: The effects of the dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N. Engl. J Med* 1994; 330:877-884.
17. Moller GA. Et al: Association between rapidly progressive glomerulonephritis and the properdin factors B f-F and different HLA-D products. *Kidney Int.* 1984 25-115:118.
18. Herbert L. Keny R. Styka A. Sedmak D.: Hypertension Induced Kidney, Heart Central Nervous System Disease.



- Diagnosis and Management of Renal Disease and Hypertension.** Durhan Carolina Medical Press 1994.
19. Herbert I. Kusek J. Greene I. et al; Efect of blood pressure control on progressive renal disease in blacks and whites. *Hypertension* 1997,30:428-435.
  20. Riser B. Cortez P. Zuazo X. et al. Intraglomerular pressure and mesangial stretching stimulates extracellular matrix formation in the rat. *J Clin Invest* 1992-90:19 32-1943.
  21. Romero F. Rodríguez Iturbe B. Farra G. et al; Mycophenolate mofetil prevents the progressive renal failure induced by 5/6 renal ablation in rats. *Kidney Int.* 1999 5:945-955.
  22. Eudera Eng et al; Factors involved in the regulation mesangial cells proliferation in vitro and in vivo. *Kidney Int* 1993 (Suplement 39) S 47-S 54.
  23. Hebert I Bain R. Vinne D. et al. Remission of nephrotic range proteinuria in type 1 diabetes. *Kidney Int.* 1994, 46:1688-1693.
  24. Remuzzi G. et al: Understanding the nature of renal disease progression: in proteinuric nephropathies enhanced glomerular protein traffic contributes to interstitial inflammation and renal scarring. *Kidney Int* 1997, 51:2-15.
  25. Hebert I. Agargawai G- Sedmak D- et. al. Proximal tubular epithelial hyperplasia in patients with chronic glomerular proteinuria. *Kidney Int.* 2000, 57:1962-1967.
  26. Ogrodowski J. Hebert I, Sedmak D. et al. Measurement of SC5b-9 in urine in patients with a nephrotic syndrome. *Kidney* 1997,40:1141-1147.
  27. Nomura A. Morita Y, Maruyana S. Et al: Role of complement in acute tubulointerstitial injury of rats with aminonucleotide nephrosis. *Am. J Pathol.* 1997,151:539-547.
  28. Abbate M. Zoja C. Rottoli D. et al. Antiproteinuric therapy with losartan to preventing the abnormal protein traffic in proximal tubule abrogates protein and complement dependent interstitial inflammation in experimental renal disease. *J. Am Soc Nephrol.* 1999, 10:804-813.
  29. Vicenzo Montinaro et al: modulation of renal production of C3 by proinflammatory cytokines. *Kidney Int.* 1993 (Suplement 39), S37-S40.
  30. Mezzano S. Drogeti M. Burges F- et al. Perverse expression of chemokines fibrogenic cytokines and myofibroblasts in human membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2001 57:147-158.
  31. Aiello S. Remuzzi G. Noris M. Nitric Oxide endothelin balance after nephron reduction, *Kidney Int.* 1998, 53 :S 63-S67.
  32. Kriz W. Greiz N. Lemley K.: Progression of glomerular disease: is the podocyte the culprit? *Kidney Int.* 1998, 54:687-697.
  33. Tang S. Shecrin N. Zheu W et al: Apical proteins stimulate complement synthesis by cultured human proximal tubular epithelial cells. *J. Am. Soc Nephrol* 199,10:69-76.
  34. Nargaku M. Pipin J. Cuser W. Complement membrane attack complex (C3b-9), mediates interstitial disease in experimental nephrotic syndrome. *J. Am Soc Nephrol* 1999,10:2321-2331.
  35. Hirso Hbi Rg R. Bioactivity of glomerular ultrafiltrate during heavy proteinuria may contribute to renal tubulointerstitial lesions: Evidence for a role for insulin-like growth factor I. *J. clininvest* 1996,97:116-124.
  36. Norberto Perico and Gruiseppe Rcmuzi: Role of endothelin 1 in glomerular injury. *Kidney Int.* 1993, (suple 39) S 76-S 80.
  37. Ingelfinger J.R. Dzau; Molecular biology of renal injury; Emphasis on the role of renin-angiotensin system. *J. Am sec Nephrol* 1999 (supl 2), S9-S 20.
  38. Norman J. Et. al: Induced mitogenesis in proximal tubular cells potentiation by angiotensin II. *Am. J Physiol.* 1987 253 F299-F 309.
  39. Revin B. Dee N. Tan LC.: Monocyte chemoattractant protein 1 levels in patients with glomerular disease. *Am J. Kidney Dis.* 1996, 27:610-646.
  40. Revin B. Dickerson J. Tan L, et al: Activation of nuclear factor kappaB relates with MCP-1 expression by human mesangial cells *Kidney Int* 1995,48:1263-1271.
  41. Ru E- Stefanski A. diabetic nephropathy in type II diabetes *Am J. Kidney Dis* 1996,27:167-194.
  42. Nair K Pabaico R. Truglia J et al.: Mechanism of glomerular hyperfiltration after a protein meal in human: Role of hormones and aminoacids. *Diabetes Care* 1994, 17:711-715.
  43. Denicola I. Betfizzi V. Minutoí R. et al: Randomized, doubleblind, placebo controlled study after supplementation in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56:674-684.
  44. Hunsicker L. Adier S. Caggiula A. Et. al: Predictors of the progression of renal disease in the modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997, 51:1908-1919.
  45. Heeg J. DeJeng P. Van Der Hem GK. et al. Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril *Kidney Int* 1989,36:272-279.
  46. Bakris G. Smith A.: Effect of sodium intake on albumin excretion in patients with diabetic nephropathy treated with long acting calcium antagonists. *Ann Intern Med* 1996, 125:201-204.
  47. Perfrey PS. Bear JC. and et al: The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *N. Engl J Med.* 1990:323:1085-109.
  48. Herbert et al. Autosomal polycystic kidney disease. *J. Am Soc Nephro* 12000., Abstracts 11:1488A.

**Es Protección!**

**Efectivo control  
de la presión arterial  
y real protección  
de órganos blanco**



**Presentación:**  
8 y 16 tabletas

**ADALAT® Oros:** Coronarioterápico, Antihipertensivo. Nifedipino: Comprimidos de liberación prolongada de 20 mg, 30 mg y 60 mg.  
**INDICACIONES:** Angina de pecho crónica estable (angina inducida por esfuerzo). Hipertensión. **PROPIEDADES:** Dilatación de las arterias coronarias mejorando el aporte de oxígeno y disminución de los requerimientos de oxígeno del miocardio mediante su acción antagonista del calcio. **DOSIFICACION:** De acuerdo a las necesidades del paciente. La terapia debe iniciarse con 30 mg al día, dependiendo de la severidad de la enfermedad y la respuesta puede incrementarse en etapas hasta un máximo de 60 mg diarios (en una sola toma). El comprimido no deberá masticarse, ni romperse (consultarse la información completa sobre la prescripción).  
**CONTRAINDICACIONES:** Infarto agudo del miocardio, insuficiencia cardíaca, angina inestable, angina postinfarto, hipersensibilidad al principio activo, embarazo, lactancia, shock cardiovascular.  
**PRECAUCIONES:** Hipotensión grave (presión arterial sistólica menor de 90mmHg), los pacientes en diálisis con hipertensión maligna deben ser objeto de estrecha vigilancia debido a la posibilidad de hipotensión por vasodilatación; insuficiencia cardíaca y estenosis aórtica grave. En insuficiencia hepática severa monitorizar cuidadosamente al paciente, puede requerirse ajuste de dosis. Raramente se puede presentar ataque anginoso al inicio del tratamiento al igual que con otras sustancias vasoactivas. Pacientes con estrechamiento gastrointestinal severo preexistente debido a que pueden ocurrir síntomas oclusivos. **INTERACCIONES:** Los fármacos antihipertensores, el jugo de toronja, la cimetidina y la ranitidina en menor grado podrían aumentar el efecto antihipertensivo. Lo propio sucede con beta-bloqueadores; hipotensión y posible deterioro de la insuficiencia cardíaca. Hay que controlar los niveles plasmáticos de digoxina y quinidina. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** Generalmente al inicio del tratamiento puede aparecer cefalea, enrojecimiento facial y cutáneo, sensación de calor, taquicardia, palpitaciones, vértigo, cansancio, disminución de la presión por abajo de sus valores normales y edema maleolar, en casos aislados parestesias. Raramente: síntomas digestivos y reacciones cutáneas, incluyendo dermatitis exfoliativa en casos aislados. Muy raramente: alteraciones visuales transitorias, migrañas, temblores de los dedos, dolor torácico (suspender la medicación si se establece su relación con el preparado). Extraordinariamente raro: Durante el uso prolongado hiperplasia gingival, ginecomastia (ambos desaparecen al suspender la medicación), temporalmente hiperglucemia, trastornos de la función hepática (incluyendo colestasis intrahepática). Puede verse alterada la facultad para conducir o manejo de máquinas. **PRESENTACION:** Comprimidos Oros: Sistema Oral de Liberación Osmótica. Caja x 8 y 16 comprimidos x 30 mg en tira de aluminio. (Reg. No. M-013830 M.S.). Caja x 8 comprimidos x 60 mg en tira de aluminio. (Reg. No. M-013227 M.S.).  
**Referencias:** 1. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the international Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) Morris J. Brown, Christopher R Palmer, Alain Castaigne, Peter W de Leeuw, Giuseppe Mancía, Talma Rosenthal, Luis M Rullope. *Lancet* 2000; 356:366-370. 2. Richard B. Devereux, MD. et al Effects of Once-Daily Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Calcium Channel Blockade-Based Antihypertensive Treatment Regimens on Left Ventricular Hypertrophy and Diastolic Filling in Hypertension The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) Trial *Circulation* September 11, 2001, pág 1248-54.

49. Oda H. Keane W. Recent advances in stations and the kidney. *Kidney ínter* 1999, (supl 56, S 2 - S 5.
50. Meyer BD. Winetz JA. Chui F. Micheis AS.: Mechanims of proteinuria in diabeti nephropaty: A study of glome- rular barrier funtion. *Kidney ínter.* 1982,21:6 33-641.
51. Parinandi NL, Thompson EW.Schmiel HHO: Diabetic heart and kidney exhibit increased resistancs to lipid peroxidaión. *Biochem. Bíopny. Acta,* 1990:1047:63-69.
52. Orth S, Steckmann A. Conradt et al.; Smoking as a risk factor for end stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Intem* 1998; 54:526-931.
53. Brown NG. Nakamura A. Ma L. et al: Aldosterena modulats plasminogeno activator inhibitor -1 and glomcrulosclerosis in vivo. *Kidney ínter* 2000, 58:1219-1227.
54. Cremer W. Bock K. Syntoms and causes of chronic hypokalemic nephropaty in man. *Clin Nepnrol* 1977,2:112.
55. Ray P. McCune H. Gómez R., et al. Renal vascular induction of TGF-B2 and renin by potassium deplosion. *Kid- ney ínter.* 1993,44:1006-1013.
56. Cosesh et al: Atherosclerosis Risk in community. *J Am See Neplirol.* 1999,10:606 A.
57. Silbigor S. Neugarton J.: The impact of gender on the progression of chronic renal disease. *Am J. Kidney Dis* 1995,25:515-533.
58. Harald S Mackenzie, Elizabeth V. Lawler and Barry M. Brenner. Congenital oligonephropathy: The fetal flaw in essential hypertension? *Kidney Inter.* 1996, Supl, S30 S33.
59. Villar & Belizán JM. The relative contribution of prematurity and fetal growth retardation to low birth weight in developing societets. *Am. J. Obstet Gynecol* 1982, 143, 793-798.
60. Barker DJ, Bull AR. Osmond C et al. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *Brit Med J* 1990, 301:259-262.
61. Lever AF, Harrap: Essential hypertension: a disorder of growth whit origins in childhood? *J Hypertension* 1992, 10: 101-120.
62. Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for atherosclerotic heart disease? *Br J Prev Sec Med.* 1997; 31: 91-95.
63. Barker DJP. Methers, Babies and disease in later lif. London: British Medical Journal Books 1994.
64. Phillips DIW Insulino resistence as a programmed res-ponse to fetal under nutrition. *Diabetologia* 1996. 39: 1119-1122.
65. Stein CE, Fall CHD et al: Fetal growth and coronary heart disease in South India. *Lancet* 1996, 348: 1269-1273.
66. Barker DJP, Winter PD et al. Wight in infancy and death form ischemic heart disease. *Lancet* 1989: 577-580.