

Efecto del triple bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona en los biomarcadores de riesgo cardiovascular en insuficiencia renal crónica

Liliana López Álvarez,* Guadalupe Flores Alcántar**

RESUMEN

Antecedentes: la principal causa de muerte de pacientes con insuficiencia renal crónica es la enfermedad cardiovascular, ocasionada por factores de riesgo cardiovascular tradicionales y no tradicionales, los cuales son biomarcadores identificables y cuantificables; los más relevantes son el perfil lipídico, la microalbuminuria, la albúmina sérica, la homocisteína, la interleucina 6 y el fibrinógeno. Los fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona tienen efecto antiproteinúrico. La albuminuria disminuye cuando se bloquea farmacológicamente el sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la administración conjunta de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina y espironolactona. Se desconoce la función de estos fármacos sobre otros biomarcadores de riesgo cardiovascular relacionados con (o independientes de) la microalbuminuria.

Objetivo: determinar el efecto del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona en los biomarcadores de riesgo cardiovascular de los pacientes con insuficiencia renal crónica en estadios 1 a 3 KDOQI.

Pacientes y método: a adultos con insuficiencia renal crónica en estadios 1 a 3 se les administró conjuntamente enalapril, telmisartán y espironolactona. Se determinaron los biomarcadores a las semanas 0, 8 y 16. Para el análisis estadístico se utilizaron la media aritmética, la desviación estándar, la prueba de la t de Student y la prueba de correlación, con significancia estadística cuando *p* fue menor o igual a 0.05.

Resultados: la albuminuria disminuyó tras bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el colesterol HDL aumentó y el colesterol LDL disminuyó. También el fibrinógeno tuvo una disminución significativa.

Conclusiones: el triple bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona modifica los biomarcadores de riesgo cardiovascular. La disminución de microalbuminuria (marcador de vasculopatía) es posiblemente secundaria a la microinflamación vascular sistémica. La disminución del fibrinógeno (marcador de inflamación) tras el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona apoya la suposición de que la angiotensina y la aldosterona regulan la fibrinólisis y la remodelación vascular; se propone el triple bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona como un antiinflamatorio microvascular.

Palabras clave: insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, índice de masa corporal, proteína C reactiva, interleucina 6, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, antagonista del receptor de angiotensina, lipoproteína de alta densidad, lipoproteína de baja densidad.

ABSTRACT

Background: Cardiovascular disease is leading cause of death in patients with CRF, caused by traditional and nontraditional cardiovascular risk factors, which are identifiable and quantifiable biomarkers; being the most relevant the lipid profile, microalbuminuria, serum albumin, homocysteine, IL-6 and fibrinogen. Drugs that block the RAAS have antiproteinuric effect. The pharmacological blockade of the RAAS by administration of ACE inhibitors, ARAs and spironolactone decreases albuminuria. It is unknown the role of these drugs on other biomarkers of cardiovascular risk related or independent to microalbuminuria.

Objective: To determine the effect of RAAS blockade on cardiovascular risk biomarkers in patients with CKD Stage 1-3 KDOQI.

Material and methods: It was co-administered enalapril, telmisartan and spironolactone, in adults with CKD 1-3. Biomarkers were determined at weeks 0, 8 and 16. The statistical analysis used arithmetic mean, standard deviation, Student's t and correlation, with statistical significance when *p* ≤ 0.05.

Results: After the blockade of the RAAS, it was reported a decrease on albuminuria, an increase on HDL cholesterol and a decrease on LDL cholesterol. Fibrinogen was significantly less.

Conclusions: Triple RAAS blockade modifies the cardiovascular risk biomarkers. The decrease of microalbuminuria (a marker of vascular disease) is possibly secondary to decreased systemic vascular microinflammation. The decrease of fibrinogen (a marker of inflammation) after blockade of the RAAS, supports the supposition that angiotensin and aldosterone regulate fibrinolysis and vascular remodeling, proposing to triple RAAS blockade as a microvascular antiinflammatory.

Key words: chronic renal failure, diabetes mellitus, high blood pressure, body mass index, C-reactive protein, interleukin 6, angiotensin converting enzyme, aldosterone receptor antagonist, high density lipoprotein, low density lipoprotein.

En México más de 300,000 personas han sido diagnosticadas con insuficiencia renal crónica terminal y el número de personas que reciben tratamiento contra esta enfermedad crece anualmente en 5 a 6%.¹ La insuficiencia renal crónica es un factor de riesgo importante de enfermedad cardiovascular, la cual es la principal causa de muerte en pacientes con insuficiencia renal crónica. En 1998 la Fundación Nacional del Riñón de Estados Unidos publicó las guías de práctica clínica KDOQI para evaluar y clasificar los riesgos; en las guías la insuficiencia renal crónica se define en cinco diferentes estadios, y ya establecida la enfermedad renal en cualquiera de los estadios, se incrementa el riesgo de padecer eventos relacionados con enfermedades cardiovasculares. El incremento de este riesgo se debe a la alta prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, como edad (séptima década), sexo masculino, antecedentes familiares de eventos cardiovasculares, tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, sedentarismo, dieta, alcoholismo, obesidad, hipertrofia ventricular izquierda, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica y factores psicosociales; sin embargo, los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen también otros factores de riesgo cardiovascular no tradicionales o “relacionados con uremia”, como metabolismo mineral anormal, calcificación vascular, inflamación y anemia. En este contexto, en pacientes con insuficiencia renal crónica es importante identificar biomarcadores cardiovasculares que pongan de manifiesto la existencia de dichos factores de riesgo. Existen numerosos

biomarcadores cardiovasculares;² algunos de los más relevantes y disponibles en la práctica clínica regular son el índice aterogénico, el fosfato sérico elevado, el producto fósforo-calcio elevado, la hormona paratiroidea menor de 65 pg/m, la hormona paratiroidea mayor de 495 pg/m, la microalbuminuria, la proteinuria, la hiperhomocisteinemia, la proteína C reactiva, el fibrinógeno y la hemoglobina, entre otros.³⁻⁵ A pesar de que se han identificado numerosos factores de riesgo cardiovascular relacionados con la uremia, aún no se ha definido –respecto a la morbilidad y mortalidad– la importancia de los tratamientos contra dichos factores. Son bien conocidos los estudios en los que el tratamiento contra la enfermedad renal proteinúrica consiste en bloquear el eje renina-angiotensina-aldosterona con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.⁶⁻⁸ Con los bloqueadores del receptor de angiotensina también se ha reducido la mortalidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y proteinuria.⁹⁻¹¹ La función del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la fisiopatología de la enfermedad renal y cardiovascular está bien establecida,¹² en la que el mediador clave es la angiotensina II, la cual promueve enfermedad vascular.⁹ El sistema renina-angiotensina-aldosterona también desempeña una función en la disfunción endotelial –un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular–, en la que las células inflamatorias asociadas con lesiones vasculares liberan enzimas, incluida la enzima convertidora de angiotensina, la cual genera localmente angiotensina II.¹³ La disfunción endotelial y las alteraciones hemodinámicas crónicas promueven cambios patológicos, en la estructura de los vasos sanguíneos, o remodelación vascular. En este estudio se propone la posibilidad de bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona en distintos puntos mediante la combinación de fármacos, lo que ofrecería un bloqueo más eficaz del sistema y añadiría los beneficios particulares de cada uno de los fármacos. En la práctica clínica actual para bloquear dicho sistema, a fin de disminuir la albuminuria o la microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2, se prescribe un triple bloqueo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina y espironolactona, los cuales ejercen un efecto antiproteinúrico a dosis mínimas y menores que las requeridas para un efecto antihipertensivo o

* Medicina Interna, Hospital General de Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal, México, DF.

** Medicina Interna, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud del Distrito Federal, México, DF.

Correspondencia: Dra. Liliana López Álvarez, Paseo Nuevo 53-304, colonia Paseos de Taxqueña, CP 04250, México, DF. Correo electrónico: drana@live.com.mx
Recibido: septiembre, 2009. Aceptado: mayo, 2010.

Este artículo debe citarse como: López-Álvarez L, Flores-Alcántar G. Efecto del triple bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona en los biomarcadores de riesgo cardiovascular en insuficiencia renal crónica. *Rev Esp Med Quir* 2010;15(3):131-138.

www.nietoeditores.com.mx

diurético, según sea el caso. De hecho, este tratamiento farmacológico ha demostrado retrasar la progresión de la insuficiencia renal en nefropatía proteinúrica diabética y en nefropatía proteinúrica no diabética, más allá del efecto esperado de descender la presión arterial sistémica.⁶ Lamentablemente, aún no disponemos de estudios en los que se evalúe el desempeño de estos fármacos sobre otros biomarcadores de riesgo cardiovascular relacionados con (o independientes de) la microalbuminuria, por lo que también desconocemos su efecto mórbido y mortal. El objetivo de este estudio es determinar el efecto del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, en los biomarcadores de riesgo cardiovascular tradicionales y no tradicionales de los pacientes con insuficiencia renal crónica en estadios 1 a 3, después de que se administran conjuntamente inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina y espironolactona.

PACIENTES Y MÉTODO

En el servicio de Consulta Externa se eligió al azar un grupo de pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión (edad mayor de 18 años e insuficiencia renal crónica en estadios 1 a 3 KDOQI, ocasionada por cualquier causa), y se excluyó a los pacientes con insuficiencia renal crónica en estadios 4 o 5 KDOQI, creatinina mayor que 3 mg/dL, presión sistólica menor que 90 mmHg, potasio sérico mayor que 5.5 mEq/L y algún evento cardiovascular o enfermedad neoplásica en los últimos seis meses. Antes de iniciar la administración de los fármacos a los pacientes se les informaron los riesgos y beneficios y el plan de participación y se les pidió su autorización mediante el consentimiento informado. Para bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona a cada sujeto se le prescribió el tratamiento modelo, consistente en administrar –en forma simultánea y por vía oral– 5 a 10 mg de enalapril cada 8, 12 o 24 horas, 20 mg de telmisartán cada 24 horas y 25 mg de espironolactona cada 24 horas. La dosis de enalapril se ajustó para los pacientes con hipertensión arterial sistémica. Los pacientes con diabetes mellitus permanecieron con el tratamiento dietético y farmacológico establecido y se verificó que las cifras de glucosa permanecieran menores a 200 mg/dL. Los pacientes con dislipidemia continua-

ron el manejo de acuerdo con los lineamientos del *Adult Treatment Panel III (ATP III)* del *National Cholesterol Education Program (NCEP)*. Se tomaron muestras de sangre y orina para determinar los biomarcadores al inicio de la investigación y a las semanas 8 y 16. En la unidad hospitalaria los biomarcadores disponibles fueron colesterol total, colesterol de alta densidad, colesterol de baja densidad, creatinina, albuminuria, microalbuminuria, albúmina sérica, triglicéridos, fibrinógeno y concentración de hemoglobina. El apego al tratamiento y el estado clínico y bioquímico de los pacientes se vigiló a los 7, 14 y 30 días y –posteriormente– cada mes hasta concluir 16 semanas de seguimiento. En cada evaluación bioquímica se realizó química sanguínea, electrolitos séricos, examen general de orina y depuración de creatinina en orina de 24 horas. Cada muestra se procesó en el laboratorio de la unidad hospitalaria, la cual también proporcionó los medicamentos que se suministraron. Se planeó la interrupción del tratamiento en caso de insuficiencia cardíaca congestiva –que ameritara internamiento–, angina inestable, infarto agudo de miocardio, evento cerebrovascular, infección de vías urinarias, hipotensión arterial, hipercaliemia, reacción anafiláctica, angioedema o tos. Para describir estadísticamente los resultados se utilizó la media aritmética y la desviación estándar. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de la *t* de Student y el análisis de correlación. Se consideró que hubo significancia estadística cuando *p* fue menor o igual a 0.05.

RESULTADOS

Se formó un grupo de 38 pacientes, pero en el análisis estadístico se incluyeron 36 porque dos pacientes interrumpieron el tratamiento durante el transcurso de la investigación. En el grupo de estudio el promedio de edad fue de 56 ± 13 años y el género con mayor porcentaje de pacientes fue el femenino (61.1%). Se registró 19.4% de pacientes obesos (IMC mayor a 27) y 19.4% de pacientes con hipertensión arterial sistémica. El 100% de los pacientes padeció insuficiencia renal crónica en estadios 1 a 3, secundaria a nefropatía diabética. Los pacientes con tabaquismo no suspendieron el hábito y durante el estudio no se registraron cambios en el índice de masa corporal (Cuadro 1).

Cuadro 1. Variables demográficas

Variable demográfica	Núm. de pacientes (%)
Género femenino	22 (61.1)
Género masculino	14 (38.8)
Sedentarismo	35 (97.2)
Obesidad	7 (19.4)
Tabaquismo	2 (5.5)
Hipertensión arterial sistémica	7 (19.4)
Diabetes mellitus	36 (100)

En general, se registró un aumento progresivo de creatinina sérica, el cual fue significativo a las 16 semanas de iniciada la intervención farmacológica ($p = 0.0160$, IC 95%: de 0.9 a 1.26). De acuerdo con el género, se observó una diferencia significativa entre los valores basales de creatinina sérica ($p = 0.0453$, IC 95%: de 1 a 1.27), con valores mayores para el género masculino. También se registró una diferencia entre los valores del fibrinógeno basal, los cuales fueron significativamente más altos en el género femenino ($p = 0.0298$); dicha diferencia no persistió después del triple bloqueo. La albuminuria de los pacientes obesos fue significativamente mayor que la de los pacientes no obesos ($p = 0.0825$). En pacientes sin hipertensión arterial sistémica los valores de albúmina sérica fueron significativamente menores ($p = 0.0112$) [Cuadro 2]. Se observó una disminución gradual de la albuminuria, la cual fue significativa hasta la semana 16 ($p = 0.0714$, IC 95%: de 55.31 a 114.91). Después de que se administraron los fármacos, al inicio y a la semana 8 la albuminuria se correlacionó positivamente con la concentración de creatinina ($p = 0.0535$ y $p = 0.0169$, respectivamente) y fibrinógeno ($p = 0.0331$ y $p = 0.0128$, respectivamente), y dicha relación disminuyó para la semana 16. La albúmina sérica no mostró variaciones significativas; este biomarcador se correlacionó positivamente en la semana 8 con las concentraciones de la lipoproteína de alta densidad ($p = 0.0809$). El colesterol total disminuyó en general; sin embargo, este cambio no fue estadísticamente significativo. El colesterol HDL aumentó, por encima de su valor medio basal, 12.7% en promedio; dicha elevación fue estadísticamente significativa en las primeras ocho semanas ($p = 0.0001$, IC 95%: de

Cuadro 2. Efecto del triple bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona en los biomarcadores de riesgo cardiovascular

Biomarcador	Media basal	Media 8 sem	Media 16 sem	DE basal	DE 8 sem	DE 16 sem	p (2 colas) 8 sem	p (2 colas) 16 sem	Intervalo de confianza 95% 8 sem	Intervalo de confianza 95% 16 sem
Creatinina (mg/dL)	0.9436	0.9563	1.0805	0.4662	0.4935	0.6601	0.7287	0.0160*	0.82-1.1	0.9-1.26
Albuminuria (mg/dL)	233.0819	172.7966	85.1102	510.7921	188.6890	108.6995	0.3416	0.0714*	121.06-224.52	55.31-114.91
Albúmina sérica (g/dL)	4.1477	4.1750	4.0555	0.4885	0.5453	0.4953	0.7270	0.3325	4.02-4.33	3.92-4.2
Colesterol total (mg/dL)	200.08	191.7777	198.5277	40.48	30.8860	34.4802	0.1570	0.7840	183.3-200.24	189.07-207.97
Colesterol HDL (mg/dL)	42.1205	48.5313	41.8888	10.1721	11.6897	8.2793	0.0001*	0.8466	45.33-51.73	39.62-44.16
Colesterol LDL (mg/dL)	129.4008	106.2727	112.2897	43.2733	25.3239	32.9652	0.0020*	0.0089*	99.33-113.21	103.24-121.32
Triglicéridos (mg/dL)	205.1111	202.6666	244.1944	136.1872	112.8285	125.9711	0.8833	0.0346*	171.73-233.59	209.65-278.73
Índice aterogénico	5.1341	4.1286	4.8950	1.9295	1.0677	1.2533	0.0004*	0.3478	3.84-4.42	4.56-5.24
Fibrinógeno (mg/dL)	493.2222	414.8888	429.8333	117.8338	93.7348	132.4256	0.0001*	0.0004*	389.18-440.58	393.52-466.14
HgB (g/dL)	14.3888	14.4028	14.578	2.1536	1.9258	1.8492	0.9226	0.1548	13.87-14.93	14.07-15.09

sem: semanas de intervención farmacológica; DE: desviación estándar; *: valores estadísticamente significativos.

45.33 a 51.73); sin embargo, en la semana 16 disminuyó hasta retornar a los valores basales. El colesterol LDL disminuyó 29.9% en promedio; dicha disminución fue significativa desde la semana 8 hasta la semana 16 ($p = 0.0020$, IC 95%: de 99.33 a 113.21 y $p = 0.0089$, IC 95%: de 103.24 a 121.32, respectivamente), y mostró una disminución constante hasta que finalizó el registro. El colesterol LDL se correlacionó directamente con la albuminuria ($p = 0.099$), con el fibrinógeno ($p = 0.0546$) y –a su vez– con el índice aterogénico ($p = 0.0001$). Los triglicéridos mostraron un aumento significativo a las 16 semanas ($p = 0.0346$, IC 95%: de 209.65 a 278.73). El índice aterogénico disminuyó significativamente a las ocho semanas; respecto a su valor basal descendió 29.9% en promedio ($p = 0.0004$, IC 95%: de 3.84 a 4.42) y continuó con esta baja hasta la semana 16 (Figuras 1 y 2). El fibrinógeno se encontró elevado en 91.6% de los pacientes, con una media basal de 493.2 mg/dL, y tuvo una disminución estadística significativa a las semanas 8 y 16 ($p = 0.0001$, IC 95%: de 389.18 a 440.58 y $p = 0.0004$, IC 95%: de 393.52 a 466.14). En las concentraciones de hemoglobina hubo un aumento gradual; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa a las ocho semanas del bloqueo farmacológico ($p = 0.9226$, IC 95%: de 13.87 a 14.93) ni a las 16 semanas ($p = 0.1548$, IC 95%: de 14.07 a 15.09). El 19.4% de los pacientes padeció anemia; en ellos la concentración de hemoglobina aumentó significativamente a las 16 semanas ($p = 0.0558$). Durante el estudio dos pacientes sufrieron hipotensión, motivo por el que no fueron considerados en el análisis estadístico, ya que fueron eliminados del estudio. Ningún paciente padeció otros efectos adversos, como hipercaliemia, angioedema, reacción anafiláctica, disfunción eréctil o tos.

DISCUSIÓN

En el presente estudio comparativo se investigó el efecto del triple bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona en nueve biomarcadores de riesgo cardiovascular, que estaban disponibles en la unidad médica donde se llevó a cabo el estudio. Estudios previos han mostrado que la concentración de albúmina sérica y la de inflamación predicen malnutrición energético-proteica y enfermedad cardiovascular, y la concentración

de albúmina sérica es el mayor factor de predicción de mortalidad. La síntesis de albúmina puede disminuir en la inflamación, lo que se ha asociado con enfermedad cardiovascular, hipercitoquinemia y caquexia cardíaca.¹⁴ En el presente estudio no se encontró correlación entre la albúmina sérica y el fibrinógeno (biomarcador de inflamación); en contraste, hubo modificaciones significativas en el fibrinógeno, fenómeno relacionado con estudios recientes que sugieren que la inflamación está más asociada con enfermedades cardiovasculares que con concentraciones de albúmina sérica. La microalbuminuria se ha asociado con un pronóstico adverso a largo plazo, el porqué no se ha dilucidado; sin embargo, la evidencia acumulada sugiere que la microalbuminuria representa un índice de daño vascular generalizado, que se correlaciona con marcadores de coagulación (factor tisular y factor VII), disfunción endotelial e inflamación, la cual –a su vez– está directamente implicada en la aterogénesis.¹⁵ En el presente estudio se observó una disminución gradual de la albuminuria, que se correlacionó positivamente con las concentraciones de fibrinógeno, lo cual podría sugerir que al disminuir la inflamación vascular disminuye la concentración de microalbuminuria. Durante la progresión de la enfermedad renal crónica la dislipidemia se distinguió por la acumulación de partículas ricas en triglicéridos y parcialmente metabolizadas, secundaria a una anomalía en las concentraciones de lipoproteína lipasa o en su función, lo que derivó en hipertrigliceridemia y en disminución del colesterol HDL. La microalbuminuria en la enfermedad renal temprana está generalmente asociada con un incremento de colesterol LDL; de hecho, la proteinuria en rangos nefróticos acentúa el incremento de colesterol LDL.¹⁶ En el presente estudio el colesterol LDL registró disminución y correlación directa con la albuminuria, el fibrinógeno y el índice aterogénico. Como en reportes previos, el colesterol LDL tuvo correlación con la microalbuminuria; sin embargo, en esta investigación también se observó que se correlacionó directamente con las concentraciones de fibrinógeno, lo que podría ser secundario a un efecto de vasculopatía generalizada, que –a su vez– disminuyó la aterogenicidad. La anemia es una complicación frecuente de la enfermedad renal crónica; el descenso de las concentraciones de hemoglobina comienza en estadios

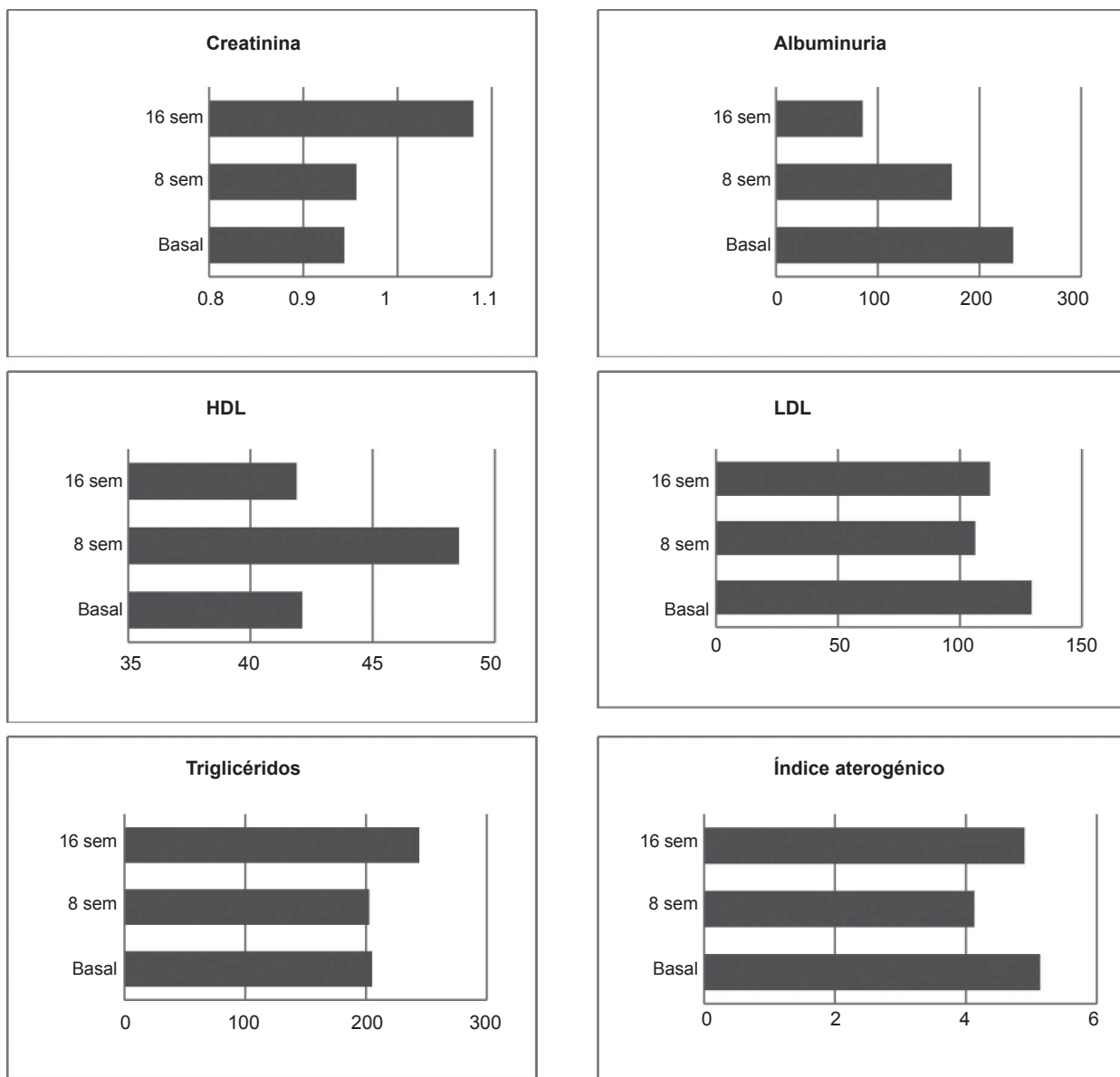


Figura 1. Cambios significativos en los biomarcadores debido al efecto del triple bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

2 o 3 de enfermedad renal crónica, progresa a medida que la enfermedad renal también evoluciona y es factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, ya que se asocia con hipertrofia del ventrículo derecho.¹⁶ En el presente estudio las concentraciones de hemoglobina experimentaron un aumento gradual, el cual no fue estadísticamente significativo; no obstante, dicho incremento sí fue

significativo en 19.4% de pacientes con diagnóstico de anemia, por lo que el efecto farmacológico únicamente fue tangible en quienes ya habían tenido disminución de hemoglobina B y no en quienes aún la conservaban en parámetros normales. La microinflamación aguda o crónica resulta de la producción de proteínas en fase aguda, como la proteína C reactiva, el fibrinógeno y

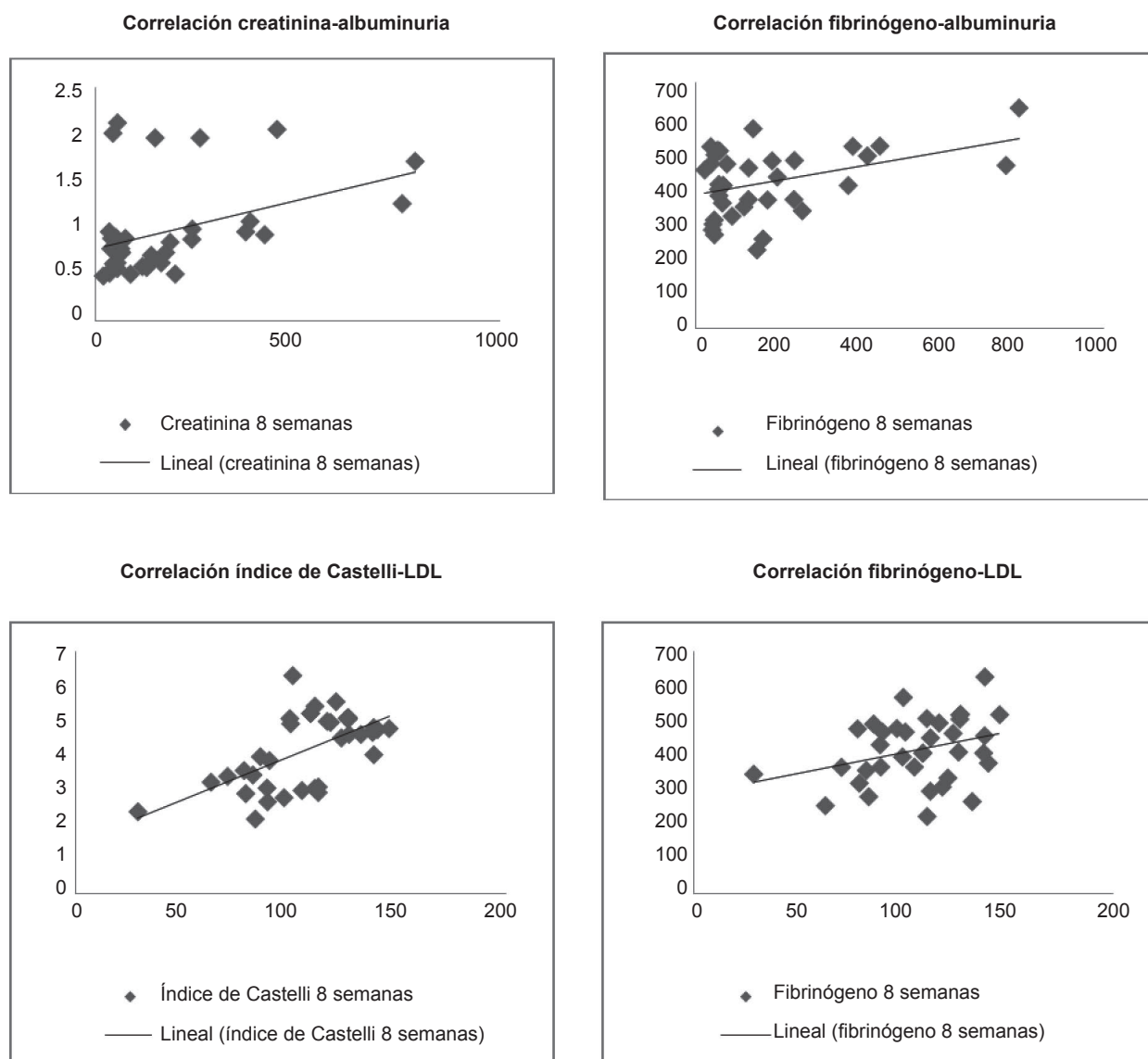


Figura 2. Correlación entre los biomarcadores.

la interleucina 6; los efectos inflamatorios del fibrinógeno incluyen estimulación de la proliferación y de la migración de células musculares lisas y alteración de la función endotelial, lo cual promueve la aterosclerosis, ya que infiltra el espacio subintimal, donde se une al colesterol LDL.⁵ El fibrinógeno se correlacionó directamente con el valor del colesterol LDL, lo que sugiere que existe una relación entre la microinflamación y la aterosclerosis desde etapas tempranas de la enfermedad

renal crónica; no obstante, tras la administración del triple bloqueo ocurrió una disminución significativa de ambos componentes. Las concentraciones de fibrinógeno disminuyeron tras el triple bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con lo cual hubo una posible disminución de la microinflamación sistémica, con repercusión benéfica en la vasculopatía generalizada y en la disfunción endotelial, pues el fibrinógeno también se correlacionó significativamente con la albuminuria,

que –como ya se ha mencionado– es un marcador de daño endotelial. Es probable que el efecto del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona se deba a un efecto de remodelación vascular, la cual es un proceso activo –generalmente adaptativo– de cambios estructurales implicados en el crecimiento, muerte, proliferación y migración celular, así como en la producción o degradación de sustancias de la matriz extracelular arterial, todo lo cual es regulado dinámicamente por la interacción de factores de crecimiento, sustancias vasoactivas y estímulos hemodinámicos.¹⁷ Se ha propuesto que la aldosterona contribuye a regular el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) –el cual es sintetizado localmente en la pared de los vasos sanguíneos y en el endotelio vascular–, inhibiendo el clivaje de plasminógeno en plasmina y disminuyendo consecuentemente la fibrinólisis. Sus concentraciones se correlacionan fuertemente con la concentración de aldosterona sérica, por lo que se deduce la existencia de una interacción entre la aldosterona y el sistema fibrinolítico. El hecho de que en el presente estudio el fibrinógeno se encuentre inicialmente elevado en más de 90% de los pacientes sugiere un estado inflamatorio por alteraciones tempranas en el sistema fibrinolítico, y su disminución tras el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona apoya la suposición de que la angiotensina y la aldosterona regulan la fibrinólisis y la remodelación vascular. Con base en lo anterior, se propone el triple bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona como posible tratamiento para controlar los mediadores de inflamación y coadyuvar a la terapéutica estándar.

REFERENCIAS

1. Frenk MJ. Bases para la evaluación de la tecnología y la calidad de la atención a la salud. *Salud Publica Mex* 1998;30(3):221-229.
2. 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* 2006;48:341-360.
3. Goicoechea M, García VS, Gómez CF, Gutierrez MJ, et al. Clinical significance of cardiac troponin T levels in chronic kidney disease patients: predictive value for cardiovascular risk. *Am J Kidney Dis* 2004;43(5):846-853.
4. Fried L, Solomon C, Shlipak M, Seliger S, et al. Inflammatory and prothrombotic markers and the progression of renal disease in elderly individuals. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3184-3191.
5. Eaton CB. Traditional and emerging risk factors for cardiovascular disease. *Prim Care* 2005;32:963-976.
6. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006;48(1):8-20.
7. Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, Becker G. Double-blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II receptor blocker. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:256-262.
8. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165:936-946.
9. Cohn JN. What is the role of angiotensin-receptor blockade in cardiovascular protection? *Am Heart J* 2006;152:859.e1-859.e8.
10. Black HR. Evolving role of aldosterone blockers alone and in combination with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers in hypertension management: a review of mechanistic and clinical data. *Am Heart J* 2003;147:564-572.
11. Epstein M. Aldosterone blockade: an emerging strategy for abrogating progressive renal disease. *Am J Med* 2006;119:912-919.
12. Brewster UC, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *Am J Med* 2004;116:263-270.
13. Dikow R, Zeier M, Ritz E. Pathophysiology of cardiovascular disease and renal failure. *Cardiol Clin* 2005;23:311-317.
14. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, et al. 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* 2006;47:139-148.
15. Koulouris S, Lekatsas I, Karabinos I, Ioannidis G, et al. Microalbuminuria: a strong predictor of 3-year adverse prognosis in nondiabetic patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2005;149:840-845.
16. Wali RK, Henrich WL. Chronic kidney disease: a risk factor for cardiovascular disease. *Cardiol Clin* 2005;23:343-362.
17. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994;330:1431-1438.