



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL



**ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA
SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**Estudio de Efectividad del ENALAPRIL Comparado con Losartán, en la
Conservación de la función Renal Residual en Pacientes en Diálisis
Peritoneal Automatizada”.**

**En El Departamento De Nefrologia, Del Hospital De Concentración
Issemym-Satélite.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS EN MEDICINA**

PRESENTA:

FERNANDO ARTURO REYES MARIN

DIRECTOR DE TESIS: DRA. CLAUDIA C. CALZADA MENDOZA

DIRECTOR DE TESIS: DR. DANTE AMATO MARTÍNEZ

ABRIL 2012

CONTENIDO GENERAL

Acta de revisión de tesis.....	I
Carta de sesión de derechos.....	II
Definición de abreviaturas.....	III
Relación de Tablas y figuras.....	IV
Resumen.....	V
Abstract.....	VI
Índice de contenidos	
1.- Antecedentes.....	1-13
1.1 Introducción de la diálisis peritoneal	
1.2 Características y diferencias entre diálisis peritoneal automatizada y continua ambulatoria.	
1.3 Conservación de la función renal residual.	
1.4 Estrategias farmacológicas en la conservación de la función renal residual.	
1.5 Aspectos farmacológicos de los IECA y ARA II.	
2.- Planteamiento del Problema	14
3.- Pregunta de Investigación	15
4.- Hipótesis	16
5.- Objetivos	17
6.- Material y Métodos.....	18-21
6.1 Criterios de selección.	
6.2 Descripción logística del estudio	
6.3 Descripción de variables	
6.2 Tamaño de muestra	

6.3 Análisis estadístico

11. Aleatorización y flujo de pacientes	22
12. Aspectos éticos.....	23
13. Resultados.....	24-31
14. Discusión.....	32-35
15. Conclusiones.....	36
16.- Bibliografía.....	37-41
17.- Anexos.....	42-46
17.1 Carta de aprobación Institucional (ISSEMYM) del proyecto	
17.2 Consentimiento informado	
17.3 Hoja de recolección de datos.	



SIP-14-BIS

INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de México siendo las 10:00 horas del día 13 del mes de Abril del 2012 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de la E.S.M para examinar la tesis titulada:

“Estudio de Efectividad del ENALAPRIL Comparado con Losartán, en la Conservación de la función Renal Residual en Pacientes en Diálisis Peritoneal Automatizada”

Presentada por el alumno:

Reyes

Apellido paterno

Marín

Apellido materno

Fernando Arturo

Nombre(s)

Con registro:

B	0	9	2	0	3	3
---	---	---	---	---	---	---

aspirante de:

DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

LA COMISIÓN REVISORA
Directores de tesis

CALZADA MENDOZA
CLAUDIA CAMELIA

Dra. Claudia Camelia Calzada
Mendoza

Dr. Dante Amato Martínez

Dr. Dante Amato Martínez

Dr. Juan Asbun Bojalil

Dr. Juan Asbun Bojalil

Dr. Santiago Villafañá Rauda

Dr. Santiago Villafañá Rauda

Dr. María del Carmen Castillo Hernández

Dr. María del Carmen Castillo
Hernández

PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES

Dr. Pedro López Sánchez



ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA
I.P.N.
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS DE
POSGRADO E INVESTIGACIÓN



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de México el día 13 del mes Abril del año 2012, el que suscribe Reyes Marín Fernando Arturo alumno del Programa de Doctorado en Investigación en Medicina con número de registro B092033, adscrito a la Escuela Superior de Medicina, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de Dra. Claudia Camelia Calzada Mendoza, Dr. Dante Amato Martínez y cede los derechos del trabajo intitulado “Estudio de Efectividad del ENALAPRIL Comparado con Losartán, en la Conservación de la función Renal Residual en Pacientes en Diálisis Peritoneal Automatizada”, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección artmar@prodigy.net.mx. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Reyes Marín Fernando Arturo

Nombre y firma

DEFINICIÓN DE ABREVIATURAS

AINES	Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.
ANOVA	Análisis de Varianza.
ARA II	Antagonista de los receptores de la angiotensina II.
A II	Angiotensina II
CANUSA	Estudio de Canadá y Estados Unidos de América.
DM 2	Diabetes Mellitus tipo 2.
DP	Diálisis peritoneal.
DPA	Diálisis peritoneal ambulatoria.
DPCA	Diálisis peritoneal continua ambulatoria.
ECA	Ensayo clínico aleatorizado.
ECA II	Enzima convertidora de la angiotensina II
ERC	Enfermedad renal crónica.
FCT-β	Factor de crecimiento transformador beta.
FRR	Función renal residual.
Hem	Hemodiálisis.
HTA	Hipertensión arterial sistémica.
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.
IMC	Índice de masa corporal
Kt/v	Índice de adecuación de terapia dialítica.
I	Litro
MDRD	Fórmula para calcular la depuración de creatinina.
TD	Terapia dialítica.
UFR	Ultrafiltración.

RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS.

1. TABLA 1.- Características basales de los dos grupos de pacientes
 2. TABLA 2.- Estudios de laboratorio basales de los dos grupos de pacientes.
 3. TABLA 3.- Estudios de laboratorio de adecuación de diálisis peritoneal en los dos grupos de pacientes.
 4. TABLA 4.- Función renal residual en los dos grupos de pacientes durante el estudio.
 5. TABLA 5.- Efectos adversos en los dos grupos de pacientes.
-
- 1.- FIGURA 1.- Aleatorización y flujo de pacientes.
 - 2.- FIGURA 2.- Función renal residual en los dos grupos de pacientes.
 - 3.- FIGURA 3.- Análisis de Kaplan-Meier, de la presencia de anuria en los dos grupos de pacientes.

RESUMEN

Antecedentes. La función renal residual (FRR) es un determinante importante de mortalidad y morbilidad en pacientes tratados con diálisis peritoneal (DP). En estudios recientes se ha mostrado un efecto positivo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) en la FRR en pacientes en DP.

Objetivo. Comparar la efectividad de enalapril y losartán en la preservación de la FRR en pacientes en diálisis peritoneal automatizada (DPA).

Material y métodos. Se realizó un estudio clínico aleatorizado (ECA) con periodo de seguimiento de 12 meses, para comparar el efecto de enalapril versus losartán en 60 pacientes en DPA. Las mediciones se hicieron al inicio del estudio, a los 3, 6, 9 y 12 meses.

Resultados. En el grupo de enalapril la FRR se redujo de 3.65 ± 1.6 (basal) a 2.36 ± 0.38 ml/min/1.73 m² (12 meses). En el grupo de losartán la FRR disminuyó de 4.1 ± 2.01 (basal) a 2.54 ± 0.47 ml/min/1.73m² (12 meses). No hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en la FRR basal ni a los 12 meses.

Conclusiones. No hubo diferencia significativa en la preservación de la FRR entre los grupos de enalapril y losartán. El tratamiento con cualquiera de los 2 fármacos, es útil para preservar la FRR en pacientes en DPA.

ABSTRACT

Background. Residual renal function (RRF) is an important determinant of mortality and morbidity in patients receiving peritoneal dialysis (PD). Recent studies have shown a positive effect of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi) and angiotensin II receptor blockers (ARBs) on RRF in automated peritoneal dialysis patients (APD).

Objective. Comparison between enalapril and losartan for RRF preservation in APD patients.

Material and methods. An open label randomized controlled trial (RCT) with a 12 month follow-up period was conducted to compare the effect of enalapril versus losartan on RRF preservation in 60 APD patients. Measurements were done at the start of the study (baseline), 3, 6, 9, and 12 months.

Results. RRF in the enalapril group dropped from 3.65 ± 1.6 (baseline) to 2.36 ± 0.38 ml/min/l.73m² (12 months). In the losartan group RRF was reduced from 4.1 ± 2.01 (baseline) to 2.54 ± 0.47 ml/min/l.73m² (12 months). There were not significant differences between the two groups regarding RRF at 12 months.

Conclusions. There was not significant difference on RRF preservation between enalapril and losartan groups. The treatment with any of the drugs is useful in preserving RRF.

ANTECEDENTES

La diálisis peritoneal (DP), es una modalidad de diálisis utilizada en el tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC) en etapa 5, se caracteriza por utilizar la membrana peritoneal y tiene como principios físicos la difusión y la convección; lo cual se traduce en el paso de sustancias como urea, creatinina, fósforo, ácido úrico, potasio, etc. Desde el organismo hacia el líquido de diálisis y la eliminación de dichos solutos en el líquido de diálisis, la convección la realiza la concentración de glucosa en el líquido de diálisis peritoneal y favorece la ultrafiltración (UFR) que es el paso de líquidos del paciente a la bolsa de diálisis peritoneal, a través de la membrana peritoneal¹.

La DP se puede dividir en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) y diálisis peritoneal automatizada (DPA). En la primera se hacen 4 recambios al día, con bolsas de 2 litros (l) con una concentración de glucosa al 1.5% o 2.5% con estancia en cavidad peritoneal de 6 h (4 recambios al día). La segunda opción se hace con el apoyo de una máquina cicladora, que permite la entrada o ingreso del líquido de diálisis de forma programada durante 10 h y el drenaje del mismo en dos bolsas de 6 l cada una con una concentración de glucosa al 1.5%. Se hacen dos recambios por la noche y se drena en la mañana, durante el día se deja un recambio de 2 l al 1.5%, a diferencia de la primera modalidad la DPA es nocturna y permite al paciente realizar sus actividades durante el día¹⁻³.

Ambas modalidades han demostrado su efectividad y seguridad, sin diferencias clínicas y estadísticamente significativas, cuando se han comparado ambas y se tiene como variable principal la mortalidad. Por otra parte, se ha demostrado que la calidad de vida y la morbilidad es discretamente mejor con la DPA que

con la DPCA, sin embargo, la mayoría de las variables estudiadas son similares en ambas modalidades⁴⁻⁶.

Las ventajas clínicas de la DPA es que la posición supina favorece que el paciente tolere volúmenes de líquidos de diálisis mayores, mejora la UFR debido a los periodos cortos de permanencia durante la noche; así como el constante paso de la solución de diálisis programada por la máquina permite mejor difusión de solutos y UFR, otra ventaja importante es que al tener el día disponible, los pacientes activos laboralmente pueden trabajar y realizar mejor sus actividades; en especial pacientes jóvenes que trabajan y/o estudian, así como adultos de la tercera edad, es más tolerable y les permite más tiempo para poder realizar todas sus actividades. No obstante, que las dos modalidades dialíticas son igualmente efectivas, la mayoría de estudios clínicos que comparan no han demostrado ventaja de la una sobre la otra⁷⁻⁸

La DPA ha desplazado a la DPCA en todo el mundo y cada vez es más frecuentes su uso; en México, también el uso de DPA es cada vez más frecuente y ha permitido a una importante población de pacientes con ERC y en DPA poder trabajar y realizar la mayoría de sus funciones: ejercicio, calidad de vida, vida sexual, etc. Así como tratar a pacientes pediátricos, especialmente estudiantes, pacientes que viajan por trabajo o placer, pacientes incapaces de autocuidarse y que necesitan de la asistencia de otra persona y pacientes internados en asilos.

En el presente trabajo de investigación clínica, la modalidad de diálisis peritoneal usada fue la DPA.

La FRR es una variable muy importante y trascendente en los pacientes que ingresan a terapia dialítica (TD): Hemodiálisis (Hem) y DP. La FRR, se puede definir como la función renal que permanece en el paciente en la etapa 5 de la ERC o la función renal que se tiene al ingreso a la terapia dialítica, la cual es menor a 10 ml/min⁹.

Maiorca¹⁰ fue el primero en describir la relación entre la FRR y la sobrevivencia en pacientes en diálisis. En el análisis multivariado de sobrevivencia de 102 pacientes en diálisis; por cada 1 ml de filtrado glomerular se asoció a un 40% de reducción de muerte en la cohorte de pacientes en DP.

Resultados similares se encontraron en el estudio de cohorte de 680 pacientes incidentes con ERC, en diálisis peritoneal que se hizo en Estados Unidos y Canadá (CANUSA)¹¹, el riesgo relativo (RR) de mortalidad fue menor, por cada 5 ml/min/1.73 mts² de SC de FRR en los pacientes en DP la mortalidad disminuyó un 12%.

En contraste, no se encontró asociación entre sobrevivencia en DP y aclaramiento peritoneal de solutos de peso molecular pequeño¹¹.

La medición de la FRR se puede realizar de diferentes maneras: 1.- con la fórmula descrita para la depuración de creatinina (MDRD), la cual en esta etapa de la ERC no es muy confiable, ya que hay una mayor secreción tubular de creatinina y por lo tanto sobreestima la depuración de creatinina. 2.- el promedio de la depuración de urea y creatinina, la cual es la más precisa y usada en proyectos de investigación clínica. 3.- Kt/v (Índice de adecuación de DP) y aclaramiento semanal de creatinina, las cuales no se usan de manera

constante y 4.- el uso aún en investigación de cistatina C, con resultados promisorios^{12,13}.

La FRR, no sólo favorece la adecuación de diálisis como el Kt/v y aclaramiento de creatinina semanal en TD, sino que también conservan la función endocrina, como síntesis de eritropoyetina, mejor control de calcio, fósforo, producto Ca x P, mejor control de volumen, eliminación de moléculas de tamaño medio e incide en una menor morbilidad, de ahí que haya sido llamada el corazón de la diálisis³.

La FRR incide favorablemente en una menor frecuencia de peritonitis, hospitalizaciones, estado nutricional, etc. De los pacientes en TD, permite tener una mejor evolución en pacientes en DP y tener una mejor supervivencia en el primer año, cuando se compara con pacientes en Hem, la calidad de vida también es mejor en pacientes que tienen FRR, al compararlas con los pacientes que la han perdido; en este sentido, el estudio NECOSAD¹⁴ demostró que la presencia de FRR se asoció con mejoría en la función física, vitalidad y sintomatología de la ERC, así como mejoría en el dormir.

La FRR permite en transportadores altos/rápidos peritoneales, mantener la funcionalidad de la DP en dichos pacientes y una vez que se ha perdido la FRR los pacientes deberán pasar a hem.

La FRR tiene una duración aproximada de 1.5 años en pacientes en DP y 1 año en paciente en Hemodiálisis¹⁵, dentro de las variables que la conservan se encuentran la edad, el género, evitar aminoglucósidos, aines, medio de contraste, así como medicamentos como el uso principalmente de IECA y ARA II¹⁶⁻¹⁸.

La conservación de la FRR por modalidad entre la DPCA vs DPA es controversial, la mayoría de estudios se han hecho en DPCA y una minoría en donde se comparan las dos modalidades en DPA, en algunas se sostiene que es mejor en la DPCA, sin embargo, en los pocos estudios donde los comparan, no hay diferencia estadísticamente significativas¹⁹⁻²⁰, por otra parte el uso de diuréticos en esta población de pacientes en DP, no ha demostrado conservar la FRR, en un estudio clínico²¹, 61 pacientes incidentes en DPCA fueron aleatorizados a recibir: 250 mg/día de furosemide y placebo, el grupo tratado con furosemide tuvo un mayor y aceptable volumen urinario, así como natriuresis que en el grupo control, sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la conservación de la FRR en ambos grupos a 6 y 12 meses de tratamiento. En otros estudios se ha demostrado que los diuréticos no conservan la FRR^{22,23}.

CONSERVACIÓN O PRESERVACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL RESIDUAL

Los factores que han demostrado conservar la FRR son: evitar a) administrar medio de contraste, b) el uso de aminoglucósidos, c) la administración de AINES de uso prolongado, tratamiento adecuado de la insuficiencia cardiaca, d) el uso excesivo de soluciones de glucosa al 4.25% al programar UFR en pacientes en DP, controlar favorablemente la TA y e) evitar episodios de hipotensión arterial frecuentes. En el estudio de Moist²⁴ los factores que favorecieron la pérdida de la FRR en el análisis multivariado fueron los siguientes: sexo femenino, raza negra, antecedentes de diabetes mellitus (DM), insuficiencia cardiaca y tiempo de evolución de la ERC.

Moist y cols. Mostraron una rápida pérdida de la FRR en 811 pacientes incidentes en hem comparado con 1032 pacientes en DP. En este estudio el uso de calcio-antagonistas, IECA y el calcio elevado fueron factores que conservaron la FRR²⁴.

Otros factores importantes son: la hipovolemia e hipotensión arterial como variables importantes que favorecen la declinación de la FRR, así como la ultrafiltración (UFR) frecuente, que es importante para poder tratar la sobrecarga de volumen en los pacientes en DP, se ha demostrado que la UFR intensa y frecuente favorece la declinación progresiva de la FRR.

El uso de soluciones en DP, tiene un importante papel en la conservación de la FRR, se ha demostrado en estudios en animales, que el uso tradicional de la glucosa en la soluciones presentan productos de degradación de glucosa cada vez mayor y con daño al riñón y a la FRR, se han propuesto nuevas soluciones con un pH neutral y concentraciones menores de glucosa con lactato y/o

bicarbonato, no obstante, los resultados en estudios clínicos grandes son controversiales^{25,26}. El uso de icodextrina cada vez más en uso, como alternativa para tratar la UF en los pacientes en DP sin la participación de glucosa, ha tenido un papel controversial en la conservación de la FRR, hay estudios en donde se ha demostrado la disminución de la FRR, sin embargo, también se ha demostrado que la conserva, se requieren más estudios clínicos para poder demostrar su papel en la conservación de la FRR.

En el momento actual, una de las mejores alternativas en la conservación de la FRR, además de evitar todos los factores antes mencionados, es el uso de IECA y ARA II en la conservación de la FRR en pacientes en DP^{27,28}.

El uso de IECA y ARA II, han mostrado efectividad en el control y/o preservación de la FRR. Se ha demostrado que en pacientes con ERC antes de ingresar a diálisis, retardan la progresión de la ERC, el mecanismo es diverso: hemodinámico: al disminuir la síntesis de angiotensina II y evitar efectos en el glomérulo y disminuir la hipertensión intraglomerular e hiperfiltración, efecto inhibitorio sobre el factor de crecimiento transformador beta (FCT- β) el cual es el responsable de la fibrosis glomerular²⁵⁻²⁸.

En años previos al ingresar a terapia dialítica los IECA y ARA II eran retirados por la posibilidad de hipercalemia, sin embargo, se ha demostrado que preservan la FRR e indirectamente inciden en la morbimortalidad, con baja incidencia en la presentación de hipercalemia.

Kam Tao y cols.²⁹ fueron los primeros en estudiar la efectividad de IECA en FRR en pacientes en DP, hizo un estudio aleatorizado en el que comparó dos grupos: un grupo recibió ramipril 5 mg/día (N=30) y otro grupo sin tratamiento

(N=30) durante 1 año, demostró que el ramipril conservó la FRR ($3 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) al compararse con el grupo sin tratamiento ($2 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) ($P < 0.03$). La seguridad del ramipril fue buena, sólo 5 pacientes salieron del grupo por tos y mareo, ninguno presentó hipercalcemia.

Kolesnyk y cols.³⁰ Demostraron que tanto los IECA como los ARA II, fueron útiles en conservar las características de la membrana peritoneal, tanto de transporte de solutos como de ultrafiltración. Se compararon dos grupos de forma aleatorizada, un grupo (N=30) recibió IECA/ARA II y el otro grupo (N=36) recibió placebo, posterior a un seguimiento de 2 años, el área de coeficiente de transferencia de solutos disminuyó en el primer grupo y aumentó en el segundo ($P < 0.001$). Conservaron la FFR los pacientes en el grupo de IECA/ARA II ($P < 0.01$).

Suzuki y cols.³¹ demostraron en un estudio en el que compararon el Valsartán y placebo en la conservación de la FRR en 34 pacientes en DPCA. Los pacientes que recibieron valsartán tuvieron mejor conservación en la FFR (4.3 ± 0.7 a $3.2 \pm 0.3 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) que los pacientes que recibieron placebo (5.9 ± 0.5 a $2.8 \pm 0.4 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). El control en la tensión arterial fue similar en ambos grupos, el estudio demostró que al segundo año la FRR se conservó mejor en el grupo que recibió valsartán que el que recibió placebo ($P < 0.05$). En un reciente metaanálisis³² de la efectividad de los IECA y ARA II en pacientes en diálisis peritoneal, se encontró que después de revisar 418 citas de artículos Se encontraron sólo 4 artículos útiles; de los cuales al analizarlos tuvieron como principales variables dependientes los eventos cardiovasculares y mortalidad; en tanto que las variables secundarias fueron: función renal y

morbilidad en general. Se encontró que no hubo diferencias estadísticamente significativas para mortalidad OR 1.56 (IC 95% 0.24–10.05) y para eventos cardiovasculares tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas OR 1 (IC 95% 0.195 a 1.12). Dos estudios demostraron que la función renal a los 12 meses tuvieron una diferencia de 0.91 ml/min/1.73 m² a favor del uso de IECA y ARA II, sin embargo, se concluyó que la evidencia es muy pobre para demostrar efectividad en la mortalidad y en la función renal residual, por lo que se requieren más estudios para apoyar la efectividad en la mortalidad cardiovascular y FRR.

Recientemente, Kolesnyk y cols.³³ encontraron en un estudio de cohortes, que analizó a 800 pacientes incidentes con DP, tomado de varias unidades de diálisis en Holanda y países bajos, al comparar una cohorte que uso IECA/ARAI, con la cohorte que no uso ninguno de estos medicamentos (grupo control), compararon la conservación de la FRR en las dos cohortes y en el seguimiento a 3 años no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la conservación de la FRR. En contraste a los dos ECA publicados, con notables diferencias entre estos estudios, por una parte los dos ECA publicados previamente, con un tamaño de muestra menor, respuesta a 1 año de seguimiento, el de cohortes con un buen tamaño de muestra, pero estudio observacional, no aleatorizado con serias limitaciones en saber si la cohorte que recibió los IECA y ARA II fue completa en el tiempo y posibles sesgo de selección, los resultados son contrarios a los ya reportados, sin embargo, se deberán tomar con mucha precaución por no ser un ECA.

Ante estos antecedentes y el contexto del problema clínico de la conservación de la FRR en pacientes en DP, decidimos hacer el presente estudio: ensayo clínico aleatorizado, comparó dos tratamientos IECA Vs ARA II, en la conservación de la FRR en pacientes en DPA durante 1 año.

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS IECA y ARA II.

En 1970, el farmacólogo brasileño Sergio H. Ferreira y cols³⁴. Encontraron en sus estudios de investigación, que el veneno de la víbora Lanceolada, originaria de Brasil, contenía factores que intensifican la respuesta a bradicinina; tiempo después se supo que esas sustancias descritas, pertenecían a una familia de péptidos que inhiben la cinasa II, enzima que inactiva la bradicinina. Posteriormente, Erdos y cols³⁵. Establecieron que la ECA y la cininasa eran la misma enzima. Años más tarde, se pudo sintetizar el teprotido, enzima encargada de disminuir la presión arterial sistémica, estudios realizados en humanos, mostraron que el efecto hipotensor fue rápido y transitorio. Finalmente y siguiendo el principio activo de estas sustancias descritas en 1977, Cushman y cols.³⁶ sintetizaron el primer IECA, que demostró tener efecto de disminuir la presión arterial sistémica, en 1982 se pudo perfeccionar y sintetizar el primer IECA, fue el captopril, con el desarrollo de mejor tecnología, se han desarrollado y perfeccionado los demás miembros de esta familia: Enalapril, lisinopril, ramipril, etc. Actualmente se pueden clasificar en tres grupos de acuerdo a su estructura química: (1) los medicamentos que contienen el anillo sulfhidrilo: Captopril, alacepril, pivalopril, (2) Los que contienen el grupo dicarboxil y no tienen el sulfhidrilo: Enalapril, lisinopril,

indalapril, etc. Y (3) los que contienen el grupo fósforo, como: Fosinopril. Muchos de los IECA, son ésteres y se presentan como prodrogas y deben metabolizarse para tener su real potencia farmacológica³⁴.

El Enalapril, es uno de los medicamentos que se empleó en el presente estudio, fue el 2º medicamento aprobado por la FDA en EUA, el maleato de enalapril, es una prodroga que no es activa inicialmente, debe ser hidrolizada por esterasas en el hígado, para convertirla en un metabolito activo, enalaprilato, es muy activo en la inhibición de la enzima convertidora. El enalapril se absorbe rápidamente cuando se administra por vía oral y tiene una biodisponibilidad oral del 60%, aunque la concentración pico posterior a la administración es de 1 h. El enalapril tiene una vida media de 1.3 h. Sin embargo, el enalaprilato por su unión fuerte a la ECA II su vida media es de 11 h. Se elimina por vía renal como enalapril o enalaprilato intacto. La dosis del enalapril se da entre 2.5 a 40 mg/día. En una única dosis o dividida. El enalaprilato no se absorbe por vía oral y se requiere por vía intravenosa³⁴.

En el presente estudio usamos enalapril, a dosis de 10 mg/día, que es la dosis que ha demostrado tener el efecto de conservación en la FRR en los estudios descritos³¹⁻³³.

La síntesis de los medicamentos ARA II³⁷, inicialmente con frustración y poca o nula efectividad en las sustancias que se produjeron como la saralasina, un inhibidor del receptor de la AII, producido en 1974, sin embargo, sin biodisponibilidad por vía oral, con efecto muy débil en el antagonismo de la angiotensina II. Posterior a 2 décadas de estudios, en 1993, se sintetizó el

losartán, el cual fue aprobado por la FDA en 1995 para su uso clínico en el tratamiento de la hipertensión arterial³⁷.

El losartán ³⁷, tiene un grupo N-Benzilimidazol, derivado del ácido talámico y tiene una estructura muy similar a la ECA, de ahí que puede antagonizar de manera selectiva su receptor tipo I. Una vez que el losartán se une de manera selectiva al receptor I de la AII, evita sus efectos: inhibe el efecto presor en los vasos sanguíneos, así como en los efectos de reabsorción de sal y agua en el túbulo contorneado proximal en riñón, reduce a un nivel muy bajo la síntesis de aldosterona, pero un efecto muy importante y trascendente, es la inhibición de la síntesis del FCT- β , el cual es el responsable de la fibrogénesis a nivel renal.

Losartán tiene una biodisponibilidad oral del 33% y se absorbe rápidamente, con un pico en plasma a la primera hora. Tiene una vida media de 2 h. Sin embargo, el 14% de losartán es metabolizado a ácido 5-carboxílico, el cual es de 10-40 veces más potente que el losartán y tiene una vida media de 9 h. No obstante, el losartán no puede ser considerado como prodroga, ya que sólo una parte (14%) se metaboliza a una parte activa y la parte restante ejerce su efecto como losartán. Se metaboliza en hígado y se elimina por vía renal. Es de comentarse que el losartán tiene un potente efecto uricosúrico. La dosis mínima del losartán es de 50 mg/día, es la mínima dosis para tener un efecto antihipertensivo y es la dosis que empleamos en nuestro estudio, aprovechando el efecto inhibitorio sobre el FCT- β sobre el riñón.

Los efectos adversos tanto del enalapril como del losartán son los siguientes:

Tos, cefalea, dolor abdominal, rash, hipotensión, mareo, diarrea, alteraciones

cutáneas e hipercalcemia, efectos adversos que se presentan en un bajo porcentaje³⁷.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La FRR es muy importante en los pacientes en diálisis peritoneal; favorece la adecuación y la prescripción de la diálisis, permite incidir favorablemente en la morbimortalidad y tener mejor pronóstico; por lo que, la conservación y/o preservación de la FRR es relevante y trascendente en el tratamiento de los pacientes en DPA.

La administración de IECA y ARA II, han demostrado tener una mejor conservación de la función renal residual en pacientes con diálisis peritoneal automatizada, cuando se compararon con placebo, la comparación entre ambos medicamentos: IECA vs ARA II nos permitirá conocer cual de los dos fármacos es más efectivo en la conservación de la FRR en pacientes en DPA.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el fármaco más efectivo entre el enalapril comparado con losartán, en la conservación de la función renal residual en pacientes en diálisis peritoneal automatizada?

HIPÓTESIS

La comparación entre el enalapril y el losartán en la conservación de la FRR en pacientes en diálisis peritoneal automatizada, permitirá conocer cuál es el mejor fármaco en la preservación de la FRR; ya que ambos fármacos han demostrado su efectividad en preservarla, pero no se han comparado entre si, por lo que, se pretende valorar la efectividad del enalapril versus losartán en la conservación de la FRR y en consecuencia proponer el uso específico de alguno de los dos medicamentos.

OBJETIVOS.

Objetivo General.-

- 1.- Comparar la efectividad del enalapril con el losartán, en la conservación de la FRR en pacientes en DPA.

.

Objetivos Específicos.-

- 1.- Evaluar la FRR durante un año de tratamiento con enalapril y losartán.
- 2.- Comparar la morbilidad de los pacientes en DPA con ambos fármacos:
número de hospitalizaciones y complicaciones.
- 3.- Valorar la incidencia de anuria a 1 año de seguimiento con ambos fármacos.
- 4.- Evaluar la seguridad de ambos fármacos en los pacientes en DPA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población Objetivo.- Hospital de Concentración ISSEMYM-Satélite.

Población Accesible.- Unidad de Diálisis del Departamento de Nefrología.

Criterios de Inclusión.- Pacientes adultos, con edad de 20 a 70 años, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), hipertensión arterial sistémica (HTA), glomerulonefritis y enfermedad renal crónica etapa 5, en programa crónico de diálisis peritoneal automatizada: pacientes incidentes y prevalentes con FRR de 3-10 ml/min y consentimiento informado del paciente.

Criterios de No Inclusión.- Pacientes con depuración de creatinina 0-1 ml/min, peritonitis, procesos infecciosos sistémicos, sepsis, desnutrición severa, alteración hepática y cardiovascular severa.

Criterios de Exclusión.- Presencia de más de 3 cuadros de peritonitis, presencia de transporte alto y/o bajo peritoneal durante el desarrollo del estudio, intolerancia a los medicamentos, hipercalemia persistente, presencia de severos procesos infecciosos durante el desarrollo del estudio e intolerancia a los IECA y ARA II.

Criterio de Eliminación.- retiro voluntario del consentimiento informado del paciente.

DESCRIPCIÓN LOGÍSTICA DEL ESTUDIO

Una vez que los pacientes ingresaron al programa de DPA, se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos mediante el software (programa Medcalc): un grupo recibió enalapril, 10 mg al día, vía oral y otro grupo recibió losartán 50 mg/día, vía oral. No se pudo cegar, por lo cual fue abierto.

Se les midió de manera basal la filtración glomerular (FRR) con el promedio de depuración de creatinina y urea en orina de 24 hs, así como exámenes de laboratorio: biometría hemática completa, química sanguínea: glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, perfil de lípidos: colesterol, triglicéridos, lipoproteína de alta y baja densidad, electrolitos séricos (Na, K, Ca, P y Mg), pruebas de funcionamiento hepáticas y prueba de equilibrio peritoneal de manera basal. Una vez que fueron aleatorizados en dos grupos, se les hizo seguimiento a 1 año y se midió la función renal residual cada 3 meses (Basal, 3er mes, 6º mes, 9º mes y 12º mes).

Los pacientes recibieron medicamento antihipertensivo, para controlar la variable hipertensión arterial, de tal manera, que enalapril y losartán que recibieron fueron los que controlaron a la variable FRR, se respetó la administración de los medicamentos que se les prescribieron.

Se compararon además de la FRR, la morbilidad, número de hospitalizaciones, cardiopatía, crisis convulsivas, procesos infecciosos, peritonitis y anuria en cada grupo.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE

Administración de los fármacos: enalapril y losartán.

Definición Conceptual.- Medicamentos que se administraron: Inhibidor de la enzima convertidora (enalapril) y antagonista de los receptores de la angiotensina II: losartán 50 mg/día.

Definición Operativa.- Administración de enalapril, 10 mg/día, vía oral y losartán 50 mg/día, por vía oral durante 1 año.

Escala de Medición.- Cualitativa nominal dicotómica.

VARIABLE DEPENDIENTE

Función renal residual.

Definición Conceptual.- función renal que presenta el paciente con enfermedad renal crónica en etapa 5, al momento de ingresar al estudio y durante el seguimiento a 1 año.

Definición Operativa.- es el promedio de la depuración de creatinina y urea en orina de 24 hs y expresada como ml/min/1.73 mts^2 .

Escala de medición.- Cuantitativa Continua.

VARIABLES CONFUSORAS

Diabetes mellitus, nefropatía diabética, peritonitis y estado nutricional.

Método de control.- Aleatorización.

Tamaño de muestra.-

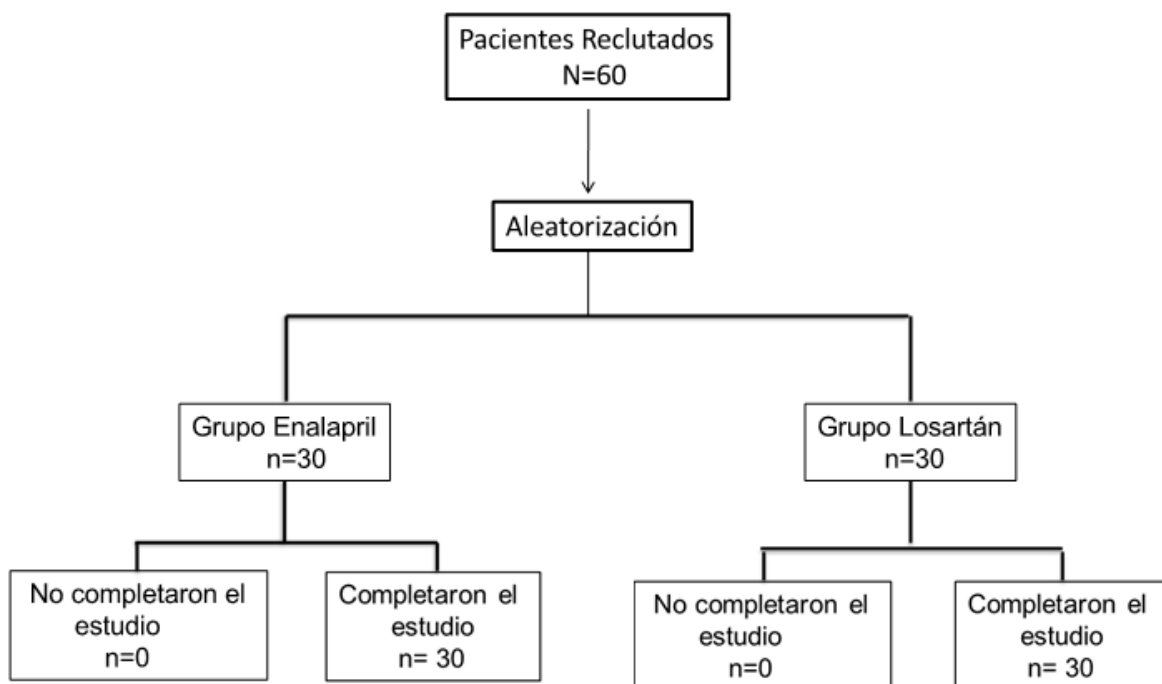
De acuerdo a la variable dependiente, que fue la FRR, escala de medición cuantitativa continua, con un alfa de 0.05, potencia de 80%, con una diferencia en la depuración de creatinina entre ambos fármacos (enalapril vs losartán) de 2 ml/min, una desviación estándar de 2.5 ml/min y dos colas, se utilizó la fórmula de diferencia de medias, al aplicarla se obtuvo un tamaño de muestra de 30 pacientes por grupo.

Análisis estadístico.-

Las variables cuantitativas se expresaron como promedio y desviación estándar, las comparaciones de las 5 mediciones de la depuración de creatinina, intragrupo e intergrupo a un año, se hicieron con análisis de varianza (ANOVA) para mediciones repetidas. Se hizo análisis de Kaplan-Meier para valorar la presencia de anuria en ambos grupos a un año. Se utilizó la Chi cuadrada y/o prueba de Fisher para comparar la presencia de complicaciones en los dos grupos. Se hizo Análisis por intención a tratar (Fig. 1), valores de $P < 0.05$ se consideraron como estadísticamente significativos.

El análisis de todos los datos se hizo con los programas Power and simple size calculation (versión 6, USA), SPSS, versión 13 y Medcalc, versión 11.

Figura 1. Aleatorización y flujo de pacientes



Análisis por intención a tratar. Se reclutaron 60 pacientes en DPA y se aleatorizaron en dos grupos: Enalapril (30) vs Losartán (30), los cuales completaron el estudio al año de seguimiento, no hubo pacientes excluidos y/o eliminados.

ASPECTOS ÉTICOS.

- Riesgo para el sujeto de estudio
 - Mayor al mínimo
- Maniobra, procedimientos o condición de riesgo para el sujeto de estudio: Vigilancia estrecha en la atención al paciente en la unidad de diálisis y en la consulta externa.
- Estrategias para controlar, minimizar o prevenir el daño: Vigilancia estrecha en la consulta externa.
- Registro institucional del proyecto: Aceptado por el comité científico y bioético del Hospital de concentración ISSEMYM.

RESULTADOS

Fueron 30 pacientes en cada grupo, para el grupo de enalapril, la relación de H/M fue de 16/14, para el grupo de losartán fue de 20/10 ($P > 0.05$). Tabla 1. La edad en el grupo de enalapril fue de 42.5 ± 18.5 , en el grupo de losartán 49.2 ± 16.6 años ($P > 0.05$). El peso en los pacientes del grupo de enalapril fue de 62 ± 5 Kg, la talla de 1.62 ± 5 cm, el IMC 25 ± 2.5 m² SC. La TA $130 \pm 5/80 \pm 10$ mm Hg. En el grupo de losartan el peso fue de 66 ± 8 Kg, talla 1.68 ± 3 , el IMC 25 ± 3 m² SC y La TA $135 \pm 10/80 \pm 10$ (Tabla 1). La etiología en el grupo de enalapril fueron 10 diabéticos, 5 con HTA, otras (desconocidas) 15, en el grupo de losartán fueron 12 diabéticos, HTA 7 pacientes, otras (desconocidas) 11. En el grupo de enalapril 20 pacientes recibieron prazosin, betabloqueadores 10 pacientes y 9 recibieron furosemide, en el grupo de losartán, 18 pacientes recibieron prazosin, 12 pacientes recibieron beta-bloqueadores y 10 recibieron furosemide (Tabla 1).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS DOS GRUPOS.

VARIABLE	GRUPO ENALAPRIL n= 30	GRUPO LOSARTÁN n=30	p
Sexo H/M	16/14	20/10	NS
Edad (años)	42.5 $\pm$ 18.5	49.2 $\pm$ 16.6	NS
Peso (Kg)	62 $\pm$ 5	66 $\pm$ 8	NS
Talla (cm)	1.62 $\pm$ 5	1.68 $\pm$ 3	NS
IMC (%)	25 $\pm$ 2.5	25 $\pm$ 3	NS
TA (mm Hg)	130 $\pm$ 5/80 $\pm$ 10	135 $\pm$ 10/80 $\pm$ 10	NS
Etiología-ERC			
DM	10	12	NS
HTA	5	7	
Otras	15	11	

Características demográficas en los dos grupos de estudio, sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

Los valores basales de laboratorio fueron: para el grupo de enalapril, la Hb 10.5 $\pm$ 1g/dL, hto 30 $\pm$ 1% leucocitos 8000 $\pm$ 2000, plaquetas 180,000 $\pm$ 10,000, el Bun 80 $\pm$ 10 mg/dL, Cr 6 $\pm$ 2 mg/dL, Ca 8.9 $\pm$ 1 mg/dL y P 5 $\pm$ 1 mg/dL, potasio 4.5 $\pm$ 0.5 mEq/L, albúmina 3.8 $\pm$ 1 g/dL, en el grupo de losartán la Hb 11 $\pm$ 2 g/dL, hto 31 $\pm$ 1, leucocitos 9000 $\pm$ 1000, plaquetas 190,000 $\pm$ 20,000, Bun 70 $\pm$ 20 mg/dL, Cr 8 $\pm$ 2 mg/dL, K 4.3 $\pm$ 0.3 mEq/dL, Ca 9 $\pm$ 0.5 mg/dL, fósforo 5.6 $\pm$ 1 mg/dL y albúmina 4.0 $\pm$ 0.5 g/dL (Tabla 2 y 3).

TABLA 2. ESTUDIOS DE LABORATORIO, BASALES EN LOS DOS GRUPOS.

ESTUDIO	GRUPO ENALAPRIL	GRUPO LOSARTÁN	P
Hb (g/dL)	10.5 $\pm$ 1	11 $\pm$ 2	> 0.05
Hto (%)	30 $\pm$ 1	31 $\pm$ 2	> 0.05
Plaquetas 10 ³ / μ L	180,000 $\pm$ 10,000	190,000 $\pm$ 15,000	> 0.05
Leucocitos K/ μ L	8000 $\pm$ 2000	9000 $\pm$ 1000	> 0.05
Glucosa mg/L	140 $\pm$ 20	130 $\pm$ 10	> 0.05
Bun mg/L	80 $\pm$ 10	70 $\pm$ 20	> 0.05
Crs mg/L	6 $\pm$ 2	8 $\pm$ 2	> 0.05
Colesterol mg/dL	220 $\pm$ 10	250 $\pm$ 20	> 0.05
Triglicéridos mg/dL	180 $\pm$ 10	200 $\pm$ 10	> 0.05
Na mEq/L	135 $\pm$ 3	138 $\pm$ 2	> 0.05
K mEq/L	4.5 $\pm$ 0.5	4.3 $\pm$ 0.3	> 0.05
Ca mg/dL	8.9 $\pm$ 1	9 $\pm$ 0.5	> 0.05
P mg/dL	5 $\pm$ 1	5.6 $\pm$ 1	> 0.05

Valores en las concentraciones en suero de los exámenes de laboratorio, en los dos grupos de pacientes.

TABLA 3. EXÁMENES DE ADECUACIÓN DE DIÁLISIS, BASALES EN LOS DOS GRUPOS.

VARIABLE	GRUPO ENALAPRIL	GRUPO LOSARTÁN	p
Transporte Peritoneal (D/P Cr)	0.70±0.10	0.65±0.10	NS
UFR (l/24 h)	1±0.2	1.1±0.3	NS
FRR (ml/min/1.7m ²)	3.65±1.6	4.1±2.01	NS
Volumen urinario (ml en 24 h)	653±243	798±373	NS
Proteinuria (g/dL)	400±100	350±120	NS
Albúmina en suero (g/dL)	3.8±0.5	4±0.2	NS
Crs (mg/dL)	8±2	9±1	NS
Kt/v Total	1.95±0.1	2±0.2	NS
Aclaramiento de Cr semanal (l/semana)	70±2	69±1	NS

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los exámenes de adecuación de la diálisis peritoneal en los dos grupos.

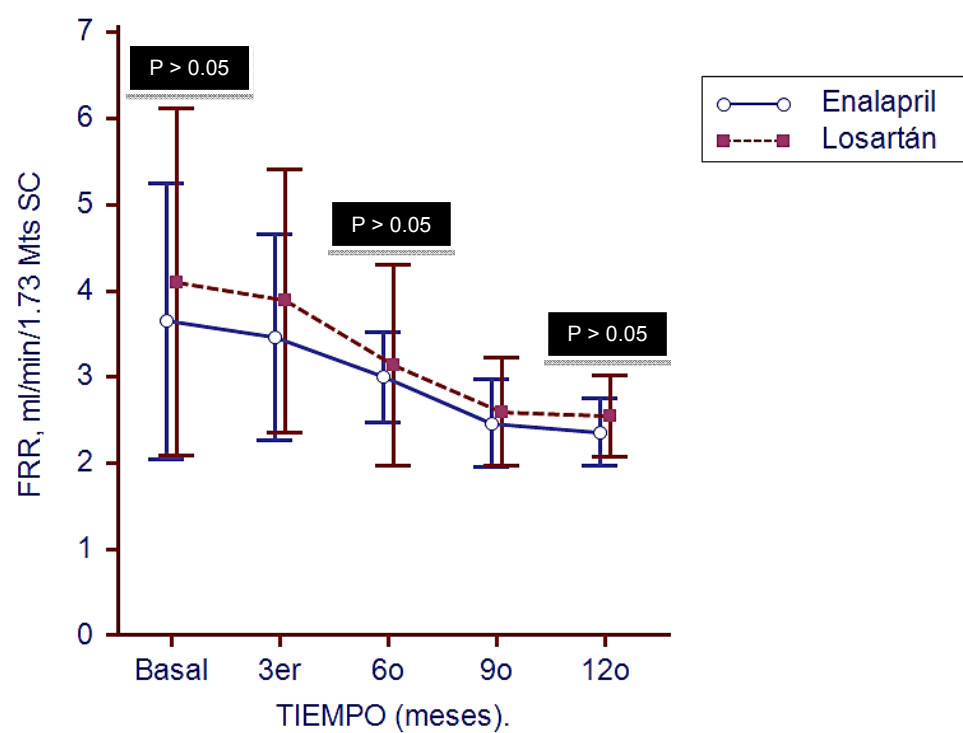
La depuración de creatinina basal en el grupo de enalapril fue 3.65 ± 1.6 ml/min, al 3er mes fue 3.46 ± 1.19 ml/min, al 6º mes de 3 ± 0.5 ml/min, al 9º mes de 2.46 ± 0.50 ml/min y al 12º mes de 2.36 ± 0.38 ml/min. En el Grupo de losartán, la basal fue de 4.1 ± 2.01 ml/min, al 3er mes de 3.9 ± 1.51 ml/min, al 6º mes de 3.14 ± 1.16 ml/min, al 9º mes 2.6 ± 0.62 ml/min y al 12º mes 2.54 ± 0.47 ml/min. ($P > 0.05$).

TABLA 4. DEPURACIÓN DE CREATININA EN LOS DOS GRUPOS DURANTE EL AÑO DE ESTUDIO.

Dep. de Cr ml/min/1.73m ²	GRUPO ENALAPRIL	GRUPO LOSARTÁN	P
Basal	3.65 ± 1.6	4.1 ± 2.01	> 0.05
3er Mes	3.46 ± 1.19	3.9 ± 1.51	> 0.05
6º Mes	3.0 ± 0.5	3.14 ± 1.16	> 0.05
9º Mes	2.46 ± 0.50	2.6 ± 0.62	> 0.05
12º mes	2.36 ± 0.38	2.54 ± 0.47	> 0.05

La FRR en los dos grupos, a un año de seguimiento sin diferencias estadísticamente significativas.

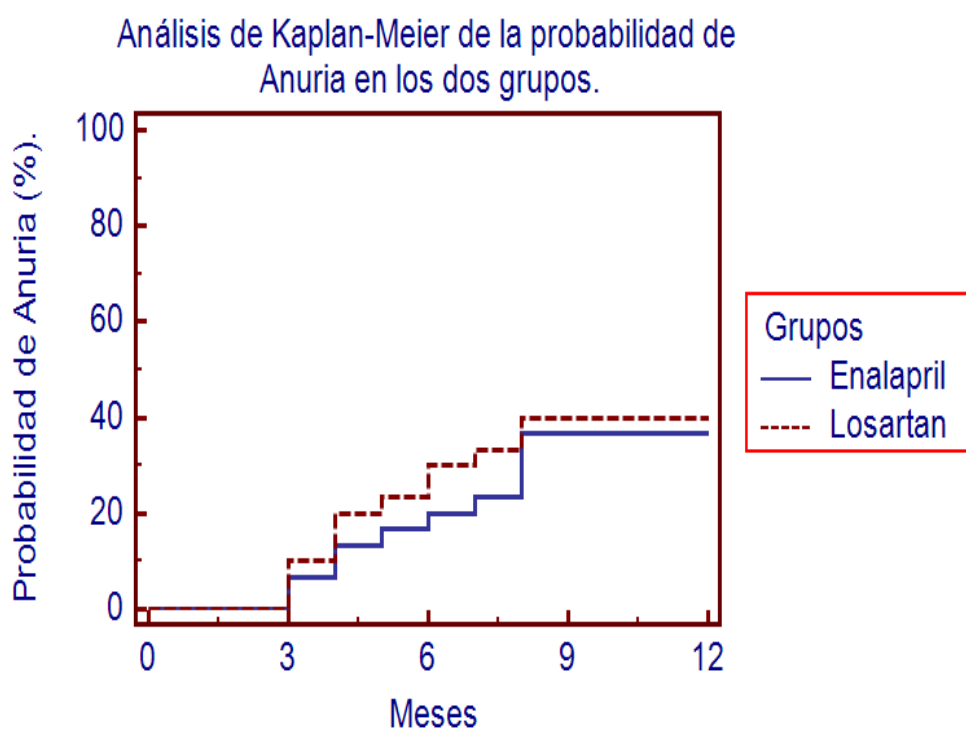
FIGURA 2. DEPURACIÓN DE CREATININA DURANTE EL AÑO DE ESTUDIO.



No hubo diferencias estadísticamente significativas, entre los dos grupos a un año de seguimiento.

En lo que se refiere a la presencia de anuria, en los dos grupos se presentó progresivamente; como se puede observar en las curvas de presencia de evento (anuria) de Kaplan y Meier (fig.3).

Fig 3. Análisis de Kaplan-Mier en la probabilidad de anuria en los dos grupos.



Number at risk

Group: Enalapril

30 28 24 19 19

Group: Losartan

30 27 21 18 18

La presencia de anuria, inicialmente mayor en el grupo de losartán, sin embargo a los 8 y 12 meses fue similar en ambos grupos ($P > 0.05$)

En lo que respecta a la morbilidad, en el grupo de enalapril, 3 pacientes fueron hospitalizados y del grupo de losartán fueron 4 ($P > 0.05$), por la presencia de peritonitis fueron en el grupo de enalapril 2 y en de losartán 1 ($P > 0.05$), por enfermedad cardiovascular 6 pacientes en el grupo de enalapril y 5 en el grupo de losartán ($P > 0.05$). Por enfermedad vascular cerebral ningún caso, por proceso infecciosos 3 en el grupo de enalapril y 2 en de losartán ($P > 0.05$). Por hipercalcemia no hubo eventos en ninguno de los dos grupos. Tabla 5.

TABLA 5. Presencia de eventos adversos en los dos grupos durante el año de estudio.

Morbilidad	Enalapril	Losartán	P
Hospitalizaciones	3/30	4/30	> 0.05
Peritonitis	2/30	1/30	> 0.05
Enfermedad Cardiovascular	6/30	5/30	> 0.05
EVC	0/30	0/30	> 0.05
Infecciones	3/30	2/30	> 0.05
Hipercalcemia	0/0	0/0	> 0.05

La morbilidad en los dos grupos fue similar y sin diferencias estadísticamente significativos.

DISCUSIÓN

La presencia de FRR es una variable muy importante para los pacientes en DPA ya que permite un mejor control de la presión arterial sistémica, así como una mejor adecuación de la diálisis e incide en la morbilidad al disminuirla, de ahí que se le llame el corazón de la diálisis peritoneal¹².

Son diversas las estrategias que se han usado para conservar la FRR en los pacientes en DPA, desde evitar medio de contraste, la administración de AINES, uso de mejores soluciones de diálisis o biocompatibles, así como menos episodios de deshidratación o pérdida de sangre²⁶.

Desde el punto de vista farmacológico, son pocos o escasos los estudios que han valorado el uso de IECA y ARA II en la conservación de la FRR. Tao Kim y cols²⁹ fueron los primeros en hacerlo en pacientes con ERC y DPCA, hicieron un ensayo clínico aleatorizado en el cual se comparó enalapril contra placebo, 30 pacientes en cada grupo, demostró que la FRR que era de 4 ml/min/1.73mts² SC, se pudo conservar mejor en el grupo que recibió el IECA, que en el grupo que recibió placebo, la diferencia en la conservación en la FRR entre los dos grupos fue de 3 ml/min al final del estudio a favor del grupo de IECA ($P < 0.01$). Suzuki y cols.³¹ hicieron un ECA con seguimiento a 2 años, comparó un ARA II vs placebo en la conservación de la FRR en pacientes en DPCA, demostró que los pacientes que recibieron el ARA II conservaron mejor la FRR que el grupo placebo ($P < 0.05$).

En el presente estudio, se hizo un ensayo clínico aleatorizado, se valoró la efectividad de dos medicamentos líderes en la preservación de la FRR y tuvo el objetivo de compararlos y valorar si había una mejor opción entre ellos; cabe destacar que no fue un estudio de no inferioridad y se valoró la efectividad

entre dos opciones útiles en la preservación de la FRR en pacientes en DPA. Como se puede observar en la muestra de los dos grupos, que obtuvimos de la población de pacientes de DPA fue homogénea, no hubo diferencias en la edad y en el sexo en ambos grupos, la edad promedio fue de 45 años, adultos relativamente jóvenes, lo cual contrasta con los estudios reportados, en los cuales el promedio de edad fue de 60 años, a diferencia de los estudios reportados, los pacientes de nuestro estudio tuvieron menos comorbilidad y una FRR basal promedio de 4 ml/min/1.73m² y volumen urinario promedio de 600 ml/24 h, mejor que en los estudios publicados ²⁹⁻³¹. La menor edad y comorbilidades en nuestros grupos de estudios, nos permitieron tener un mejor control en los pacientes, ya que tenían menor tiempo en TD, así como era previsible una mejor preservación en la FRR. Los medicamentos administrados: enalapril y losartán, a las dosis de 10 y 50 mg, mostraron una efectividad similar en el año de estudio; desde el inicio hasta los 12 meses se pudo conservar la FRR y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos, si bien la hipótesis del estudio fue comparar el enalapril con el losartán, en la efectividad de la conservación de la FRR, el estudio nos mostró que hubo igualdad en las acciones de ambos fármacos sobre la FRR. En el presente estudio no se incluyó un tercer grupo con placebo, por que ya había dos estudios previos que demostraban la superioridad de IECA/ARA II sobre placebo y no nos pareció ético dejar un grupo sin fármaco, como se pudo demostrar los pacientes que recibieron placebo en otros estudios, perdieron rápidamente la FRR. en los cuales, en los primeros 6 meses se pudo observar

una disminución muy rápida en la FRR y al año tenían una disminución de más de 4 ml/min²⁹⁻³¹.

El mecanismo por el cual se pudo obtener el retraso en la FRR en los grupos que recibieron enalapril y losartán es múltiple, sin embargo, ambos tienen en común el evitar las acciones de la AII en el riñón: enalapril, inhibe la ECA II y por lo tanto, la formación de AII y el losartán al antagonizar al receptor tipo I de la AII, evita las acciones de la AII: disminuye la vasoconstricción renal, inhibe la fibrogénesis a través de disminuir la síntesis del FCT- β , evita el papel que tiene la AII en el equilibrio entre la endotelina y óxido nítrico, disminuye la estimulación en la endotelina I con menor vasoconstricción renal y oxidación en las células renales; evita la coagulación y aterogénesis en los vasos renales, así como en el mesangio renal^{27,28}. Las acciones de la AII que son inhibidas permiten retardar la fibrogénesis en las pocas nefronas funcionantes. Los mecanismos de protección son similares a los que se describieron en la ERC en etapa predialítica^{27,28}. Un aspecto interesante en la diferencia de acciones entre enalapril y losartán, es que el enalapril además de la inhibición de la ECA, evita la degradación de la bradicinina y los efectos vasodilatadores se prolongan, lo cual contribuye a mejorar el efecto sobre la presión arterial en el riñón, lo cual pudiera explicar un mejor efecto del enalapril, sin embargo, en el presente estudio no hubo diferencias y dicho efecto sinérgico no hizo la diferencia al compararlo con losartán en la conservación de la FRR, por otra parte, el losartán con su efecto de antagonizar al receptor 1 de la AII, demostró que fue suficiente para evitar las acciones de la AII y por lo tanto conservó la FRR en los pacientes en DPA.

La morbilidad en ambos grupos fue similar, sin diferencias estadísticamente significativas, el mismo número de eventos estuvo presente en ambos grupos, ya se había comentado previamente que la explicación puede ser la edad promedio de 44 años, 40% presentaban diabetes mellitus y un tiempo promedio en diálisis peritoneal de menos de 4 años, así como menor comorbilidad, la TA se controló sin problemas y las concentraciones en suero de Hb y Hto se mantuvieron estables con tratamiento con eritropoyetina.

La seguridad de ambos medicamentos estuvo de manifiesto, ya que los efectos colaterales fueron mínimos, la presencia de hipercalemia y tos, efectos colaterales muy conocidos en ambos medicamentos, estuvieron ausentes en los pacientes de los dos grupos. La tolerancia a los medicamentos fue bastante aceptable y no hubo exclusiones del estudio, por tal motivo al final del estudio todos los pacientes fueron analizados.

El enalapril y losartán, fueron efectivos de manera similar en la conservación de la FRR en los pacientes en DPA. Es de mencionarse que ambos medicamentos no son costosos; el enalapril es más barato que el losartán, en países como el nuestro, México, es un punto importante, ya que permite que la población de pacientes con ERC en DPA sin seguridad social, lo puedan adquirir y ser beneficiados de sus efectos en la preservación de la FRR.

CONCLUSIONES.

1. La efectividad de enalapril y losartán fue similar y se conservó la función renal residual en ambos grupos ya que en ambos grupos se perdió en promedio 2.5 ml/min en los 12 meses del estudio.
2. No hubo diferencias en la morbilidad en los dos grupos del estudio
3. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la presencia de anuria y eventos adversos en ambos grupos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peter G. Blake, Joanne M. Bargman, K Scott Brimble, et al. Clinical practice guidelines and recommendations on peritoneal dialysis adequacy 2011. *Peritoneal Dialysis International* 2011;31:218-239.
- 2.- Blake PG: Targets in CAPD and APD prescription. *Perit Dial Int* 1996;16 [Suppl 1]: S143–S146.
- 3.- Angela Yee-Moon Wang. The heart of peritoneal dialysis: residual renal function. *Perit Dial int* 2007;27:116-24.
- 4.-Bro S, Bjorner JB, Tofte-Jensen P, et al. A prospective, randomized multicenter study comparing APD and CAPD treatment. *Perit Dial Int* 1999;19:526–533.
- 5.-De Fijter CW, Oe LP, Nauta JJ, et al. Clinical efficacy and morbidity associated with continuous cyclic compared with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 1994;120:264–271.
- 6.- Mehrotra R. Long-term outcomes in automated peritoneal dialysis: Similar or better than in continuous ambulatory peritoneal dialysis? *Perit Dial Int* 2009; 29 [Suppl 2]: S111–S114.
- 7.-Hidaka H, Nakao T. Preservation of residual renal function and factors affecting its decline in patients on peritoneal dialysis. *Nephrology* 2003;8:184–191.
- 8.-Wieneke MM, Marrion V, Dian CG, et al. Decline in residual renal function in automated compared with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6;537-542.

- 9.- Rottembourg J: Residual renal function and recovery of renal function in patients treated by CAPD. *Kidney Int.* 1993; 43(Suppl 40):S106-S110.
- 10.- Maiorca R, Brunori G, Zubani R, et al: Predictive value of dialysis adequacy and nutritional indices for mortality and morbidity in CAPD and HD patients. A longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:2295-2305.
- 11.- Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group: Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis associated with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:198–207.
- 12.- Bargman J, Thorpe K, Churchill D: The importance of residual renal function for survival in patients on peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:185-89A.
- 13.- Lindsay R, Shi-Han H, Guido F: Cystatin C Measurements in the assessment of residual renal function, Dialysis adequacy, and beyond. *Perit Dial int* 2010;30:437-39.
- 14.- Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT: The relative importance of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life: An analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:1293-1302.
- 15.- Ravid M, Lang R, Rolson M: The importance of daily urine volume and residual renal function in patients treated with chronic hemodialysis. *Dial Transplant* 1985;9:763–65.

- 16.-Lysaght M, Vonesh E, Gotch F, Ibels L, Keen M, Lindholm B, Nolph K, Pollock C, Prowant B, Farrell, P: The influence of dialysis treatment modality on the decline in remaining renal function. *ASAIO Trans* 1991; 37: 598–604.
- 17.- Michael V. Rocco, Diane L. Frankenfield, Barbara Prowant, Pamela Frederick, et al. Risk factors for early mortality in US peritoneal dialysis patients: Impact of residual renal function. *Perit Dial Int* 2002; 22:371-79.
- 18.- Cancarini G, Bunori G, Camererini C, Brasa S, Manili L, Maiorca R: Renal function recovery and maintenance of residual diuresis in CAPD and hemodialysis. *Perit Dial Bull* 1986;6: 77–9.
- 19.- Hiroshige K, Yuu K, Masasake S, Takasugi M, Kuroiwa A: Rapid decline of residual renal function on automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1996;16:307–15.
- 20.- Rabindranath KS, Adams J, Ali TZ, Daly C, Vale L, Macleod AM: Automated vs continuous ambulatory peritoneal dialysis: A systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:2991-98.
- 21.- Van Olden RW, Guchelaar HJ, Struijk DG, Krediet RT, Arisz L: Acute effects of high-dose furosemide on residual renal function in CAPD patients. *Perit Dial Int* 2003; 23:339-47.
- 22.- Medcalf JF, Harris KP, Walls J: Role of diuretics in the preservation of residual renal function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2001;59:1128-33.
- 23.- VanOlden RW, Krediet RT, Struijk DG, Arisz L: Measurement of residual renal function in patients treated with continuous peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1992;7:745-50.

- 24.- Louise M Moist, friedrich K port, jean M Orzol. Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:556-64.
- 25.- Dworkin AD, Bernstein JA, Parker M, Tolbert E, Feiner E: Calcium antagonist and converting enzyme inhibitors reduce renal injury by different mechanisms. *Kidney Int* 1993; 43: 808–14.
- 26.- P Li and Y. Chang: Therapeutic options for preservation of residual renal function in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dia Int* 2007;27(52):S158-S163.
- 27.- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rhode RD: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456–62.
- 28.- Maschio G, Alberti Janin G, Locatelli F, Mann J, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zuchelli P: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;334: 939–45.
- 29.- Philip Kam Tao Li, Kai-Ming Chan, Teresa Yuk-Hwa Wong, Chi-Bon Leunand Cheuk-Chun Szeto.Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitors on residual renal function in oatients receiving peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 2003;139:105-12.
- 30.- Inna Kolesnyk, Frieds W Dekker, Marties Noordzij, et al. Impact of ACE inhibitors and ARB receptor blockers on peritoneal membrane transport characteristics in long term peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2007;27:446-53.

- 31.- Hironichi Suzuki, Yoshihiko Kanno, Soichi Sugahaxi. Effects of an Angiotensin II receptor blocker; Valsartan on residual renal function in patients on CAPD. *Am J Kid Dis* 2004;43:1056-64.
- 32.- Ayub Akbari, Greg Knoll, Dean Ferguson, Brendan McCormick, Alexandra Davis and Mohan Biyani. Angiotensin Converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in peritoneal dialysis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Perit Dial Int* 2009; 29:554–61.
- 33.- Kolesnyk I, Noordzij M, Dekker FW, et al. Treatment with angiotensin II inhibitors and residual renal function in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2011;31:53-9.
- 34.- Benoyente D, et al. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System: History, main components, pharmacological modulation and clinical impact. *Rev Med Clin Condes* 2010;21:516-529.
- 35.- Erdos EG. Angiotensin I-converting enzyme and the changes in our concepts through the years. *Hypertension* 1990;16:363-370.
- 36.- Cushman DW, Cheung HS, Sabo EF and Ondetti MA. Design of potent competitive inhibitors of angiotensin-converting enzyme. *Biochemistry* 1977;16:5484-5491.
- 37.- Timmermans PB, et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993;45:205-251.

ANEXOS



GOBIERNO DEL
ESTADO DE MÉXICO

Issemym

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MEXICO Y MUNICIPIOS.
HOSPITAL DE CONCENTRACION SATELITE

ACTA DE SESIÓN DEL COMITÉ DE ENSEÑANZA,
INVESTIGACIÓN Y BIOÉTICA DEL HOSPITAL,
CORRESPONDIENTE AL MES DE DICIEMBRE DE 2010.

Reunidos en la sala de juntas del área de Enseñanza, los integrantes del Comité: revisaron el Protocolo de Investigación que presenta el **M. E. en Nefrología Fernando Arturo Reyes Marín**, profesor adjunto de la especialidad de Medicina Interna de éste Hospital de Concentración Satélite, titulado:

**“ESTUDIO DE EFECTIVIDAD DE ENALAPRIL COMPARADO CON
LOSARTÁN, EN LA CONSERVACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL RESIDUAL
EN PACIENTES EN DIÁLISIS PERITONEAL AUTOMATIZADA”**

Con el siguiente resultado:

Se aprueba la realización del Protocolo de Investigación presentado, ya que cumple con los principios y valores bioéticos de: beneficencia, respeto a las personas y equidad.

Siendo las 9:00 p.m. horas del día 4 de agosto de 2010, se declara concluida la reunión del Comité, firmando los que participaron en la misma.

E. en M. I. Federico Pacheco Gómez
Presidente del Comité de Enseñanza

E. en C. Gral. Víctor Lira Lechuga.
J. de la Unidad de Educ. e Inv. Médica

E. en Ped. Diana Lugo Villa.
Vocal del Comité de Bioética.

E. en C. Gral. Víctor Lira Lechuga
Coordinador del Comité de Investigación

E. en Nef. Fernando Arturo Reyes Marín.
Jefe del Servicio de Nefrología y
Profesor adjunto de Posgrado de M. I.

E. en M. I. Andrés Domínguez Borgua.
Vocal de Comité de Bioética,
Profesor Titular de Posgrado y
Jefe del Servicio de M. I.



INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL
DEL ESTADO DE MÉXICO Y MUNICIPIOS

HIDALGO PTE. No. 600 COL. LA MERCED
TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, C.P. 50080
TELS. (01 722) 226 19 00
www.edomex.gob.mx/issemym

Carta de Consentimiento Bajo Información de Proyectos de Investigación

Nombre del proyecto de Investigación: _____
 ESTUDIO DE EFECTIVIDAD DEL ENALAPRIL COMPARADO CON LOSARTAN EN
 LA CONSERVACION DE LA FUNCION RENAL RESIDUAL EN PACIENTES EN
 DIALISIS PERITONEAL AUTOMATIZADA.

Yo _____
 (Nombre completo del participante o apoderado legal)

Declaro libremente que estoy de acuerdo en participar en esta investigación cuyos objetivos, procedimientos, beneficios y riesgos me han sido explicados.

Entiendo que el proyecto de investigación servirá _____

_____ Entiendo que esto es importante debido a
 que _____

Los procedimientos de la investigación consistirán en: _____

Se me ha explicado que _____ (no) implica riesgo para la salud _____

Entiendo que el estudio no tiene costo adicional para mí y que la atención médica que se me proporciona no se verá afectada por mi participación en el estudio. Los investigadores me han ofrecido aclarar cualquier duda o contestar cualquier pregunta que al momento de firmar la presente no hubiese expresado o que surja durante el desarrollo de la investigación. El Doctor (a) _____ se ofreció a responder cualquier duda al respecto en _____ con teléfono _____ extensión _____ de las _____ a las _____ horas. Además me ha ofrecido confidencialidad con la información obtenida.

Se me ha garantizado que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento, sin que ello signifique que la atención médica que se me proporciona se vea afectada por este hecho. Estoy de acuerdo en participar en este estudio, por lo que firmo la presente junto al investigador que me informó y dos testigos, uno de mi confianza.

En caso que el proyecto sea de la industria Farmacéutica, los gastos de los estudios de laboratorio, deberán ser cubiertos por la industria respectiva.

Efectos Adversos: El Investigador responsable deberá notificar al Comité de Investigación y Ética, las reacciones adversas ocurridas durante toda la investigación.

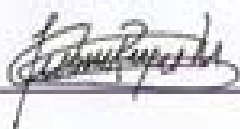
En base a la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental en sus artículos 1º, 2º, 4º, 5º, 6º, 10º, 18º, 19º, 20º, 21º y 22º fracción V, autorizo a las partes contratantes a utilizar la información obtenida de mi participación en el estudio para su inclusión en los informes científicos correspondientes así como para presentarla en reuniones científicas o publicarla.

México, D.F., a 1 de FEBRERO del 2019

NOMBRE

FIRMA

FERNANDO ARTURO REYES MARTIN
Investigador



Participante, Esposo/Padre/Apoderado Legal

Testigo 1

Testigo 2

RETIRO DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Manifiesto mi voluntad de interrumpir mi participación en el estudio y por este medio retiro mi consentimiento a continuar en él.

Nombre y firma del paciente

Testigo 1

Testigo 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Nombre	Registro	Edad	Sexo	Dx.	Tiempo en Diálisis P.	Volumen urinario	Etiol- ogia		
Peso	Talla	IMC	TA	Fc	Temp.	F. Resp.			
Bh	glucosa	urea	Crs	Col.	PF.Hepat.	Es(Na,K)	Ca	P	Mg
Urea 024hs	Cr 024 hs	Prot.O 24h	Eg0	Kt/v	CCI 24 hs	PET			
FRR	FRbasal	FRR3	FRR6	FRR9	FRR12	Presencia oliguria			
Morbil.	Hosp.	CC	AC	HK	Perit.	Infec.			

FRR.- Función renal residual, Frbasal.- Función renal residual basal, FRR3.- al 3er mes, FRR6.- al 6º mes, FRR9.- al noveno mes, FRR12.- al año. CC.- Crisis convulsivas, AC.- Alteraciones cardíacas, HK.- Hiperkalemia, CCI24 hs.- Aclaramiento semanal de creatinina. EgO.- Exámen general de orina. PET.- prueba de equilibrio peritoneal. IMC.-índice de masa corporal.