

Manejo actual de las proteinurias

V. Pérez Bañasco, M. J. García Cortés, M. P. Pérez del Barrio, M. C. Sánchez Perales, F. J. Borrego Utiel, A. Liébaña Cañada

Antes de discutir diversas condiciones que alteran la permeabilidad de la barrera glomerular determinando proteinuria, es conveniente establecer ciertas especificaciones conceptuales.

A) Conceptos

La PROTEINURIA, como cantidad significativa (> 300 mg/24 h.) de la proteína en orina, no es una alteración privativa de Enfermedad Renal propiamente dicha. En el Estudio Framingham, se detectó (1) un importante número de pacientes con Proteinuria que desarrollaron alteraciones cardiovasculares antes que enfermedad renal por la misma causa. Hoy sabemos que el control precoz de esta Proteinuria mejora dicha evolución y además la Proteinuria Clínica está precedida por una excreción de Albúmina, no detectable por métodos habituales: Microalbuminuria.

La MICROALBUMINURIA se interpreta como una cantidad de Albúmina, persistente en orina, por debajo del límite de sensibilidad de las tiras semicuantitativas convencionales. La valoración admitida para la misma es de 30-300 mg/24 h. ó 20-200 mcg/min. Hasta hace poco tiempo estas mediciones eran exclusivas de métodos sofisticados tipo Radioinmunoensayo/Inmunonefelometría. En la actualidad disponemos de las tiras específicas «Micral-Tests» (Boehringer Mannheim) que permiten una fácil y sensible medición (2) de dicha microalbuminuria, «a pie de paciente».

La BARRERA DE FILTRACIÓN del capilar glomerular es la encargada de impedir que en condiciones normales exista Proteína en orina. Esta barrera es la pared del capilar y, por tanto, la

que separa la sangre circulante por el vaso (luz capilar), de la orina primitiva (espacio urinario). Dicha barrera está formada por una membrana basal (estructura proteica con carga negativa); por una línea celular intraluminal (Cédula Endoteial) que posee también una membrana plasmática electronegativa y además está en íntimo contacto con otra importante estructura celular glomerular, como es la Célula Mensajial (la más activa en situaciones de variaciones hemodinámicas o agresiones citoquímicas). Finalmente, por el exterior (espacio urinario), la pared capilar presenta sus Células Epiteliales, en las que encontramos los célebres Podocitos, que a modo de tentáculos cubren toda la periferia de esta pared capilar.

Los POROS ANIÓNICOS son unas hendiduras que se encuentran en la pared capilar, cuando la estudiamos con visión ultramicroscópica (3). Se presentan cada 60 nm., sirviendo como parte filtrante de los numerosos elementos que desde el plasma han podido pasar la Barrera de Filtración para constituir la orina primitiva. Para atravesar esta Barrera, los elementos filtrables deben ser de igual o menor tamaño que los poros, ser flexibles y tener carga eléctrica contraria a la pared capilar. La molécula de albúmina es de igual tamaño que los poros, pero es rígida y de la misma carga eléctrica (negativa), por lo que en condiciones normales no puede atravesar dicha Barrera de Filtración. La HIPERFILTRACIÓN (HF) es una de las situaciones que pueden alterar la normalidad de la función de la Barrera de Filtración Glomerular. La Teoría de la HF, establecida por Brenner (4), indica que una reducción de la Masa Renal, de la causa que fuese, conlleva una hipertrofia compensadora, funcional y estructu-

ral, del tejido renal restante. Esto significa un aumento de la Filtración por cada unidad sana, es decir, una Hiperfiltración. Ésta, que inicialmente es compensadora y beneficiosa, después induce una pérdida de la selectividad de carga de la membrana basal, así como de su tamaño (5), permitiendo entonces el paso de proteínas a la orina.

La Hiperfiltración está facilitada además por toda situación que conlleve aumento de presión hidrostática del capilar (6). Debemos recordar que el glomerulo recibe la sangre por la Arteriola Aferente (Aa), que está sometida a cambios de dilatación, flujo y presión según la demanda hemodinámica del momento, y evacua por la Arteriola Eferente (A), lugar predilecto de la acción constrictora de la angiotensina. Un flujo o presión aumentada en la AA o la contracción de la AE, producen una Hiperfiltración.

En los estados de Hipertensión Arterial se puede llegar a la misma situación (7) por acción directa de la Presión Hidrostática sobre la pared capilar, pero además por el DAÑO ENDOTELIAL que las situaciones de Hipertensión Arterial conllevan.

Finalmente, debemos entender que, igual que las proteínas pasan otras macromoléculas que dañan la Célula Mesangial (6) y acentúan la persistencia de la Proteinuria. En esta línea incluiremos las situaciones con presencia de CITOQUINAS (8), tanto las producidas por las células renales, como las de otro origen. Todas capaces de ocasionar DAÑO VASCULAR.

El resumen de todo lo expuesto es la consideración de que numerosos estados, sin enfermedad renal inicial, son capaces de asociar una Albuminuria o Proteinuria, como expresión de una alteración en los Poros de la Barrera de Filtración, con o sin daño vascular añadido, siendo este daño vascular, inicialmente glomerular, manifestación real de un daño vascular sistémico. El control de esta Proteinuria puede significar, por la misma teoría, un freno de ese daño vascular. Suficientes estudios, que más adelante analizaremos, nos enseñan varias formas de controlar dicha Proteinuria, basadas todas en el control de la Hiperfiltración o del

Daño Vascular.

B) Situaciones que alteran la permeabilidad de los poros

Hay varias situaciones clínicas que representan un estado de Hiperfiltración dominante (fig. 1) como son la Obesidad y los estados de Masa Renal disminuida (Nefrectomía unilateral, parcial, Pielonefritis con fibrosis, etc.). El embarazo, la Hipertensión Arterial y la Diabetes, producirían inicialmente Hiperfiltración, pero en algún momento de su evolución desencadenarían Daño Vascular directo por alteración de la estructura del vaso. En las Glomerulonefritis, tendremos Daño Vascular directo, generalmente como respuesta inmune. Por ambos caminos, Hiperfiltración o Daño Vascular llegaríamos a los estados de Proteinuria a los que nos referimos.

Obesidad

La incidencia de Obesos que pueden presentar Proteinuria (9) está entre 7% y 15%, cuando la obesidad se interpreta con un Índice de Masa Corporal $>$ de 30 (kg/m²). La tabla 1 nos muestra el ensayo que HERNÁNDEZ y cols. (9) realizaron sobre un grupo de obesos con Proteinuria y con proteínas totales normales (sin Síndrome Nefrótico), a los que se le midió la evolución de la Proteinuria, según un plan de dieta rígida de $<$ 1.400 cal./día o a la toma de IECA a dosis media. El resultado es una reducción significativa de la Proteinuria en el 4.º mes con los IECA y en el 8.º mes con la dieta, en ambos grupos sin alteración significativa de otros parámetros, salvo la reducción del peso en los del grupo dieta. Los autores destacan la existencia de Hiperfiltración como causa de la Proteinuria, dada su mejoría con la disminución del peso o por el efecto de los IECA. También anotan que la presencia de una Proteinuria, con proteínas totales normales, apoyaría la suposición de una Hiperfiltración y el efecto beneficioso de los IECA en su control.

Embarazo

El embarazo normal es una curiosa situación

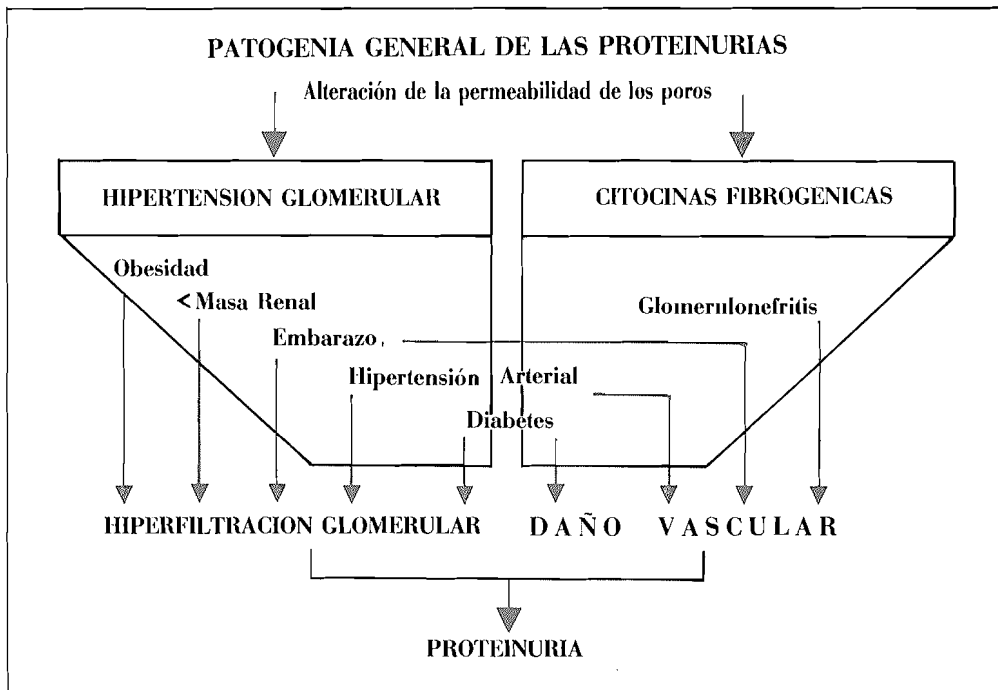


Figura 1.—Situaciones con Proteinuria por Hiperfiltración o por Daño Vascular.

de equilibrio y entre numerosos factores vasoactivos (10). De una parte hay un volumen plasmático alto por retención de sodio; de otra, la Presión Arterial es baja, por vasodilatación de útero, riñón, piel, etc.; también las Prostaciclina (PGE/1) y el Tromboxano (TXA), sintetizados en el sistema Utero-Placentario, se

encuentran elevadas y equilibradas entre sí. Por último, el Sistema Renina-Angiotensina (SRA) está activado por el propio aumento de las PGE/1, y está frenado por la retención elevada de sodio.

Una ruptura del equilibrio entre PGE/1 y TXA, bien por disminución de la PGE/1 o por aumen-

Tabla 1. Control Proteinuria con Dieta o IECA en Obesos.
HERNÁNDEZ y cols.

SITUACIONES DE HIPERFILTRACIÓN GLOMERULAR. OBESIDAD					
Reducción de la proteinuria en obesos					
Grupo I: IECA (Dosis media). Grupo II: Dieta < 1.400 cal./d. Dieta sin sal. n. ^o = 10. t = 12 meses					
Grupos	Proteinuria	Peso	T.A.	Prot. Totl.	Lipi./col.
IECA n = 10	4.4 → 0.33 P < 0.05	= N.S.	= N.S.	Normales N.S.	= N.S.
Dieta n = 10	3.6 - → 0.15 P < 0.05	< 11% P < 0.05	= N.S.	Normales N.S.	= P < 0.1

IECA: proteinuria → P < 0.05, 4.^o mes. DIETA: P < 0.05, 8.^o mes.

to del TXA (fig. 2), es el inicio básico de los caminos hacia trombocitopenia, hemólisis, proteinuria, HTA y preeclampsia (11) en los embarazos, representando uno de los factores de mayor repercusión sobre la viabilidad del feto y la morbimortalidad materna, en el mundo moderno. El control de la HTA ha sido el proceder habitual en el intento de prevenir dichas complicaciones, con resultados variables en la práctica.

Desde hace unos años el interés está centrado en el efecto preventivo que puede conseguir la aspirina sobre dicha situación. Uno de los más interesantes ensayos sobre el tema nos lo muestran WALLENBURG y cols. (12), de la Universidad de Rotterdam (fig. 3), con un estudio evolutivo sobre 64 primíparas con Prueba de Sensibilidad a la Angiotensina (PSA) positiva, en las que la administración de una dosis pequeña de aspirina (60 mg/día), a partir de las 28 semanas, condujo a una disminución de la TA y de la Proteinuria en las 30 pacientes que la recibieron, mientras que 8 de las 34 que no to-

maron aspirina desarrollaron preeclampsia. Este y otros (13, 14) estudios indican la eficacia de la aspirina en la prevención de la preeclampsia, estando en la actualidad en discusión el uso generalizado o no de tal proceder, tanto en cuanto a la indicación, como al momento de inicio o a la dosis.

Diabetes

La Diabetes representa, inicialmente, un claro estado de Hiperfiltración. En ella la incidencia de Proteinuria alcanza el 35% de Diabéticos Insulindependientes (DID) y el 17% de los No Insulindependientes (DNID), que hayan cursado una media de 10 años de enfermedad diabética (15). Los Diabéticos presentan una reducción precoz de Proteinglican-Heparin-Sulfato (HS-PC) (14) (una proteína electronegativa de la Membrana Basal capilar), que altera la carga eléctrica negativa del Poro Aniónico permitiendo el paso de albúmina. Pueden encontrarse marcadores precoces de di-

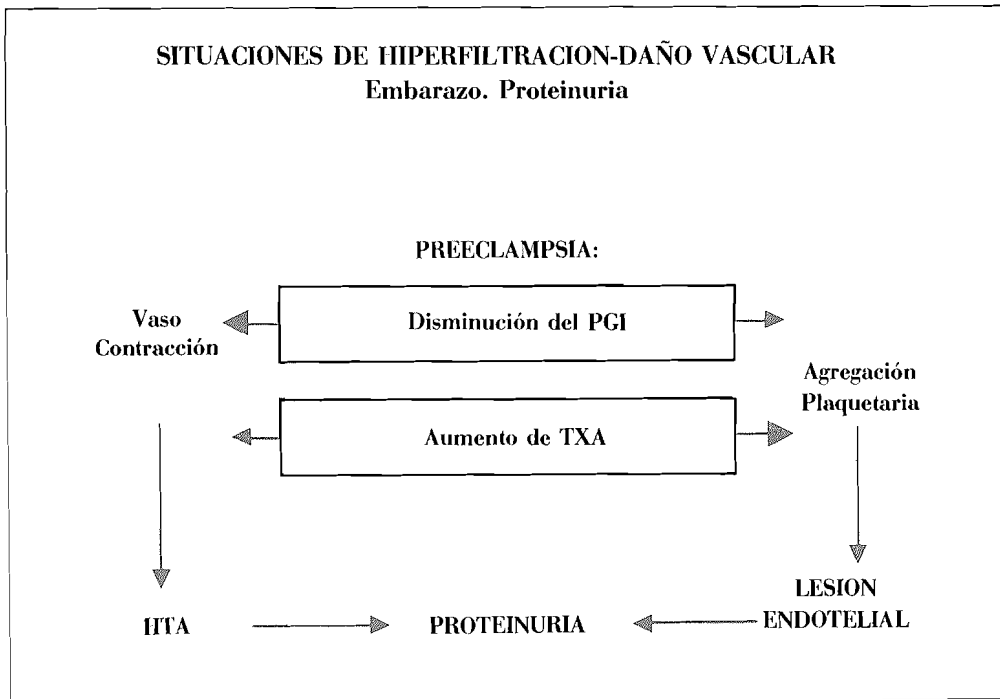


Figura 2.—El desequilibrio entre PGI y TXA, inicia el camino para la Proteinuria. En general es el aumento del TXA el dominante.

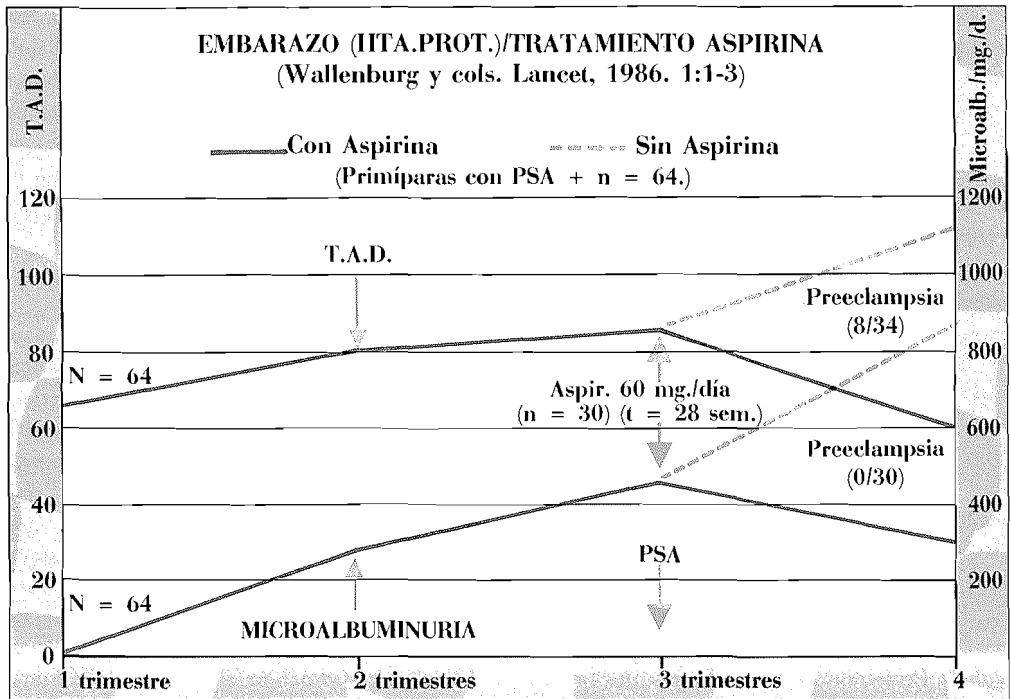


Figura 3.—Las Gestantes que tomaron Aspirina a partir de la 28 semanas, no desarrollaron Preeclampsia. Sin Aspirina, 8 de 34 presentaron Preeclampsia.

cha alteración, tales como Microalbuminuria, Aumento del Flujo Plasmático Renal y Riñones agrandados (16).

Pero los Factores Patogénicos que mantienen el daño y la incidencia y evolución de dicho daño vascular, son distintos según atendamos a DID o a DNID (fig. 4). Los DID presentan mayor incidencia de Microalbuminuria, Proteinuria y Riñón agrandado, siendo en ellos mayor la Presión Glomerular y, por tanto, la Hiperfiltración, por simple efecto de la Hiper-glicemia; cuando, por el contrario, en los DNID (17) es la Hiperinsulinemia como estimulante celular, sobre todo de la célula muscular lisa (CML), la que facilita una mayor alteración, junto a una mayor incidencia también de elevación del colesterol, HTA y actividad del SRA. Estas diferencias patogénicas conducen a caminos distintos en la evolución del daño vascular entre DID y DNID. En los DID, la evolución es a un daño renal mayor, mientras que en los DNID, la evolución es a un daño vascular sistémico; de aquí la mayor frecuen-

cia de complicaciones cardiovasculares en DNID (18).

El control de la Proteinuria del Diabético está aceptado hoy por varios procedimientos que tienen su mejor expresión en el control de la Glicemia/Dieta o el de la Hiperfiltración con IECA. En la figura 5 resumimos dos ensayos clínicos al respecto. En el Simposio de DNID, de Praga, en 1992, TURNER (19) mostró un ejemplo de reducción de la Proteinuria con Dieta, con efectos positivos al tercer mes. En la misma figura, incluimos el ensayo presentado por BERG y col., en el Simposio de HTA/IECA, en 1989, en Verona (20), en el que Diabéticos con Proteinuria y tratamiento con IECA muestran una reducción significativa de la misma en el tercer mes. Otros muchos ensayos se han realizado sobre la misma línea de Diabetes/IECA, casi todos con resultados significativos y dominantes sobre otros tipos de hipotensores. Otras reducciones se han conseguido con Antiagregantes (DONADÍO, 1988) y HMG-CoA Reductasa (SASAKI, 1990) (21). En general los

SITUACIONES DE HIPERFILTRACION-DAÑO VASCULAR
Diabetes

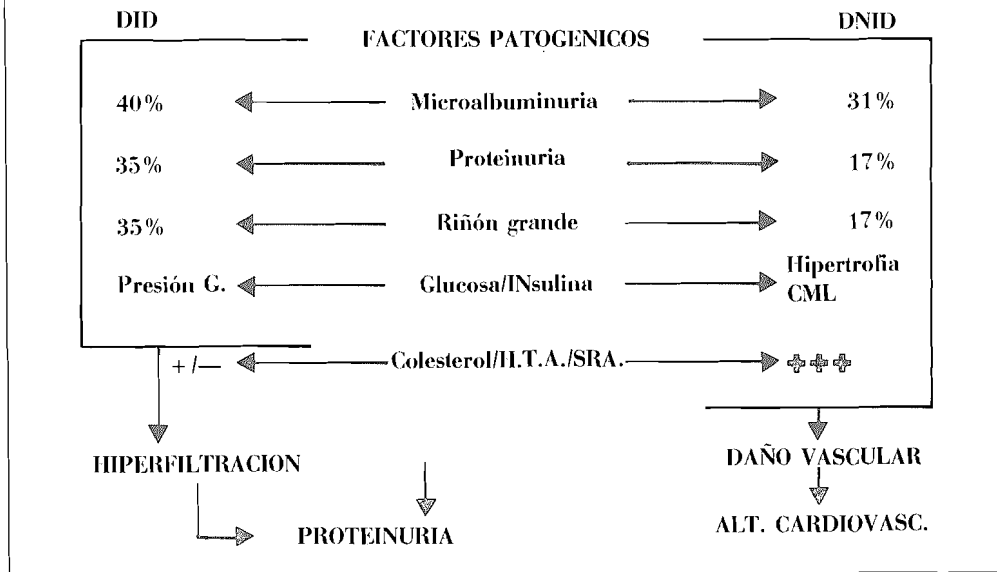


Figura 4.—La Hiperfiltración es dominante en DID. El Daño Vascular en los DNID.

resultados globales son más inciertos en DNID.

Hipertensión arterial

Una Microalbuminuria puede estar presente en el 21% de los Hipertensos menores de 50 años, con 5 años de evolución (2). En ellos la Hiperfiltración, por aumento de flujo en el capilar glomerular (22) y la Lesión Endotelial subsiguiente a la presión hidráulica y a la liberación de sustancias vasoactivas, permiten la presencia de Proteinuria y la evolución a la Glomeruloesclerosis (23) en caso de no frenación del cuadro. Aun cuando podemos aceptar que cualquier sistema que controle las cifras tensionales puede favorecer la evolución de las alteraciones comentadas, hoy, son los IEA los protagonistas principales de estos beneficiosos efectos. Uno de estos primeros ensayos (fig. 6) es el de HEEC y cols. (24), en el que un grupo de Hipertensos con Proteinuria, es sometido a la opción de tratarse con IECA o con un tratamiento convencional de vasodilatadores, betabloqueantes y

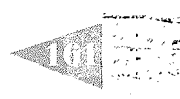
diuréticos. La T.A. fue controlada en los dos grupos, tanto en tiempo como en valores. La Proteinuria se redujo también en ambos grupos, pero sólo el tratado con IECA mantuvo una progresión constante, además de terminar el ensayo con desaparición de la Proteinuria.

Alteraciones renales: Situaciones de Masa Renal disminuida y Glomerulonefritis

En situaciones de Masa Renal disminuida podemos encontrar, precozmente, Proteinuria en un 18% de los casos (5, 6). Son situaciones claras de estados de Hiperfiltración.

Por otro lado, las Glomerulonefritis (GN) son un ejemplo claro de Daño Vascular en las que la Proteinuria estaría presente en el 90% de los casos.

El intento de control de la Proteinuria en estos dos grupos de patologías se inicia en las GN con el uso de un tratamiento específico para cada tipo de ella. Este tratamiento está dominado por el empleo, solo o en combinaciones, de Pred-



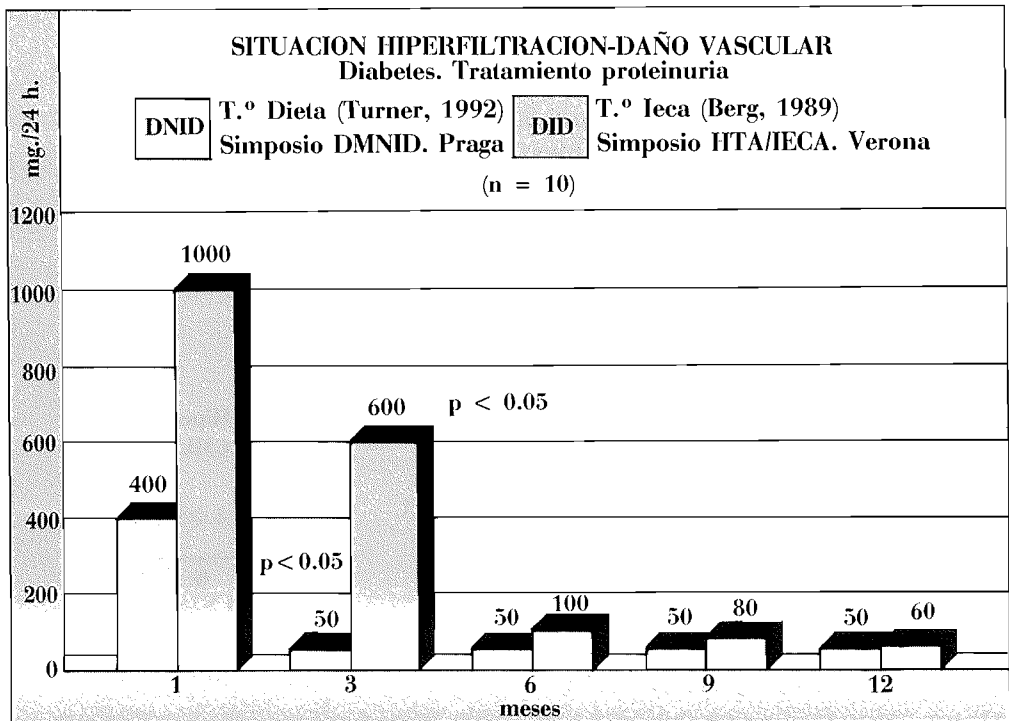


Figura 5.—Proteinuria controlada con Dieta en DNID y con IECA en DID.

nisona, Ciclofosfamida, Plasmaféresis, etc. Las orientaciones actuales las encontramos en la tabla 2, adaptadas conforme a la comunicación

de F. LLACH (Universidad de California), según su exposición en la XXI Reunión de la Sociedad Sur de Nefrología, en marzo de 1993

Tabla 2. Actualización del tratamiento de Glomerulonefritis (F. Llach. XXI R.SSN. Cádiz, 1993). Efectos de los IECA sobre la Proteinuria de los mismos cuadros (PRAGA y cols.)

SITUACIONES DE HIPERFILTRACIÓN-DAÑO VASCULAR NEFROPATÍAS / PROTEINURIA: TRATAMIENTO		
Nefropatía	Tratamiento específico	Tratamiento antihiperfiltración
Masa renal	?	IECA Prot. < 64%
GN cambios mínimos	Prednis./Ciclofos.	IECA Prot. < variable
GN Membranosa	Ciclofosfamida?	IECA Prot. < 23%
GN Extracapilar	Pred./Ciclofos./PF	IECA Prot. < 52%
GN IgA	Según etiología	IECA Prot. < 48%
Nefroangioesc.	?	IECA Prot. < 58%

(Cádiz). En la misma tabla se expone, comparativamente, el efecto sobre la Proteinuria de los mismos cuadros clínicos con el uso de IECA (25). Según esta recopilación de PRAGA, son importantísimos los resultados obtenidos con el empleo de IECA, con los que incluso habría reducciones de la Proteinuria, en casos en los que ningún otro tratamiento lo había conseguido hasta ahora.

C) Resumen

Aun cuando clásicamente hayamos conceptualizado la Proteinuria como expresión clínica de daño renal, hoy podemos admitir su presencia en otras clases de alteraciones clínicas que conllevan la posibilidad de un daño vascular asociado (2), siendo a su vez posible asumir que el control de dicha Proteinuria, o de su expresión inicial, la Microalbuminuria, puede mejorar la evolución de dicho daño vascular. La Hiperfiltración sería la situación, inicialmente fisiológica, que pudiendo darse en numero-

sas circunstancias (Obesidad, Pérdida de Masa Renal, Embarazo, Hipertensión arterial, Diabetes y otras) iniciaría la presencia de Proteinuria como expresión de un daño vascular incipiente; daño vascular que a su vez seguiría una evolución directamente proporcional con el valor de Proteinuria existente (2).

Los IECA, por su efecto de dilatación de la Arteriola Eferente del capilar glomerular y por consiguiente por la disminución de la presión intraglomerular, serían los fármacos ideales para la reducción de la Hiperfiltración. La indicación de los mismos en Obesos, Hipertensos, Diabéticos, estados de Masa Renal disminuida y GN, ha sido comprobada a través de numerosos y serios estudios, algunos presentados en esta revisión.

El control de la Proteinuria mediante una dieta adecuada, en los estados de Obesidad y Diabetes, estarán justificados, dado el carácter de alteración metabólica de dichos cuadros.

La acción perjudicial del Tromboxano liberado de las plaquetas sobre la pared del vaso ar-

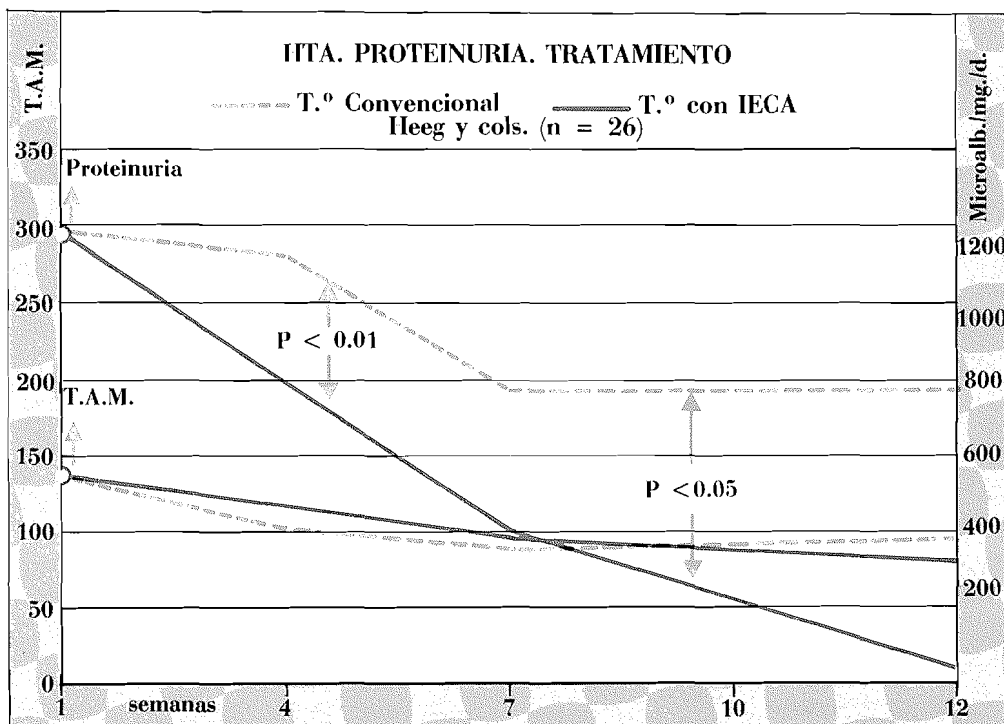


Figura 6.—La reducción de la Proteinuria con IECA es más rápida y profunda. (Heeg y cols.).

terial, en situaciones de Embarazo, Hipertensión Arterial y Diabetes, ha revalorizado en los últimos años el importante papel que puede jugar el uso del Ácido Acetilsalicílico en el control de dicha acción, sobre todo en el aumento de Tromboxano en Gestantes susceptibles de presentar preeclampsia. Una dosis baja (11, 12, 26) de aspirina puede permitir un control suficiente de TXA, con mínimos efectos secundarios. La importancia de este efecto preventivo ha obligado al desarrollo de amplios estudios, actualmente en marcha y de los que algunas Asociaciones Médicas Americanas están a la espera de resultados, antes de recomendar el empleo generalizado de la aspirina en el embarazo (27).

En conclusión, es preciso valorar la presencia de Microalbuminuria/Proteinuria en numerosos estados, en los que podríamos prevenir el daño vascular o renal, al que se llegará si los dejamos a su libre evolución. Diversas armas disponemos para ello. ◀

V. Pérez Bañasco, M. J. García Cortés, M. P. Pérez del Barrio, M. C. Sánchez Perales, F. J. Borrego Utiel, A. Liébana Cañada, *Servicio de Nefrología. Hospital General «Ciudad de Jaén». Servicio Andaluz de Salud. Jaén.*

Bibliografía

1. KANNEL, W. B.; STAMPFER, M. J.; CASTELLI, W. P.; VERTER, J.: «The prognostic significance of proteinuria: The Framingham study». *Am. Heart. J.*, 1986, 108:1.347-1352.
2. REDON, J., y LOZANO, J. V.: «La microalbuminuria como marcador de riesgo vascular». *Hipertensión*, 1993, 10.2:37-40.
3. MURRAY, G., y STOWASSER: «Estructura y Ultraestructura renal». En *Nefrología e Hipertensión Arterial*. Ed. Publicaciones Técnicas, 4:23. Santiago de Chile, 1988.
4. BRENNER, B. M.: «Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease». *Kidney Int.*, 1982, 23:647-655.
5. MATESANZ, R., y GONZALO, A.: «Teoría de la Hiperfiltración. ¿Realmente tiene traducción clínica? *Nefrología*, VI, 1986, 4:20-28.
6. RODRÍGUEZ-ITURBE, B., y MOSQUERA, J.: «Disminución de masa renal funcionante y progresión de la insuficiencia renal». *Nefrología*, XII, 1992, 5:6-14.
7. GONZALO, A.; MATESANZ, R.; ORTE, L., y ORTUÑO, J.: «Función renal, hipertensión y proteinuria posnecrotomía unilateral». *Nefrología*, VI, 1986, 4:63-68.
8. ORTIZ, A.; GÓMEZ-CHIARRI, M.; ALONSO, J.; SERÓN, D.; CONDOM, E.; GONZÁLEZ, E., y EGUIDO, J.: «La participación de citoquinas y matriz extracelular en la progresión del daño renal». *Nefrología*, XII, 1992, 5:22-32.
9. HERNÁNDEZ, E.; MONTORO, C.; LEÓN, M.; MORENO, F., y PRAGA, M.: «Proteinuria asociada a obesidad: Eficacia de la reducción del peso y del tratamiento con inhibidores del enzima de conversión». *Nefrología*, X, 1990, 4:378-385.
10. MARÍN-IRANZO, R.; COROSTIDL, M., y FERNÁNDEZ-VEGA, F.: «Hipertensión arterial en el embarazo: Papel de las prostaglandinas y prevención con aspirina». *Hipertensión*, 1990, 9:306-315.
11. Aspirina y preeclampsia. Editorial The Lancet. *Lancet* (E. Esp.), 1986, 8, 5:335-336.
12. WALLENBURG, H. C. S.; DEKKER, G. A.; MAKOVITZ, J. W.; ROTMANS, P.: «Low dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae». *Lancet*, 1986, 1:1-3.
13. SCHIFF, E., et al.: «The use of aspirin to prevent pregnancy induced hypertension and lower the ratio of Thromboxane A2 to Prostacyclin in relatively high risk pregnancies». *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321:351-6.
14. BENIGNI, A., et al.: «Effect of low-dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelet in women at risk for pregnancy-induced hypertension». *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321:357-362.
15. VIBERTI, G. D.: «Nefropatía diabética: Estado actual». *Diamet*, mayo 1988, 1-3.
16. GONZÁLEZ-ÁLVAREZ, M. T.: «Nefropatía diabética e IECA». *Sinposio Internacional sobre Inhibidores de la ECA*. Saned, 71-80, Madrid, 1992.
17. DEFRONZO, R.: «¿Cuál es la causa de la Nefropatía en los pacientes con DNID?». *Diamet (Excerpta Médica)*, número especial sobre Enfermedad Renal en Diabéticos no insulino-dependientes, Praga, 1992.
18. MOGENSEN, C. E.; SCHMITZ, A., and CHRISTENSEN, C. K.: «Fisiopatología renal comparativa relevante en pacientes con diabetes mellitus insulino-dependiente y no insulino-dependiente». *Diabetes Metabolism Review*, 1988, Vol. 4, 5:453-483.
19. TURNER, R.: «Efectos del tratamiento dietético en pacientes DNID con microalbuminuria». *Diamet (Excerpta Médica)*, número especial sobre Enfermedad Renal en Diabéticos no insulino-dependientes, Praga, 1992.
20. BERG, K. J.; HOLDAAS, H.; DISELAND, O.; ENDRESEN, L.; FAUCHALD, P.; JERVELL, J.; LIEN, M. G.; NILSEN, L., y AASERUND, E.: «Reducción de la excreción urinaria de albúmina con el lisinopril, pero no con la nifedipina, en pacientes con nefropatía diabética. Hipertensión». *Raven Press*, Barcelona, 1990, 75-82.
21. ROMERO, R., y SALINAS, I.: «Nefropatía diabética. Mecanismos de progresión. Alternativas terapéuticas». *Nefrología*, 1992, XII.5:54-62.
22. RUILOPE, L. M., y ALCÁZAR, J. M.: «Protección renal en la hipertensión arterial». *Hipertensión*, 1990, 9, 3, 131-133.
23. KLARHR, S.; SCHREINER, G., and ICHIKAWA, I.: «The progression of renal disease». *N. Engl. J. Med.*, 1988, 38, 25:1657-1665.
24. HEEG, J. E.; JONG, P. E. D.; DER-HEM, G. K., and ZEEUW, D.: «Reduction of proteinuria by angiotensin converting enzyme inhibition». *Kidney Int.*, 1987, 32, 78-83.
25. PRAGA, M.; HERNÁNDEZ, E., y RODICIO, J. L.: «Efecto antiproteinúrico de los IECA. Influencia sobre la progresión de la insuficiencia renal». *Nefrología*, 1992, XII, 5:77-86.
26. CASADO, S.; BLUM, G.; GARRON, M. P., y HERNÁNDO, L.: «Profilaxis de la eclampsia». *Hipertensión*, 1991.98, 2:59-61.
27. GUNNINGHAM, F., and GANT, N.: «Prevention of preeclampsia. A reality?». *N. Engl. J. Med.* (Editorial), 1989, 321, 9:606-607.