

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 836 508**

51 Int. Cl.:

A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 35/16 (2015.01)
A61K 35/22 (2015.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.03.2010** **PCT/US2010/028841**
87 Fecha y número de publicación internacional: **30.09.2010** **WO10111599**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2010** **E 10756917 (0)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.09.2020** **EP 2411006**

54 Título: **Composiciones y métodos para el tratamiento de la enfermedad renal**

30 Prioridad:

26.03.2009 US 211051 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.06.2021

73 Titular/es:

GUPTA, AJAY (100.0%)
12804 Heritage Place
Cerritos, CA 90703, US

72 Inventor/es:

GUPTA, AJAY

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 836 508 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para el tratamiento de la enfermedad renal

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos Número de Serie 61/211,051, presentada el 26 de marzo de 2009.

10 Campo de la invención

La invención se relaciona con métodos y composiciones relacionados con el tratamiento de sujetos con proteinuria y/o hipertensión (por ejemplo, proteinuria y/o hipertensión derivada de enfermedad renal primaria o secundaria a otras afecciones (por ejemplo, diabetes, nefropatía diabética, enfermedad hepática). La invención se relaciona específicamente con métodos en donde se administra una indolina (es decir, indapamida) en combinación con un agente antialdosterona (por ejemplo, espironolactona y/o eplerenona).

Antecedentes de la invención

20 La diabetes mellitus es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los Estados Unidos debido a su papel en el desarrollo de enfermedades oftalámicas, renales, neuropáticas y cardiovasculares. Estas complicaciones, en particular las enfermedades cardiovasculares (~50-75 % de los gastos médicos), son las principales fuentes de gastos y sufrimiento de los pacientes con diabetes mellitus. Aproximadamente dos tercios de las personas con diabetes mueren a causa de una enfermedad cardíaca o apoplejía. Los hombres con diabetes se enfrentan a un riesgo 2 veces mayor de enfermedad coronaria y las mujeres tienen un riesgo 3 a 4 veces mayor. En 25 1994, 1 de cada 7 dólares de atención médica en los Estados Unidos se gastó en pacientes con diabetes mellitus. La estimación de 2002 para los costes médicos directos debido a la diabetes en los Estados Unidos fue de \$ 92 mil millones, con otros \$ 40 mil millones en costes indirectos. Aproximadamente el 20 % de los fondos de Medicare se gastan en pacientes con diabetes.

30 La nefropatía diabética afecta aproximadamente al 20-40 % de todos los individuos con diabetes (American Diabetes Association (2009) Diabetes Care 32:S13-S61) y es la causa más común de enfermedad renal en estadio terminal (ESRD) en los Estados Unidos, llevando a la necesidad de diálisis. El riesgo de desarrollar nefropatía diabética está directamente relacionado con la duración acumulada y la gravedad de la hiperglucemia (Wingard et al. (1993) Diabetes Care 16:1022-1025; incorporado aquí como referencia en su totalidad), así como con la duración acumulada y gravedad de la hipertensión que comúnmente acompaña a la diabetes mellitus (Raile et al. (2007) Diabetes Care 30:2523-2528;) aunque otros factores de riesgo no modificables como la edad y los antecedentes genéticos también influyen en ese riesgo. Esto coloca a las personas de ascendencia afroamericana en un riesgo particular, debido a su prevalencia y gravedad desproporcionadamente más altas de hipertensión (Lopes et al. 40 (2004) J. Clin. Hypertens. 5:393-401; El control intensivo de hiperglucemia y presión arterial (BP) elevada ha demostrado claramente que reduce la aparición y gravedad de la nefropatía diabética. El ensayo fundamental de complicaciones y control de la diabetes (DCCT) en individuos con diabetes tipo 1 (N. Engl. J. Med. (1993) 329:977-986; y el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) en individuos con diabetes tipo 2 (Lancet (1998) 352:837-853;) establecieron claramente los beneficios del control glucémico intensivo para retrasar la aparición y el empeoramiento de la nefropatía diabética. Datos del UKPDS también establecieron claramente los beneficios del control intensivo de BP para retrasar la progresión de las complicaciones de la diabetes, incluida la nefropatía (BMJ (1998) 317:703-713;).

50 El daño renal en la diabetes, al igual que el daño renal debido a una enfermedad renal primaria, implica proteinuria de origen glomerular. Los túbulos renales de los riñones retienen las proteínas plasmáticas mediante la reabsorción de dichas proteínas a medida que atraviesan la barrera de filtración glomerular. La excreción normal de proteínas en la orina es de hasta 150 mg/d. Por lo tanto, la detección de cantidades o tipos anormales de proteínas en la orina se considera un signo temprano de enfermedad renal o sistémica significativa. Cuando se produce proteinuria, puede causar más daño renal a través de la liberación de citocinas, inflamación del túbulo intersticio renal y fibrosis progresiva. Aunque la nefropatía diabética es una causa importante de proteinuria en los Estados Unidos, la proteinuria también ocurre en muchas otras enfermedades que afectan la reabsorción de proteínas o afectan la barrera glomerular (por ejemplo, glomerulonefritis proliferativa (por ejemplo, nefropatía por inmunoglobulina A, glomerulonefritis membranoproliferativa, glomerulonefritis proliferativa mesangial, enfermedad antiGBM, vasculitis renal, nefritis lúpica, glomerulonefritis asociada a crioglobulinemia, endocarditis bacteriana, púrpura de Henoch-Schönlein, glomerulonefritis postinfecciosa, hepatitis C) y glomerulonefritis no proliferativa (por ejemplo, glomerulonefritis membranosa, enfermedad de cambio mínimo, glomeruloesclerosis segmentaria focal primaria (FSGS), glomerulonefritis fibrilar, glomerulonefritis inmunotactoide, amiloidosis, nefroesclerosis hipertensiva, enfermedad de cadenas ligeras por mieloma múltiple, glomeruloesclerosis secundaria focal). Además, afecciones como la obesidad y la nefroesclerosis hipertensiva pueden causar hiperfiltración glomerular, que conduce a 65 proteinuria.

Se necesitan mejores regímenes farmacológicos para el tratamiento de la proteinuria que se produce en la enfermedad renal primaria, así como en los trastornos renales secundarios a afecciones como la diabetes.

BEAUFILS ET AL: "Nephroangiosclerosis" EMC - NEPHROLOGIE ELSEVIER, vol. 2, no. 3, 1 de agosto de 2005, páginas 103-124, XP027827841, ISSN: 1638-6248; BIANCHI S ET AL: "Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease" KIDNEY INTERNATIONAL, vol. 70, no. 12, diciembre de 2006, páginas 2116-2123, el documento XP009160945, ISSN: 0085-2538; el documento WO 00/27380 A2 (G.D. SEARLE & CO. ET AL.) 18 de mayo de 2000; el documento WO 96/24373 A2 (G.D. SEARLE & CO. ET AL.) 15. agosto de 1996 y RACHMANI, R. ET AL.: "The effect of spironolactone, cilazapril and their combination on albuminuria in patients with hypertension and diabetic nephropathy is independent of blood pressure reduction" DIABETIC MEDICINE, vol. 21, no. 5, 2004, páginas 471-475, el documento XP009161130 divulga composiciones que comprenden agentes antialdosterona tales como espironolactona. El documento WO 00/27380 A2 (G.D. SEARLE & CO. ET AL.) 18 de mayo de 2000 y el documento WO 96/24373 A2 (G.D. SEARLE & CO. ET AL.) 15. agosto de 1996 divulga composiciones que comprenden espironolactona y un inhibidor de ACE.

PUIG ET AL: "Efficacy of indapamide SR Compared With Enalapril in Elderly Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes", AMERICAN JOURNAL OF HYPERTENSION, NATURE PUBLISHING GROUP, ESTADOS UNIDOS, vol. 20, no. 1, 29 de diciembre de 2006, páginas 90-97, el documento XP005818930, ISSN: 0895-7061, DOI: 10.1016/J.AMJHYPER.2006.05.018; GAMBARDELLA S ET AL: "Regression of microalbuminuria in type II diabetic, hypertensive patients after long-term indapamide treatment", AMERICAN HEART JOURNAL, MOSBY-YEAR BOOK INC, Estados Unidos, vol. 122, no. 4, 1 de octubre de 1991, páginas 1232-1238, documento XP022951770, ISSN: 0002-8703, DOI: 10.1016/0002-8703(91)90946-F y documento WO 2008/124611 A1 (DR: REDDY'S LABORATORIES LTD. ET AL.) 16 de octubre de 2008 divulga composiciones que comprenden indapamida.

El documento WO 2008/124611 A1 (DR: REDDY'S LABORATORIES LTD. ET AL.) 16 de octubre de 2008 divulga composiciones que comprenden indapamida y ramipril.

MOTWANI.J.G: "Combining rennin-angiotension-aldosterone system blockade with diuretic therapy for treatment of hypertension", JOURNAL OF RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM, vol. 3, 2002, páginas 72-78, documento XP009160965 divulga una terapia para el tratamiento de hipertensión.

Sumario de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones independientes 1, 2 y 3. Se definen realizaciones ventajosas en las reivindicaciones dependientes. Algunos ejemplos descritos en la presente descripción no pertenecen a la invención tal como se define en las reivindicaciones, pero pueden ser útiles para la comprensión de la invención.

La presente invención se relaciona con el uso de composiciones y con composiciones relacionadas con el tratamiento de sujetos con proteinuria, albuminuria o hiperuricemia. Específicamente, la invención se relaciona con el uso de una indolina (es decir, indapamida) administrada en combinación con un agente antialdosterona (por ejemplo, espironolactona o eplerenona). La invención encuentra uso en pacientes que padecen de o están en riesgo de presentar proteinuria.

La renoprotección en pacientes que padecen de o están en riesgo de presentar proteinuria es fundamental para prevenir un daño renal adicional. De manera similar, también es necesario el control de la hipertensión para prevenir una mayor proteinuria y el daño renal que la acompaña. Sin embargo, muchos de los agentes terapéuticos disponibles actualmente para la renoprotección y/o el tratamiento de hipertensión, ya sea que se utilicen solos o en combinación, proporcionan una renoprotección limitada (especialmente durante períodos prolongados de tiempo), como un inhibidor de la ACE único o agentes ARB que se vuelven ineficaces debido a "escape de aldosterona", o conlleva el riesgo de otros efectos secundarios peligrosos como el desequilibrio de electrolitos. Los estudios realizados durante el desarrollo de algunas realizaciones de la presente invención dieron como resultado la identificación de terapias de combinación que proporcionan efectos renoprotectores inesperadamente sinérgicos (por ejemplo, antiproteinuria) con bajo riesgo de efectos secundarios indeseables tales como desequilibrio electrolítico o arritmias cardíacas.

En ciertos ejemplos de la presente divulgación, los métodos de la presente descripción encuentran uso en el tratamiento de sujetos con diabetes o una afección relacionada con la diabetes que implica, por ejemplo, tolerancia a la glucosa alterada, sensibilidad a la insulina alterada, producción de insulina alterada. Tales afecciones y estados de enfermedad incluyen, pero no se limitan a, diabetes mellitus, diabetes tipo I, diabetes tipo II, diabetes gestacional, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome de Reaven, CHAOS y diabetes mellitus relacionada con la desnutrición. Una persona experimentada en la técnica médica apreciará que tales sujetos tienen un mayor riesgo de enfermedad renal y proteinuria, y que tales sujetos encuentran beneficio de la terapia de combinación renoprotectora, composición, método y kits que se basan en la presente invención.

En ciertos ejemplos de la presente divulgación, los métodos de la presente descripción encuentran uso en el tratamiento de afecciones o estados fisiológicos que incluyen, pero no se limitan a, retención de fluidos, retención de sodio e hipertensión (presión arterial alta).

En algunos ejemplos de la presente divulgación, las terapias de combinación, composiciones, métodos y kits de la presente descripción encuentran uso en el tratamiento de sujetos con enfermedades o afecciones que causan o están asociadas con la proteinuria, incluidas, pero no limitadas a, diabetes y enfermedades relacionadas con la diabetes (por ejemplo, alteración de la señalización de la insulina, diabetes mellitus, diabetes tipo I, diabetes tipo II, diabetes gestacional, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome de Reaven, CHAOS y diabetes mellitus relacionada con la desnutrición), nefropatía diabética, nefropatía, enfermedad glomerular, enfermedad hepática, enfermedad renal, glomerulonefritis membranosa, insuficiencia cardíaca grave, apnea del sueño, síndrome nefrótico, nefropatía inducida por fármacos, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Goodpasture, nefropatía por IgA, síndrome de Alport, glomerulonefritis aguda postestreptocócica (PSGN), endocarditis bacteriana, nefropatía inducida por VIH, glomeruloesclerosis, glomeruloesclerosis segmentaria focal (FSGS), nefropatía membranosa (también llamada glomerulopatía membranosa), obesidad y enfermedad de cambios mínimos (MCD).

En ejemplos de la presente divulgación, los métodos de la presente descripción comprenden realizar pruebas a un sujeto para detectar proteinuria, seguido de la administración de una terapia de combinación que comprende una indolina (por ejemplo, indapamida) administrada en combinación con un agente antialdosterona (por ejemplo, espironolactona y/o eplerenona). En algunos ejemplos de la presente divulgación, métodos de la presente invención comprenden administrar a un sujeto una terapia de combinación que comprende una indolina (por ejemplo, indapamida) administrada en combinación con un agente antialdosterona (por ejemplo, espironolactona y/o eplerenona), seguido de realizar pruebas al sujeto para detectar proteinuria, seguido de la administración de una terapia de combinación que comprende una indolina (por ejemplo, indapamida) administrada en combinación con un agente antialdosterona (por ejemplo, espironolactona y/o eplerenona), seguido de una segunda ronda de pruebas para proteinuria. En algunos ejemplos de la presente divulgación, los métodos de la presente invención comprenden realizar pruebas a un sujeto para proteinuria, seguido de la administración de una terapia de combinación que comprende una indolina (por ejemplo, indapamida) administrada en combinación con un agente antialdosterona (por ejemplo, espironolactona y/o eplerenona), seguida de una segunda ronda de pruebas para proteinuria y una segunda administración de una terapia de combinación que comprende una indolina (por ejemplo, indapamida) administrada en combinación con un agente antialdosterona (por ejemplo, espironolactona y/o eplerenona), esta segunda administración se modifica en dosis, duración, frecuencia o vía de administración de una manera que depende de los resultados de las pruebas anteriores.

En algunos ejemplos de la presente divulgación, la descripción comprende el uso de una terapia de combinación que comprende una indolina (por ejemplo, indapamida) administrada en combinación con un agente antialdosterona (por ejemplo, espironolactona y/o eplerenona) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección como la diabetes y enfermedades relacionadas con la diabetes (por ejemplo, alteración de la señalización de insulina, diabetes mellitus, diabetes tipo I, diabetes tipo II, diabetes gestacional, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome de Reaven, CHAOS y diabetes mellitus relacionada con la desnutrición), nefropatía diabética, nefropatía, enfermedad glomerular, enfermedad hepática, enfermedad renal, glomerulonefritis membranosa, insuficiencia cardíaca grave, apnea del sueño, síndrome nefrótico, nefropatía inducida por fármacos, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Goodpasture, nefropatía por IgA, síndrome de Alport, glomerulonefritis aguda postestreptocócica (PSGN), endocarditis bacteriana, nefropatía inducida por VIH, glomeruloesclerosis, glomeruloesclerosis segmentaria focal (FSGS), nefropatía membranosa (también llamada glomerulopatía membranosa), obesidad y enfermedad de cambios mínimos (MCD).

Los métodos de la presente descripción no están limitados por la dosificación, formulación, vías de administración o regímenes de administración temporal de la terapia de combinación que comprende una indolina (por ejemplo, indapamida) administrada en combinación con un agente antialdosterona (por ejemplo, espironolactona y/o eplerenona). En algunos ejemplos de la presente divulgación, la dosificación del agente indolina (por ejemplo, indapamida) está en el intervalo de aproximadamente 0.25 mg hasta aproximadamente 2000 mg por día, ocurriendo necesariamente variaciones dependiendo de la enfermedad diana, el paciente y la vía de administración. En algunos ejemplos de la presente divulgación, las dosificaciones se administran por vía oral en el intervalo de aproximadamente 0.05 mg/día a aproximadamente 20 mg/día, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0.05 mg/día a aproximadamente 5 mg/día, lo más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 0.2 mg por kg de peso corporal por día. En algunos ejemplos de la presente divulgación, la dosificación del agente antialdosterona está en el intervalo de aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 2000 mg por día, ocurriendo necesariamente variaciones dependiendo de la enfermedad diana, el paciente y la vía de administración. En algunos ejemplos de la presente divulgación, las dosificaciones se administran por vía oral en el intervalo de aproximadamente 0.05 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0.05 mg/día a aproximadamente 250 mg/día, lo más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 0.2 mg por kg de peso corporal por día. Las vías de administración incluyen, pero no se limitan a, administración oral, tópica y parenteral (por ejemplo, administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, intratecal, intraarterial, nasal o

pulmonar). En ejemplos preferidos de la presente divulgación, la administración es oral. La descripción no está limitada por aspectos temporales de la administración de una terapia de combinación que comprende una indolina (por ejemplo, indapamida) administrada en combinación con un agente antialdosterona (por ejemplo, espironolactona y/o eplerenona). El agente indolina (por ejemplo, indapamida) y el agente antialdosterona (por ejemplo, espironolactona y/o eplerenona) pueden administrarse simultánea o secuencialmente sin tener en cuenta el orden de administración. La terapia de combinación puede administrarse entre 1 y 50 veces al día, o con menos frecuencia (por ejemplo, día por medio, cada tres días, cada 4 días, cada 5 días, cada 6 días, una vez a la semana, una vez al mes, una vez cada tres meses.) La terapia combinada puede continuarse durante 1 día, 1 semana, 1 mes, 1 año, 10 años o más de 10 años. En algunos ejemplos de la presente divulgación, los agentes se administran en combinación usando múltiples vehículos de administración, cada uno de un solo tipo (por ejemplo, más de un tipo de vehículo de administración (por ejemplo, píldora, cápsula, comprimido) cada uno con un solo compuesto por vehículo de administración). En algunos ejemplos de la presente divulgación, los agentes se administran en combinación usando un único vehículo de administración (por ejemplo, píldora, cápsula, comprimido) que comprende más de un agente (por ejemplo, un agente indolina (por ejemplo, indapamida) y un agente antialdosterona en un vehículo de administración único (por ejemplo, píldora, cápsula, comprimido). En algunos ejemplos de la presente divulgación, los agentes se administran en combinación en un vehículo de administración único (por ejemplo, píldora, comprimido, cápsula) en combinación adicional con otros agentes terapéuticos (por ejemplo, otros agentes antihipertensivos activos (por ejemplo, uno o más beta-bloqueantes).

En algunos ejemplos de la presente divulgación, las terapias de combinación, composiciones, métodos y kits de la presente descripción encuentran uso en pacientes que presentan proteinuria y/o hipertensión en donde la proteinuria y/o hipertensión permanece incontrolada a pesar de tratamiento previo o continuo con uno o más de otras terapias (por ejemplo, tratamiento con agentes distintos de una indolina (por ejemplo, indapamida) y un agente antialdosterona (por ejemplo, espironolactona y/o eplerenona). En algunos ejemplos de la presente divulgación, las terapias de combinación, composiciones, métodos y kits de la presente invención encuentran uso en subpoblaciones de pacientes (por ejemplo, minorías étnicas y poblaciones mayoría (por ejemplo, afroamericanos, hispanos, asiáticos, nativos americanos, poblaciones de minorías multiétnicas, poblaciones que se distinguen por ascendencia geográfica, poblaciones que se distinguen por cultura, dieta, clima, exposiciones ambientales, etc.)). En algunos ejemplos de la presente divulgación, las subpoblaciones de pacientes para las que encuentran uso las terapias de combinación, composiciones, métodos y kits de la presente invención, se identifican sobre la base de biomarcadores comunes que indican ascendencia geográfica compartida.

La presente divulgación proporciona una composición que comprende una indolina, que se selecciona entre indapamida y un agente antialdosterona, seleccionado entre espironolactona o eplerenona. En algunos ejemplos de la presente divulgación, la indolina y el agente antialdosterona se formulan para la administración simultánea en un único vehículo de administración. En algunos ejemplos de la presente divulgación, el vehículo de administración único se formula para administración oral.

La presente descripción proporciona una composición para uso en un método para tratar o prevenir una afección tal como proteinuria, albuminuria, hiperuricemia, en un sujeto que comprende administrar una terapia de combinación que comprende una indolina y un agente antialdosterona. En algunos ejemplos de la presente divulgación, la indolina y el agente antialdosterona se administran como composiciones separadas. En algunos ejemplos de la presente divulgación, la indolina y el agente antialdosterona se administran como una única composición. En algunos ejemplos de la presente divulgación, la indolina es indapamida. En algunos ejemplos de la presente divulgación, el agente antialdosterona es un agente tal como un bloqueador del receptor de aldosterona o un inhibidor de la síntesis de aldosterona. En algunos ejemplos de la presente divulgación, el bloqueador del receptor de aldosterona es un agente tal como espironolactona o eplerenona. En algunos ejemplos de la presente divulgación, la indolina y el agente antialdosterona se formulan para la administración simultánea en un único agente de administración.

En ciertos ejemplos de la presente divulgación, la presente descripción proporciona un método para tratar a un sujeto con una enfermedad tal como señalización alterada de la insulina, diabetes mellitus, diabetes tipo I, diabetes tipo II, diabetes gestacional, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome de Reaven, CHAOS, diabetes mellitus relacionada con la desnutrición, nefropatía diabética, nefropatía, enfermedad glomerular, enfermedad hepática, enfermedad renal, glomerulonefritis membranosa, insuficiencia cardíaca grave, síndrome nefrótico, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Goodpasture, nefropatía IgA, síndrome de Alport, glomerulonefritis aguda postestreptocócica (PSGN), endocarditis bacteriana, nefropatía inducida por VIH, glomeruloesclerosis, glomeruloesclerosis segmentaria focal (FSGS), nefropatía membranosa (glomerulopatía membranosa), obesidad, enfermedad de cambios mínimos (MCD), insuficiencia cardíaca, hipertensión, insuficiencia hepática, insuficiencia renal aguda, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal proteinúrica, nefropatía diabética, glomerulonefritis, amiloidosis y/o enfermedad renal inducida por fármacos que comprende la administración de una composición que comprende una indolina y un agente antialdosterona. En algunos ejemplos de la presente divulgación, la indolina es indapamida. En algunos ejemplos de la presente divulgación, el agente antialdosterona es un agente tal como un bloqueador del receptor de aldosterona o un inhibidor de la síntesis de aldosterona. En algunos ejemplos de la presente divulgación, el bloqueador del receptor de aldosterona es un agente tal como espironolactona o eplerenona. En algunos ejemplos

de la presente divulgación, la indolina y el agente antialdosterona se formulan para la administración simultánea en un único agente de administración.

En ciertos ejemplos de la presente divulgación, la presente descripción proporciona un método para promover un estado en un sujeto tal como homeostasis del nivel de potasio en suero, homeostasis del nivel de ácido úrico en suero, ritmo cardíaco ventricular normal y/o intervalo QT normal que comprende administrar una composición que comprende una indolina y un agente antialdosterona. En algunos ejemplos de la presente divulgación, la indolina es indapamida y el agente antialdosterona es un agente tal como un bloqueador del receptor de aldosterona o un inhibidor de la síntesis de aldosterona. En algunos ejemplos de la presente divulgación, el método comprende además la administración de un agente que tiene una función tal como prevenir o reducir proteinuria, promover la natriuresis y/o prevenir o reducir hipertensión. En algunos ejemplos de la presente divulgación, el agente es un agente tal como un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un agente antiretina, un antagonista de endotelina, un bloqueador de los canales de calcio, un beta-bloqueante y/o un agente antiinflamatorio.

En ciertos ejemplos de la presente divulgación, la presente descripción proporciona el uso de una terapia de combinación que comprende una indolina y un agente antialdosterona para el tratamiento de una afección como proteinuria, albuminuria, retención de sodio, hipocalcemia, hipercalemia, hiperuricemia, dislipidemia o hiperglucemia en un sujeto.

En ciertos ejemplos de la presente divulgación, la presente descripción proporciona el uso de una terapia de combinación que comprende una indolina y un agente antialdosterona para el tratamiento o prevención de una afección como proteinuria, albuminuria, retención de sodio, hipocalcemia, hipercalemia, hiperuricemia, dislipidemia o hiperglucemia en un sujeto que comprende proporcionar a un sujeto que padece o está en riesgo de padecer una afección tal como proteinuria, albuminuria, retención de sodio, hipocalcemia, hipercalemia, hiperuricemia, dislipidemia o hiperglucemia; proporcionar la terapia de combinación que comprende una indolina y un agente antialdosterona; y medir un beneficio relacionado con una condición como proteinuria, albuminuria, retención de sodio, hipocalcemia, hipercalemia, hiperuricemia, dislipidemia o hiperglucemia.

En ciertos ejemplos de la presente divulgación, la presente descripción proporciona el uso de una terapia de combinación que comprende una indolina y un agente antialdosterona para el tratamiento de un sujeto con una enfermedad como señalización alterada de la insulina, diabetes mellitus, diabetes tipo I, diabetes tipo II, diabetes gestacional, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome de Reaven, CHAOS, diabetes mellitus relacionada con la desnutrición, nefropatía diabética, nefropatía, enfermedad glomerular, enfermedad hepática, enfermedad renal, glomerulonefritis membranosa, insuficiencia cardíaca grave, síndrome nefrótico, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Goodpasture, nefropatía por IgA, síndrome de Alport, glomerulonefritis aguda postestreptocócica (PSGN), endocarditis bacteriana, nefropatía inducida por VIH, glomeruloesclerosis, glomeruloesclerosis segmentaria focal (FSGS), nefropatía membranosa (glomerulopatía membranosa), obesidad, enfermedad de cambios mínimos (MCD), insuficiencia cardíaca, hipertensión, insuficiencia hepática, insuficiencia renal aguda, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal proteinúrica, nefropatía diabética, glomerulonefritis, amiloidosis o enfermedad renal inducida por fármacos, que comprende administrar dicha terapia de combinación que comprende una indolina y un agente antialdosterona.

En ciertos ejemplos de la presente divulgación, la presente descripción proporciona el uso de una terapia de combinación que comprende una indolina y un agente antialdosterona para la promoción de un estado en un sujeto tal como homeostasis del nivel de potasio sérico, homeostasis del nivel de ácido úrico sérico, ritmo cardíaco ventricular normal o intervalo QT normal que comprende administrar dicha composición que comprende una indolina y un agente antialdosterona.

En ciertos ejemplos de la presente divulgación, la presente descripción proporciona una composición que comprende una indolina y un agente antialdosterona.

Los ejemplos adicionales de la presente divulgación resultarán evidentes para las personas experimentadas en la técnica relevante en base a las enseñanzas contenidas aquí.

Descripción del dibujo

La Figura 1 muestra un diagrama de flujo para la metodología de un estudio que compara, por ejemplo, una terapia combinada de indapamida y espironolactona frente a diurético tiazídico para el control aditivo de la albuminuria en la nefropatía diabética.

Definiciones

Para facilitar la comprensión de la presente descripción, a continuación se definen varios términos y frases:

Como se usa aquí, el término "sujeto" se refiere a cualquier animal (por ejemplo, un mamífero), incluidos, pero no limitado a, humanos, primates no humanos, roedores y similares, que va a ser el receptor de un tratamiento particular. Normalmente, los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente aquí en referencia a un sujeto humano.

5

Como se usa aquí, el término "proteinuria" se refiere a una afección en la que está presente un exceso de proteína en la orina de un sujeto. En sujetos humanos, la proteinuria a menudo se diagnostica mediante análisis de orina. Clínicamente, se puede determinar la proteinuria cuando hay presencia de proteína urinaria en cantidades superiores a 0.3 g en una recolección de orina de 24 horas o en concentraciones superiores a 1 g por litro (1+ a 2+ por métodos turbidométricos estándar) en una recolección de orina aleatoria en dos o más ocasiones con al menos 6 horas de diferencia. En ocasiones, se considera que "proteinuria" es sinónimo de "albuminuria", aunque esta última se refiere específicamente a la presencia de proteína de albúmina en la orina, mientras que la proteinuria puede abarcar la presencia de proteínas distintas de la albúmina.

10

15

Como se usa aquí, el término "sujeto sospechoso de tener diabetes" se refiere a un sujeto que presenta uno o más síntomas indicativos de diabetes o una afección relacionada con la diabetes (por ejemplo, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, diabetes gestacional, prediabetes, síndrome metabólico, síndrome X) (por ejemplo, poliuria, polidipsia, nicturia, fatiga, pérdida de peso) o está siendo cribado para detectar diabetes (por ejemplo, durante un examen físico de rutina). Un sujeto sospechoso de tener diabetes o una afección relacionada con la diabetes también puede tener uno o más factores de riesgo. Un sujeto sospechoso de tener diabetes o una afección relacionada con la diabetes generalmente no ha sido sometido a pruebas para detectar diabetes o una afección relacionada con la diabetes. Sin embargo, un "sujeto sospechoso de tener diabetes" incluye un individuo que ha recibido un diagnóstico preliminar (por ejemplo, un nivel de glucosa en plasma aleatorio) pero para quien no se ha realizado una prueba de confirmación o para quienes se desconoce el tipo de diabetes (por ejemplo, nivel de glucosa en plasma en ayunas, hemoglobina HA1C, prueba de tolerancia a la glucosa). A un "sujeto sospechoso de tener diabetes" a veces se le diagnostica diabetes y a veces se descubre que no tiene diabetes.

20

25

Como se usa aquí, el término "sujeto diagnosticado con diabetes" se refiere a un sujeto que ha sido evaluado y se ha encontrado que tiene diabetes o una condición relacionada con la diabetes (por ejemplo, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, diabetes gestacional, prediabetes, síndrome metabólico, síndrome X) (por ejemplo, un nivel de glucosa en plasma aleatorio de ≥ 200 mg/dL o mayor, un nivel de glucosa en plasma en ayunas de ≥ 110 mg/dL que ocurre en dos ocasiones distintas, o 2 horas después de la carga de glucosa (75 g) glucosa plasmática de ≥ 200 mg/dL en dos ocasiones distintas). La diabetes puede diagnosticarse usando cualquier método adecuado, que incluye, pero no limitándose a, mediciones del nivel de glucosa en plasma aleatorio, nivel de glucosa en plasma en ayunas, niveles de hemoglobina A1c (HbA_{1c}), niveles de hemoglobina glicosilada (GHb). Un "diagnóstico preliminar" es aquel que se basa únicamente en los síntomas de presentación (por ejemplo, poliuria, polidipsia, nicturia, fatiga, pérdida de peso).

30

35

Como se usa aquí, el término "diagnóstico inicial" se refiere a un resultado de prueba del diagnóstico inicial de diabetes que revela niveles elevados de glucosa en plasma (por ejemplo, niveles aleatorios de glucosa en plasma).

40

Como se usa aquí, el término "sujeto en riesgo de diabetes" se refiere a un sujeto con uno o más factores de riesgo de desarrollar diabetes o una afección relacionada con la diabetes. Los factores de riesgo incluyen, pero no se limitan a, obesidad (particularmente obesidad central o abdominal), etnia, género, edad, predisposición genética, dieta, estilo de vida (particularmente estilo de vida sedentario) y enfermedades o condiciones que pueden conducir a diabetes secundaria (por ejemplo, tratamiento con glucocorticoides, síndrome de Cushing, acromegalia, feocromocitoma, cirugía, otros trastornos endocrinos).

45

Como se usa aquí, el término "caracterizar la diabetes en un sujeto" se refiere a la identificación de una o más propiedades de la enfermedad de la diabetes o una enfermedad relacionada con la diabetes en un sujeto, incluyendo, pero no limitándose a, niveles de glucosa en plasma (aleatorios, en ayunas, o tras la exposición a glucosa); niveles de HbA_{1c}; niveles de hemoglobina glicosilada (GHb); niveles de microalbúmina o proporción de albúmina a creatinina (ACR); niveles de insulina; niveles de péptido C; anticuerpos contra insulina, células de los islotes o descarboxilasa del ácido glutámico (GAD); niveles de anticuerpo antiGAD65 (por ejemplo, como un indicador de diabetes autoinmune latente de adultos).

50

55

Como se usa aquí, el término "proporcionar un pronóstico" se refiere a proporcionar información sobre el impacto de la presencia de diabetes en la salud futura de un sujeto (por ejemplo, morbilidad o mortalidad esperada, la probabilidad de desarrollar diabetes y el riesgo de complicaciones relacionadas con la diabetes).

60

Como se usa aquí, el término "animales no humanos" se refiere a todos los animales no humanos, incluyendo, pero no limitándose a, vertebrados como roedores, primates no humanos, ovinos, bovinos, rumiantes, lagomorfos, porcinos, caprinos, equinos, caninos, felinos, aves, etc.

65

Como se usa aquí, el término "eucariota" se refiere a organismos distinguibles de "procariotas". Se pretende que el término abarque todos los organismos con células que exhiben las características habituales de los eucariotas,

como la presencia de un núcleo verdadero delimitado por una membrana nuclear, dentro del cual se encuentran los cromosomas, la presencia de organelos enlazados a la membrana y otras características comúnmente observadas en organismos eucariotas. Por lo tanto, el término incluye, pero no se limita a, organismos tales como hongos, protozoos y animales (por ejemplo, humanos).

Como se usa aquí, el término "in vitro" se refiere a un ambiente artificial y a procesos o reacciones que ocurren dentro de un entorno artificial. Los entornos in vitro pueden consistir en, pero no están limitados a, tubos de ensayo y cultivo celular. El término "in vivo" se refiere al entorno natural (por ejemplo, un animal o una célula) y a los procesos o reacciones que ocurren dentro de un entorno natural.

Como se usa aquí, el término "muestra" se usa en su sentido más amplio. En cierto sentido, se pretende que incluya una muestra o cultivo obtenido de cualquier fuente, así como cualquier biológico. Las muestras biológicas se pueden obtener de animales (incluidos los humanos) y abarcan fluidos, sólidos, tejidos y gases. Las muestras biológicas incluyen productos sanguíneos, como plasma, suero y similares. Sin embargo, tales ejemplos no deben interpretarse como limitantes de los tipos de muestras aplicables a la presente invención.

Como se usa aquí, el término "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto (por ejemplo, una combinación de una indolina y un compuesto antialdosterona como se describe aquí) suficiente para lograr resultados beneficiosos o deseados. Se puede administrar una cantidad eficaz en una o más administraciones, aplicaciones o dosificaciones y no se limita ni pretende limitarse a una formulación o vía de administración particular.

Como se usa aquí, el término "coadministración" se refiere a la administración de al menos dos agentes (por ejemplo, una indolina y un antialdosterona como se describe aquí) o terapias a un sujeto. En algunos ejemplos de la presente divulgación, la coadministración de dos o más agentes/terapias es concurrente. En otros ejemplos de la presente divulgación, se administra un primer agente/terapia antes de un segundo agente/terapia. Las personas experimentadas en la técnica entienden que las formulaciones y/o vías de administración de los diversos agentes/terapias usados pueden variar. Una persona experimentada en la técnica puede determinar fácilmente la dosificación apropiada para la coadministración. En algunos ejemplos de la presente divulgación, cuando se coadministran agentes/terapias, los respectivos agentes/terapias se administran en dosificaciones más bajas que las apropiadas para su administración sola. Por lo tanto, la coadministración es especialmente deseable en ejemplos de la presente divulgación donde la coadministración de los agentes/terapias reduce la dosificación requerida de un agente o agentes conocidos potencialmente dañinos (por ejemplo, tóxicos).

Como se usa aquí, el término "composición farmacéutica" se refiere a la combinación de un agente activo con un portador, inerte o activo, haciendo que la composición sea especialmente adecuada para uso diagnóstico o terapéutico in vitro, in vivo o ex vivo.

Como se usa aquí, el término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquiera de los portadores farmacéuticos estándar, como una solución salina regulada con fosfato, agua, emulsiones (por ejemplo, como emulsiones de aceite/agua o agua/aceite), y diversos tipos de agentes humectantes. Las composiciones también pueden incluir estabilizantes y conservantes. Para ejemplos de portadores, estabilizadores y adyuvantes, véase, por ejemplo, Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA (1975).

Como se usa aquí, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, ácido o base) de un compuesto de la presente invención que, tras la administración a un sujeto, es capaz de proporcionar un compuesto de esta invención o un metabolito activo o residuo del mismo. Como saben las personas experimentadas en la técnica, las "sales" de los compuestos de la presente invención pueden derivarse de ácidos y bases inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico, bencenosulfónico y similares. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque no son farmacéuticamente aceptables en sí mismos, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como intermedios para obtener los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), hidróxidos, amoníaco y compuestos de fórmula NW_4^+ , en donde W es alquilo C_{1-4} , y similares.

Ejemplos de sales incluyen, pero no se limitan a: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, flucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, undecanoato y similares. Otros ejemplos de sales incluyen aniones de los compuestos de la presente invención combinados con un catión adecuado como Na^+ , NH_4^+ y NW_4^+ (en donde W es un grupo alquilo C_{1-4}) y similares.

Para uso terapéutico, se contempla que sales de los compuestos de la presente descripción sean farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.

Como se usa aquí, el término "instrucciones para administrar dicho compuesto a un sujeto" y sus equivalentes gramaticales, incluye instrucciones para usar las composiciones contenidas en un kit para el tratamiento de la proteinuria y/o hipertensión (por ejemplo, proporcionar dosificación, vía de administración, árboles de decisión para los médicos tratantes para correlacionar características específicas del paciente con cursos de acción terapéuticos). Las terapias de combinación de indolina y/o antialdosterona de la presente descripción (por ejemplo, como se presenta aquí) se pueden empaquetar en un kit, que puede incluir instrucciones para administrar los compuestos a un sujeto.

Como se usa aquí, el término "obesidad" se refiere al estado de estar por encima del peso ideal, en donde la determinación del peso ideal tiene en cuenta múltiples factores que incluyen, pero no se limitan a, altura, edad, sexo y constitución de un sujeto. En algunos ejemplos de la presente divulgación, "obeso" se define por tener un índice de masa corporal (BMI) de 30 o más.

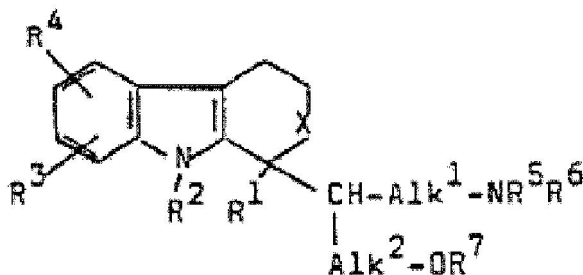
Como se usa aquí, el término "índice de masa corporal" o "BMI" se define como el peso de una persona en kilogramos (kg) dividido por su altura en metros (m) al cuadrado. Si bien el BMI se correlaciona fuertemente con el contenido total de grasa, una persona de experiencia ordinaria en la técnica comprende que algunas personas muy musculosas pueden tener un BMI alto sin riesgos indebidos para la salud.

Como se usa aquí, el término "diabetes" o "afección relacionada con la diabetes" se refiere a una enfermedad, afección o estado metabólico o endocrinológico que afecta el control de la glucemia. La diabetes o las afecciones relacionadas con la diabetes pueden afectar la sensibilidad a la insulina o la producción de insulina. Ejemplos de diabetes o enfermedades o afecciones relacionadas con la diabetes incluyen, pero no se limitan a, alteración de la señalización de la insulina, diabetes mellitus, diabetes tipo I, diabetes tipo II, diabetes gestacional, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome de Reaven, CHAOS y diabetes mellitus relacionada con la desnutrición.

Como se usa aquí, el término "edema" se refiere a una acumulación anormal de fluido debajo de la piel, o en una o más cavidades del cuerpo. Las causas de edema que se generalizan a todo el cuerpo pueden producir edema en múltiples órganos y periféricamente. Por ejemplo, insuficiencia cardíaca grave (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva) puede causar edema pulmonar, derrames pleurales, ascitis y edema periférico, cuyos últimos efectos también pueden derivar de causas menos graves. Los tipos de edema de órganos específicos incluyen edema cerebral, edema pulmonar, derrames pleurales, edema corneal, edema periorbitario, edema cutáneo, mixedema, edema de los pies y linfedema.

Como se usa aquí, el término "insuficiencia cardíaca congestiva" se refiere a un desequilibrio en la función de la bomba en el que el corazón no logra mantener adecuadamente la circulación sanguínea. En la clasificación funcional de la CHF de la New York Heart Association, la Clase I describe a un paciente cuya actividad física normal no está limitada por síntomas. La clase II ocurre cuando la actividad física ordinaria produce fatiga, disnea u otros síntomas. La clase III se caracteriza por una marcada limitación en la actividad física normal. La clase IV se define por los síntomas en reposo o con cualquier actividad física.

Como se usa aquí, el término "indolina" se refiere a compuestos que comprenden una unidad estructural de indolina, particularmente aquellos que tienen función diurética y/o antihipertensiva. Ejemplos de indolinas incluyen, pero no se limitan a, 1-[(tert-butilimino)metil]-2-(3-indolil) indolina HCl y derivados del mismo; derivados de 1-hidroxialcanoamina pirano(3,4-B) indol (véase, por ejemplo, la solicitud PCT No. PCT/US1979/000256; incorporada aquí como referencia en su totalidad); y 3-sulfamoil-4-clorobenzamidas en las series de indolina e iso-indolina (por ejemplo, indapamida [4-cloro-N-(2-metil-2,3-dihidroindol-1-il)-3-sulfamoil-benzamida]). En algunos ejemplos de la presente divulgación, los compuestos de indolina se describen como compuestos de fórmula I



en el que R1 es alquilo inferior; R2 es hidrógeno o alquilo inferior; R3 y R4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior halo, nitro, trifluorometilo o alcoxi inferior; R5 y R6 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo inferior o R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo pirrol-1-ilo, piperidino o morfolino; R7 es hidrógeno o alquilo inferior; Alk1 y Alk2 son cada uno independientemente un alquileo inferior de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono; y X es oxa o tia, y sus sales de adición de ácido terapéuticamente aceptables. Los compuestos anteriores son agentes diuréticos, que también poseen actividad antihipertensiva. Pueden usarse solos o con otros agentes diuréticos. También se describen las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y procesos para preparar los compuestos.

Como se usa aquí, el término "agente antialdosterona" o "antagonista de la aldosterona" se refiere a un agente que antagoniza un efecto o función (por ejemplo, un efecto o función fisiológica, un efecto o función bioquímica, un efecto o función molecular) de aldosterona. Los agentes antialdosterona también incluyen, pero no se limitan a espironolactona, eplerenona, canrenona, anticuerpos antialdosterona, canrenoato de potasio, carbolactonas como activorenona, análogos de progestina como drospirenona, mesperinona y antagonismo del receptor de vasopresina-2 y péptido natriurético de tipo B combinado con Tolvaptán.

La presente descripción se relaciona con métodos, composiciones y kits para el tratamiento de sujetos en riesgo o que padecen proteinuria e hipertensión (por ejemplo, proteinuria y/o hipertensión derivada de enfermedad renal primaria (por ejemplo, glomeruloesclerosis segmentaria focal, enfermedad glomerular) o secundaria a otras afecciones (por ejemplo, diabetes, nefropatía diabética, cirrosis, enfermedad hepática). Específicamente, la descripción se relaciona con métodos que implican una terapia de combinación en donde se administra una indolina (por ejemplo, indapamida) en combinación con un agente antialdosterona (por ejemplo, espironolactona y/o eplerenona).

La proteinuria es causada por muchas enfermedades y afecciones, como se detalla a continuación. La pérdida de proteínas urinarias es una característica distintiva frecuente del desarrollo y progresión de la nefropatía diabética, una fuente importante de morbilidad para pacientes diabéticos. El control óptimo de la presión arterial retrasa la progresión de la nefropatía diabética, pero en la mayoría de los casos, requiere múltiples medicamentos que aportan beneficios aditivos a través de diferentes mecanismos. Las investigaciones realizadas durante el curso del desarrollo de algunos ejemplos de la presente divulgación de la presente descripción identificaron terapias de combinación que proporcionan renoprotección, por ejemplo, mediante prevención o tratamiento de la proteinuria. En algunos ejemplos de la presente divulgación, las terapias de combinación que comprenden un agente indolina (por ejemplo, indapamida) más un agente antialdosterona (por ejemplo, espironolactona, eplerenona) proporcionan una disminución superior de la proteinuria (por ejemplo, albuminuria) en comparación con, por ejemplo, los diuréticos tiazídicos tradicionales. Si bien la presente invención no se limita a ningún mecanismo en particular, y no es necesario comprender el mecanismo para poner en práctica la presente invención, se contempla que tales efectos renoprotectores se produzcan independientemente de los cambios en la presión arterial, ya sea cuando los ejemplos de terapia de combinación de la presente divulgación de la presente invención se administran solos o cuando se añaden a otras terapias (por ejemplo, se añaden a fármacos de primera línea que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona).

Los ejemplos de terapia de combinación, composición y método de la presente divulgación de la presente descripción proporcionan numerosos beneficios inesperados sobre las terapias existentes y sobre la administración de agentes únicos (por ejemplo, un único agente indolina, un único agente antialdosterona). En algunos ejemplos de la presente divulgación, las terapias de combinación de la presente descripción reducen notablemente la proteinuria. En algunos ejemplos de la presente divulgación, las terapias de combinación de la presente descripción proporcionan efectos sinérgicos en la reducción de la proteinuria en comparación con la administración de cualquier agente solo (por ejemplo, un único agente indolina, un único agente antialdosterona). En algunos ejemplos de la presente divulgación, las terapias de combinación de la presente descripción proporcionan una mayor reducción de la proteinuria en comparación con otras combinaciones (por ejemplo, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidor de la ACE) en combinación con un bloqueador del receptor de angiotensina (ARB); un inhibidor de la ACE y un diurético; un ARB y un diurético; un inhibidor de la ACE y un agente antialdosterona (por ejemplo, espironolactona); un ARB y un agente antialdosterona (por ejemplo, espironolactona); un inhibidor de la ACE y un bloqueador de los canales de calcio; un inhibidor de la ACE y un beta-bloqueante; un ARB y un beta-bloqueante). En algunos ejemplos de la presente divulgación, las terapias de combinación de la presente descripción dan como resultado menos efectos secundarios indeseables en comparación con los efectos secundarios que se producen cuando se administra un único agente solo (por ejemplo, un único agente indolina, un único agente antialdosterona), tales efectos secundarios incluyen pero no se limitan a efectos sobre los canales iónicos cardíacos, efectos sobre los niveles séricos de potasio, efectos sobre los niveles séricos de magnesio, efectos sobre los niveles séricos de ácido úrico.

Los efectos nocivos de niveles elevados de aldosterona en el corazón y el sistema circulatorio han dado como resultado el uso de agentes inhibidores de la ACE y agentes ARB en un intento de inhibir el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Sin embargo, la evidencia experimental y las observaciones clínicas han demostrado que la inhibición de la ACE solo reduce los niveles de aldosterona de manera transitoria. Este fenómeno denominado

"escape de aldosterona" se produce a pesar del tratamiento con inhibidores de la ACE y ARB, solos o en combinación, independientemente de las dosis utilizadas. Se desconoce el mecanismo de escape de la aldosterona, pero podría estar relacionado con una inhibición inadecuada de la ACE y la existencia de múltiples vías para la liberación de aldosterona. Un fenómeno similar ocurre durante la inhibición de la producción de angiotensina II por los inhibidores de la ACE y se ha denominado "reactivación de angiotensina". Ambos fenómenos se han asociado con un mal pronóstico del paciente. En particular, se ha reportado que el escape de aldosterona ocurre con más frecuencia que la reactivación de angiotensina. En algunos ejemplos de la presente divulgación, las terapias de combinación de la presente descripción proporcionan inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona sin desencadenar el escape de aldosterona o la reactivación de angiotensina.

Los ejemplos de terapia de combinación, composición y método de la presente divulgación de la presente descripción proporcionan además beneficios para reducir el riesgo de arritmia cardíaca inducida por fármacos (por ejemplo, Torsade de Pointes, como se describe a continuación). Cuando se usa como un agente único, la indapamida causa una mayor incidencia en una forma de taquiarritmia asociada con un intervalo QT largo conocido como Torsade de Pointes (TdP). Si bien la presente descripción no se limita a ningún mecanismo en particular, y no es necesario comprender el mecanismo para practicar la presente descripción, se contempla que los antagonistas de la aldosterona aceleran la repolarización, acortan el intervalo QT y, por lo tanto, reducen el riesgo de TdP por efectos importantes sobre inhibición de las corrientes de entrada de Na^+ y Ca^{+2} . Por lo tanto, durante el curso del desarrollo de algunos ejemplos de la presente divulgación de la presente descripción, se contempló que la combinación de agentes antialdosterona espironolactona y/o eplerenona con indapamida ayudó a mitigar el riesgo de TdP por el uso de indapamida. Además, la hipocalcemia e hipomagnesemia ralentizan la repolarización ventricular, prolongan el intervalo QT y, por lo tanto, predisponen a la TdP. Estas alteraciones electrolíticas inducidas por indapamida se mitigaron aún más mediante la combinación con agentes antialdosterona.

A. Proteinuria

La proteinuria se refiere a la presencia de un exceso de proteínas séricas en la orina. Se cree que hay tres mecanismos principales que causan proteinuria: 1) enfermedad glomerular; 2) proteinuria por desbordamiento debido al aumento de la cantidad de proteínas en suero; y 3) baja reabsorción en el túbulo proximal (fanconi). La proteinuria a menudo se diagnostica mediante una simple prueba con tira reactiva, aunque si la orina está diluida, es posible que la prueba dé un falso negativo incluso con proteinuria en intervalo nefrótico. También pueden producirse falsos negativos si la proteína de la orina está compuesta principalmente de globulinas o proteínas de Bence-Jones porque el reactivo de las tiras reactivas, el azul de bromofenol, es altamente específico para la albúmina. Tradicionalmente, las pruebas de proteína con tira reactiva se cuantifican midiendo la cantidad total de proteína en una prueba de recolección de orina de 24 horas, y las globulinas anormales mediante solicitudes específicas de electroforesis de proteínas. Alternativamente, la concentración de proteína en la orina se puede comparar con el nivel de creatinina en una muestra de orina puntual. Esto se denomina proporción proteína/creatinina (PCR). La proteinuria puede definirse como una proporción de proteína:creatinina $> 45 \text{ mg/mmol}$ (que es equivalente a una proporción albúmina:creatinina de $> 30 \text{ mg/mmol}$) con niveles muy altos de síndrome nefrótico para PCR $> 100 \text{ mg/mmol}$.

La proteinuria puede ser un signo de daño renal (riñón). Dado que las proteínas séricas se reabsorben fácilmente en la orina, la presencia de un exceso de proteínas indica una insuficiencia de absorción o una filtración alterada. Los diabéticos pueden sufrir nefronas dañadas y desarrollar proteinuria. La causa más común de proteinuria en los Estados Unidos es la diabetes, y en cualquier persona con proteinuria y diabetes, la etiología de la proteinuria subyacente debe separarse en dos categorías: proteinuria diabética frente a una categoría distinta a la proteinuria diabética.

Con proteinuria grave, puede desarrollarse hipoproteinememia general, lo que da como resultado una disminución de la presión oncótica. Los síntomas de disminución de la presión oncótica pueden incluir ascitis, edema e hidrotórax.

La proteinuria de origen glomerular es una manifestación de enfermedad vascular generalizada y, por lo tanto, está asociada con resultados cardiovasculares adversos. La evidencia experimental y clínica respalda la asociación entre la gravedad de la proteinuria y la progresión acelerada de la enfermedad renal crónica y la insuficiencia renal resultante. La fuga de proteína a través de la membrana basal del capilar glomerular hacia el espacio urinario es seguida por la captación de proteína por la célula epitelial tubular renal, liberación de citocinas como la proteína 1 quimioatrayente de monocitos y RANTES, inflamación resultante en el tubulointersticio renal, fibrosis progresiva y por lo tanto progresión acelerada de la enfermedad renal. Además, la evidencia reciente sugiere que la anafilatoxina C3a del complemento es un mediador importante de la lesión proteniúrica glomerular y tubulointersticial y puede inducir la transición de las células epiteliales tubulares renales de un fenotipo epitelial a características fenotípicas y funcionales de células mesenquimales.

La proteinuria puede ser una característica de afecciones que incluyen, pero no se limitan a: síndromes nefróticos (es decir, insuficiencia renal intrínseca); preeclampsia; eclampsia; lesiones renales tóxicas; enfermedades vasculares del colágeno (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico); deshidratación; enfermedades glomerulares tales como glomerulonefritis membranosa, glomerulonefritis segmentaria focal y enfermedad de cambios mínimos

(nefrosis lipoidea); ejercicio agotador; estrés; proteinuria ortostática (postural) benigna; glomeruloesclerosis segmentaria focal (FSGS); nefropatía por IgA (es decir, enfermedad de Berger); nefropatía por IgM; glomerulonefritis membranoproliferativa; nefropatía membranosa; sarcoidosis; síndrome de Alport; diabetes mellitus; fármacos (por ejemplo, NSAIDs, nicotina, penicilamina, oro y otros metales pesados, inhibidores de la ACE, antibióticos, opiáceos, especialmente heroína); enfermedad de Fabry; infecciones (por ejemplo, VIH, sífilis, hepatitis, infección postestreptocócica); aminoaciduria; síndrome de Fanconi, nefroesclerosis hipertensiva; nefritis intersticial; enfermedad de células falsiformes; hemoglobinuria; mieloma múltiple; rechazo de órganos; fiebre hemorrágica del Ébola; síndrome uña rötula; fiebre mediterránea familiar; síndrome de HELLP; granulomatosis de Wegener; y enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo 1.

B. Indapamida

La indapamida es un diurético con una estructura única que es distinta de los diuréticos que pertenecen a la clase de tiazidas, diuréticos de asa, inhibidores de la anhidrasa carbónica y diuréticos ahorradores de potasio tales como antagonistas del receptor de triamtereno, amilorida o aldosterona tales como espironolactona y eplerenona. El nombre comercial estadounidense de indapamida es Lozol. La indapamida se comercializa como Natrilix fuera de Estados Unidos. La indapamida pertenece a una clase de antihipertensivos/diuréticos, las indolinas. Su molécula contiene una unidad estructural de sulfamilo clorobenzamida polar y una unidad estructural de metilindolina soluble en lípidos. Se diferencia químicamente de las tiazidas en que no posee el sistema de anillo de tiazida y contiene solo un grupo sulfonamida. El nombre químico de la indapamida es 4-cloro-N-(2-metil-lindolinil)-3-sulfamilo benzamida.

La indapamida se parece a los diuréticos tiazídicos en las acciones renales, en que ambos agentes inhiben la reabsorción de sodio y cloruro en el túbulo distal. En consecuencia, la indapamida presenta propiedades diuréticas similares a las de los diuréticos tiazídicos. Además, al igual que las tiazidas, la administración de indapamida se asocia con hipocalcemia, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia. Sin embargo, la estructura distintiva y única de la indapamida confiere marcadas diferencias en acciones extrarrenales, en comparación con tiazidas, tales efectos incluyen pero no se limitan a: actividad antagonista de los canales de calcio; bloqueo del sistema tisular renina-angiotensina; inhibición del sistema adrenérgico reduciendo así los niveles plasmáticos de catecolamina; y mejora de la reactividad vascular mediante la mejora de la relajación vascular dependiente del endotelio (en contraste con las tiazidas, que deterioran la reactividad vascular por inhibición de la relajación vascular dependiente del endotelio). Por lo tanto, el uso de indapamida confiere varias ventajas sobre los diuréticos tiazídicos, tales ventajas que incluyen pero no se limitan a la acción antihipertensiva que se manifiesta en ausencia de función renal, como en los pacientes anúricos en diálisis; una falta de disminución indeseable en la tasa de filtración glomerular (GFR) y el flujo de plasma renal (en contraste con diuréticos tiazídicos); reducción eficaz de la proteinuria en estados proteinúricos independientemente de la acción antihipertensiva; y ausencia de riesgo aumentado de síndrome metabólico (Ames et al. (1996) Am. J. Cardiol. 77:12B-16B; incorporado aquí como referencia en su totalidad) en contraste con las tiazidas, que pueden aumentar el riesgo de síndrome metabólico; y utilidad incluso cuando la GFR es inferior a 30 ml/min.

C. Agentes antialdosterona

Se han descrito los efectos nocivos de los niveles elevados de aldosterona en el sistema cardiovascular (Hollenberg (2004) Kidney Int. 66:1-9, incorporado aquí como referencia en su totalidad), y se asumió ampliamente que la inhibición del sistema renina-angiotensina aldosterona (RAAS) con agentes ACEI o ARB afectaría suficientemente la liberación de aldosterona, ya que la aldosterona es un objetivo corriente abajo de esta vía. Sin embargo, la inhibición de RAAS solo reduce los niveles de aldosterona de manera transitoria, debido a un fenómeno de "escape de aldosterona" que se produce independientemente de las dosis utilizadas (Sato et al. (2003) Am. J. Hypertens. 16:781-788; incorporado aquí como referencia en su totalidad), que puede afectar hasta al 40 % de todos los pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía (Sato et al. (2003) Hypertension 41:64-68; incorporado aquí como referencia en su totalidad). El mecanismo puede estar relacionado con una inhibición inadecuada de la ACE y la existencia de múltiples vías que conducen a la liberación de aldosterona. Schjoedt et al. demostró en pacientes diabéticos tipo 1 con nefropatía que 100 mg al día de losartán suprimían la aldosterona solo durante los primeros meses en aproximadamente un tercio de los sujetos, seguido por un retorno de la aldosterona plasmática a los valores iniciales (Schjoedt et al. (2004) Diabetologia 47:1936-1939; incorporado aquí como referencia en su totalidad). El escape de aldosterona en estos pacientes se asoció con la duplicación de la tasa de disminución de la GFR en comparación con los dos tercios de los pacientes que no experimentaron un escape de aldosterona durante un período de aproximadamente 9 meses (Schjoedt et al. (2004) Diabetologia 47:1936-1939; incorporado aquí como referencia en su totalidad). Yoneda et al. observaron un "escape" similar con valsartán y candesartán, que afecta a aproximadamente el 22 % de sus sujetos diabéticos (Yoneda et al. (2007) Am. J. Hypertens. 20:1329-1333; incorporado aquí como referencia en su totalidad). Por lo tanto, está claro que el bloqueo del RAAS con estos agentes por sí solos es insuficiente para eliminar los efectos adversos de la aldosterona.

La espironolactona es un antagonista competitivo del canal de sodio sensible a la aldosterona en el túbulo cortical distal (Horisberger et al. (1987) Ren. Physiol. 10:198-220; incorporado aquí como referencia en su totalidad). Debido a sus propiedades natriuréticas, la espironolactona es un agente antihipertensivo eficaz que proporciona efectos aditivos cuando se usa en combinación con otros agentes antihipertensivos, incluidos los agentes ACEI o ARB. La

espironolactona es excepcionalmente eficaz para contrarrestar la hipocalcemia típicamente asociada con otros diuréticos, y puede ser particularmente eficaz para estados de hiperaldosteronismo (Lim et al. (2001) *J. Hypertens.* 19:353-361; incorporado aquí como referencia en su totalidad), o estados edematosos como ascitis donde se justifica una diuresis más suave (Gines et al. (1992) *Drugs* 43:316-332; incorporado aquí como referencia en su totalidad). También se ha demostrado que la espironolactona proporciona un beneficio de supervivencia sustancial en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva avanzada (CHF), como se demostró en el ensayo precedente RALES (Pitt et al. (1999) *New Engl. J. Med.* 341:709-717; incorporado aquí como referencia en su totalidad). Los efectos secundarios, incluida la hipercalemia o los efectos antiandrógenos, pueden ser preocupantes para un subconjunto de pacientes susceptibles, pero en la mayoría de los casos, los beneficios aún superan estos riesgos (Sica (2007) *Curr. Drug Saf.* 2:71-77; incorporado aquí como referencia en su totalidad). Los efectos sobre los niveles séricos de calcio y ácido úrico parecen ser insignificantes (Garca et al. (1991) *J. Clin. Pharmacol.* 31:455-461; incorporado aquí como referencia en su totalidad). Además, dados los efectos nocivos de la aldosterona en la vasculatura y el papel de la inflamación y fibrosis en la patogénesis del daño vascular inducido por la aldosterona que conduce al daño del parénquima renal, la espironolactona también puede poseer propiedades antiinflamatorias y antifibróticas, al igual que mostrado previamente en modelos animales (Han et al. (2006) 70:111-120; incorporado aquí como referencia en su totalidad).

La adición de espironolactona a pacientes con nefropatía diabética con "escape de aldosterona" a pesar de los ACEI mejora la albuminuria independientemente de una disminución adicional de la BP (Sato et al., (2003) *Hypertension* 41:64-68; incorporado aquí como referencia en su totalidad). También se han demostrado beneficios similares en pacientes no diabéticos con macroalbuminuria sustancial (Sato et al. 2005) *Am. J. Hypertens.* 18:44-49; incorporado aquí como referencia en su totalidad) y pacientes diabéticos con proteinuria en intervalo nefrótico ((Schjoedt et al. (2006) *Kidney Int.* 70:536-542; incorporado aquí como referencia en su totalidad). En el estudio de Rachmani et al. al comparar espironolactona con cilazapril o su combinación, el efecto reductor de la espironolactona sobre la albuminuria fue estadísticamente mayor que el del ACEI, y fue aditivo al ACEI cuando se usaron juntos (Rachmani et al. (2004) *Diabet. Med.* 21:471-475; incorporado aquí como referencia en su totalidad). La espironolactona tiene beneficios aditivos para reducir la albuminuria en pacientes diabéticos previamente tratados con ACEI o ARB, aunque el empeoramiento de la hipercalemia y las reducciones de la GFR pueden ser posibles efectos adversos (ven den Meiracker et al. (2006) *J. Hypertens.* 24:2285-2292; Saklayen et al. (2008) *J. Investig. Med.* 56: 714-719; Davidson et al. (2008) *Endocr. Pract.* 14:985-992; Preston et al. (2009) *Hypertens.* 53:754-760; cada uno incorporado aquí como referencia en su totalidad). Además, Furumatsu et al. han demostrado que la espironolactona aún proporciona una reducción aditiva sustancial de la proteinuria (58 % menos después de 1 año) cuando se usa en pacientes no diabéticos que ya reciben terapia dual con un ACEI más un agente ARB, independientemente de cualquier cambio adicional en la BP (Furumatsu et al. (2008) *Hypertens. Res.* 31:59-67; incorporado aquí como referencia en su totalidad). Antes de los estudios realizados durante el curso del desarrollo de algunos ejemplos de la presente divulgación de la presente descripción, se especuló que la espironolactona reduciría sustancialmente la albuminuria y retrasaría la progresión de la nefropatía diabética en una proporción significativa de pacientes que no estaban recibiendo la máxima protección posible de su agente ACEI o ARB. Sin embargo, se desconocía el efecto de la adición de espironolactona al tratamiento existente con ACEI o ARB, especialmente con respecto a los posibles efectos adversos sobre los niveles de potasio y la GFR.

Los agentes antialdosterona adicionales (también conocidos como antagonistas de la aldosterona) incluyen, pero no se limitan a eplerenona, canrenona, anticuerpos antialdosterona, canrenoato de potasio, carbolactonas como espirorenona, análogos de progestina como drospirenona, mesperinona y péptido natriurético de tipo B combinado y antagonismo del receptor de vasopresina-2 con tolvaptán.

D. Arritmias cardíacas, Torsade de pointes y muerte súbita

Torsade de pointes, que literalmente significa torsión de puntos, es una forma distintiva de taquicardia ventricular polimórfica (VT) caracterizada por un cambio gradual en la amplitud y torsión de los complejos QRS alrededor de la línea isoelectrica. Torsade de pointes (torsade) se asocia con un intervalo QT prolongado, que puede ser congénito o adquirido. Por lo general, termina de manera espontánea, pero con frecuencia recurre y puede degenerar en VT sostenida y fibrilación ventricular.

La torsade se define como una VT polimorfa en la que la morfología de los complejos QRS varía de un latido a otro. La rata ventricular puede oscilar entre 150 latidos por minuto (bpm) y 250 bpm. El reporte original describía variación regular de la morfología del vector QRS de positivo a negativo neto y viceversa. Esto se denominó simbólicamente torsade de pointes, o "torsión del punto" sobre el eje isoelectrico, porque les recordaba a los autores originales el movimiento de torsade de pointes en ballet. La mayoría de los casos presentan polimorfismo, pero los cambios de eje pueden no tener regularidad. La definición también requiere que el intervalo QT se incremente notablemente (por lo general a 600 mseg o más). Los casos de VT polimorfa, que no están asociados con un intervalo QT prolongado, se tratan como VT genérica. La torsade suele ocurrir en ráfagas que no se mantienen; por lo tanto, la tira de ritmo suele mostrar la prolongación del intervalo QT inicial del paciente.

La base subyacente de la alteración del ritmo es retraso en la fase III del potencial de acción. El retraso está mediado por el canal de potasio hERG. Este período prolongado de repolarización y la falta de homogeneidad de los

tiempos de repolarización entre las fibras miocárdicas permiten que surja la disritmia. El mecanismo electrofisiológico de inicio puede ser la actividad desencadenada o la reentrada.

Actualmente se reconocen seis variantes genéticas. Los genotipos LQT1 y LQT2 tienen canales de potasio lentos, mientras que LQT3 muestra defectos en los canales de sodio. Pronto, las modalidades de tratamiento pueden tener como base el genotipo del individuo.

La asociación entre torsade y un intervalo QT prolongado se conoce desde hace mucho tiempo, pero los mecanismos implicados en los niveles celular e iónico se han aclarado aproximadamente en la última década. La anomalía subyacente a los síndromes de QT largo adquiridos y congénitos se encuentra en el flujo de corriente iónica durante la repolarización, lo que afecta el intervalo QT. Diversos estudios apoyan el concepto de que la prolongación de la repolarización retrasa la inactivación de los canales iónicos responsables del flujo hacia adentro de las corrientes despolarizantes positivas. Esto conduce a un retraso adicional en la repolarización y provoca la posdespolarización temprana (EAD), el evento desencadenante de la torsade. Se describen las siguientes fases:

Fase 1: durante la subida inicial del potencial de acción en una célula cardíaca normal, se produce una entrada neta rápida de iones positivos (Na^+ y Ca^{++}), que da como resultado la despolarización de la membrana celular. Esto es seguido por una corriente de potasio hacia el exterior transitoria rápida (Ito), mientras que la rata de entrada de iones positivos (Na^+ , Ca^{++}) disminuye. Esto representa la parte inicial de la repolarización o fase 1.

Fase 2 se caracteriza por la meseta, cuya característica distintiva es la repolarización cardíaca. Las corrientes positivas que fluyen hacia adentro y hacia afuera se vuelven casi iguales durante esta etapa.

Fase 3 de la repolarización está mediada por la activación de la corriente de potasio rectificadora retardada (IK) que se mueve hacia afuera mientras que la corriente positiva hacia adentro decae. Si se produce una inactivación lenta de las corrientes de Ca^{++} y Na^+ , esta corriente de "ventana" hacia el interior puede provocar una despolarización única o repetitiva durante las fases 2 y 3 (es decir, EAD). Estas EAD aparecen como ondas U patológicas en un ECG de superficie y, cuando alcanzan un umbral, pueden desencadenar taquiarritmias ventriculares.

Estos cambios en la repolarización no ocurren en todas las células del miocardio. La región endocárdica profunda y la capa media del miocardio (compuesta por células M) del ventrículo son más propensas a la prolongación de la repolarización y la EAD porque tienen una corriente de potasio rectificadora retardada (IKr) menos rápida, mientras que otras regiones pueden tener ciclos cortos o normales. Esta heterogeneidad de la repolarización en las células del miocardio promueve la propagación de la actividad desencadenada, que es iniciada por las EAD mediante un mecanismo reentrante y actualmente se cree que es responsable del mantenimiento de la torsade.

La torsade es una arritmia potencialmente mortal y puede presentarse como muerte cardíaca súbita en pacientes con corazones estructuralmente normales.

Para ambos géneros, el intervalo QT corregido es más largo en personas de ascendencia europea que en personas de ascendencia africana, lo que explica la menor susceptibilidad a la torsade adquirida en personas de ascendencia africana. Las mujeres son más propensas al desarrollo de torsade que los hombres porque tienen intervalos QT más largos. Torsade ocurre en pacientes de un amplio intervalo de edad, desde recién nacidos hasta 86 años. Si ocurre a una edad temprana, la causa generalmente se debe al síndrome de QT largo congénito. En años posteriores, la causa suele deberse al síndrome de QT largo adquirido.

Los pacientes con torsade suelen presentar episodios recurrentes de palpitaciones, mareos y síncope; sin embargo, puede ocurrir muerte cardíaca súbita con el primer episodio. También pueden ocurrir náuseas, sudores fríos, dificultad para respirar y dolor en el pecho, pero son inespecíficos y pueden ser producidos por cualquier forma de taquiarritmia.

De todos los diuréticos, se sabe que la indapamida está asociada con el mayor riesgo de TdP (Sander, Guillory et al. (2002) Am. J. Geriatr. Cardiol. 11:197-202; incorporado aquí como referencia en su totalidad).

Tabla 1. Acción de la indapamida y el agente antialdosterona sobre mecanismos subyacentes a la repolarización ventricular, intervalo QT y Torsade

Electrofisiología del corazón	Efecto sobre	Efecto sobre el intervalo QT	Aldosterona	Antialdosterona	Indapamida
Corriente de sodio hacia adentro	Ralentiza la repolarización	Prolonga el QT	Aumenta la corriente de sodio (Boixel, Gavillet et al. 2006)	Inhibe la corriente de Na^+ & acorta la QT	Sin efecto

(continuación)

Electrofisiología del corazón	Efecto sobre	Efecto sobre el intervalo QT	Aldosterona	Antialdosterona	Indapamida
Corriente de calcio hacia adentro	Ralentiza la repolarización	Prolonga la QT	Aumenta la corriente de calcio	Inhibe la corriente de calcio hacia adentro & acorta la QT	Sin efecto
Corriente de potasio hacia afuera	Promueve la repolarización	Acorta la QT	Sin efecto	Sin efecto	Ralentiza la corriente de K ⁺ hacia afuera & prolonga la QT
Intervalo QT				Acortado	Prolongado
Dispersión QT				Reducida	Aumentada
Torsade				Previene	Predispone

Se ha demostrado que la indapamida produce una prolongación del intervalo QT y torsade de pointes (TdP) en presencia de electrolitos normales (Letsas, Alexanian et al. (2006) Int. J. Cardiol. 112:373-374; incorporado aquí como referencia en su totalidad). La acción principal de la indapamida que conduce a la desaceleración de la repolarización, la prolongación del intervalo QT y, por lo tanto, la predisposición a la TdP es un efecto electrofisiológico directo sobre las corrientes iónicas. En particular, la indapamida bloquea el componente lento de la corriente de K⁺ rectificadora retardada (IKs) (Turgeon, Daleau et al. (1994) Circ. Res. 75:879-886; incorporado aquí como referencia en su totalidad).

E. Estados de enfermedad y afecciones

i. Diabetes

La presente descripción encuentra uso en el tratamiento de sujetos con diabetes o una condición relacionada con la diabetes que implica, por ejemplo, tolerancia a la glucosa alterada, sensibilidad a la insulina alterada, producción de insulina alterada. Tales afecciones y estados patológicos incluyen diabetes mellitus, diabetes tipo I, diabetes tipo II, diabetes gestacional, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome de Reaven, CHAOS y diabetes mellitus relacionada con la desnutrición. Dichos pacientes tienen riesgo y/o experimentan una mayor incidencia y gravedad de disfunción renal y enfermedad renal, como se describe a continuación.

ii. Nefropatía diabética

Algunos ejemplos de la presente divulgación de la presente descripción encuentran uso en pacientes con nefropatía diabética. La nefropatía diabética, también conocida como síndrome de Kimmelstiel-Wilson y glomerulonefritis intercapilar, es una enfermedad renal progresiva causada por angiopatía de los capilares en los glomérulos renales. Se caracteriza por síndrome nefrótico y glomeruloesclerosis difusa. Se debe a una diabetes mellitus de larga duración y es una indicación principal para diálisis en muchos países occidentales.

El síndrome se puede observar en pacientes con diabetes crónica (normalmente menos de 15 años después del inicio), por lo que los pacientes suelen ser de mayor edad (entre 50 y 70 años). La enfermedad es progresiva y puede causar la muerte dos o tres años después de las lesiones iniciales, y es más frecuente en hombres. La nefropatía diabética es la causa más común de insuficiencia renal crónica y enfermedad renal en etapa terminal en los Estados Unidos. Las personas con diabetes tipo 1 y tipo 2 están en riesgo. El riesgo es mayor si los niveles de glucosa en sangre están mal controlados. Además, una vez que se desarrolla la nefropatía, la mayor tasa de progresión se observa en pacientes con un control deficiente de la presión arterial. Los pacientes con niveles altos de colesterol en sangre también tienen un mayor riesgo.

El cambio detectable más temprano en el curso de la nefropatía diabética es un engrosamiento del glomérulo. En esta etapa, el riñón puede comenzar a producir más albúmina sérica (proteína plasmática) de lo normal en la orina (albuminuria), lo que se denomina "microalbuminuria". A medida que avanza la nefropatía diabética, la glomeruloesclerosis nodular destruye un número creciente de glomérulos. La cantidad de albúmina excretada en la orina aumenta y puede detectarse mediante técnicas de análisis de orina ordinarias. En esta etapa, una biopsia de riñón muestra nefropatía diabética.

La insuficiencia renal provocada por glomeruloesclerosis conduce a déficits de filtración de fluidos y otros trastornos de la función renal. Hay un aumento de la presión arterial (hipertensión) y retención de fluidos en el cuerpo más una presión oncótica plasmática reducida que causa edema. Otras complicaciones pueden ser arteriosclerosis de la

5 A lo largo de su curso temprano, la nefropatía diabética no presenta síntomas. Los síntomas se desarrollan en etapas posteriores y pueden ser el resultado de la excreción de grandes cantidades de proteínas en la orina o debido a insuficiencia renal. Los síntomas incluyen, pero no se limitan a, edema, anorexia, náuseas, vómitos, malestar, fatiga, dolor de cabeza, hipo frecuente y picazón generalizada. La primera anomalía de laboratorio es una
10 prueba de microalbuminuria positiva. Con mayor frecuencia, el diagnóstico se sospecha cuando un análisis de orina de rutina muestra proteinuria. El análisis de orina también puede mostrar glucosa en la orina, especialmente si la glucosa en sangre está mal controlada. La creatinina sérica y el BUN pueden aumentar a medida que avanza el daño renal.

15 La biopsia renal confirma el diagnóstico, aunque no siempre es necesaria si el caso es sencillo, con progresión en el tiempo documentada de proteinuria y presencia de retinopatía diabética en el examen de la retina ocular.

Los tratamientos estándar incluyen la administración de agentes inhibidores de la ACE y/o agentes ARB; sin embargo, la terapia combinada, de acuerdo con el estudio ONTARGET (Yusuf et al. (2008) New Engl. J. Med. 358:1547-1559; incorporado aquí como referencia en su totalidad) puede empeorar los resultados renales importantes, incluido el aumento de la creatinina sérica y causa una mayor demanda en la GFR estimada.

La nefropatía diabética continúa progresando gradualmente. Es más probable que las complicaciones de la insuficiencia renal crónica ocurran antes y progresen más rápidamente cuando es causada por la diabetes que cuando ocurre por otras causas. Incluso después del inicio de diálisis o después del trasplante, las personas con diabetes tienden a tener peores resultados que las personas sin diabetes. Las posibles complicaciones incluyen, pero no se limitan a, hipoglucemia, insuficiencia renal crónica de progresión rápida, enfermedad renal en etapa terminal, hipercalemia, hipertensión grave, complicaciones de hemodiálisis, complicaciones del trasplante de riñón, coexistencia de otras complicaciones de la diabetes, peritonitis (si se usa diálisis peritoneal) y aumento de
30 infecciones.

iii. Insuficiencia hepática

Algunos ejemplos de la presente divulgación de la presente descripción encuentran uso en pacientes con
35 insuficiencia hepática. La insuficiencia hepática es la incapacidad del hígado para realizar su función sintética y metabólica normal como parte de la fisiología normal. Dos formas incluyen insuficiencia hepática aguda e insuficiencia hepática crónica. En la insuficiencia hepática aguda, la encefalopatía hepática (confusión, estupor y coma) se produce dentro de las cuatro semanas posteriores a los primeros síntomas de un problema hepático (como ictericia). La insuficiencia hepática crónica generalmente ocurre en el contexto de la cirrosis (esta misma causada por factores que incluyen, pero no se limitan a, ingesta excesiva de alcohol, hepatitis B, hepatitis C o causas autoinmunes, hereditarias y metabólicas (por ejemplo, sobrecarga de hierro o cobre o enfermedad de hígado graso no alcohólico).

iv. Hipertensión

Algunos ejemplos de la presente divulgación de la presente descripción encuentran uso en pacientes con hipertensión, que puede ser causada por muchas enfermedades y afecciones diferentes. La hipertensión es una afección médica crónica en la que se eleva la presión arterial. También se conoce como presión arterial alta o se abrevia como HT, HTN o HPN. La palabra "hipertensión", por sí misma, normalmente se refiere a la hipertensión
50 arterial sistémica. La hipertensión se puede clasificar como esencial (primaria) o secundaria. La hipertensión esencial o primaria indica que no se conoce una causa médica. La hipertensión secundaria indica que la presión arterial alta es el resultado de otra afección, como una enfermedad renal o tumores (por ejemplo, adenoma suprarrenal o feocromocitoma). Una clasificación de la American Heart Association de 2003 recomienda criterios de presión arterial para definir presión arterial normal, prehipertensión, hipertensión (estadios I y II) e hipertensión
55 sistólica aislada, siendo esta última una ocurrencia común entre los ancianos. Estas lecturas se basan en el promedio de lecturas de presión arterial en posición sentada que se midieron correctamente durante dos o más visitas al consultorio. En personas mayores de 50 años, se considera que la hipertensión está presente cuando la presión arterial de una persona es consistentemente al menos 140 mmHg sistólica o 90 mmHg diastólica. Diversos agentes encuentran uso para controlar la hipertensión (hipertensión sistólica y/o diastólica); por ejemplo, la indapamida es eficaz para la hipertensión sistólica.

v. Insuficiencia cardíaca

En ciertos ejemplos de la presente divulgación, los métodos de la presente descripción encuentran uso en el
65 tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), cuya manifestación grave es el edema pulmonar. La CHF es un desequilibrio en la función de la bomba en la que el corazón no logra mantener adecuadamente la circulación

sanguínea. La CHF se puede clasificar como insuficiencia ventricular del lado derecho y del lado izquierdo. La insuficiencia del lado derecho provoca una presión venosa sistémica elevada, mientras que la insuficiencia ventricular izquierda es secundaria a la reducción del flujo hacia adelante a la aorta y la circulación sistémica. Además, la insuficiencia cardíaca se puede subdividir en disfunción sistólica y diastólica. La disfunción sistólica se caracteriza por un ventrículo izquierdo dilatado con contractilidad alterada, mientras que la disfunción diastólica ocurre en un ventrículo izquierdo normal o intacto con capacidad alterada para relajarse y recibir y expulsar sangre. En la clasificación funcional de la CHF de la New York Heart Association, la Clase I describe a un paciente cuya actividad física normal no está limitada por síntomas. La clase II ocurre cuando la actividad física ordinaria produce fatiga, disnea u otros síntomas. La clase III se caracteriza por una marcada limitación en la actividad física normal. La clase IV se define por los síntomas en reposo o con cualquier actividad física. La CHF y/o el edema pulmonar pueden ser causados por enfermedad de las arterias coronarias (por ejemplo, secundaria a la pérdida del músculo ventricular izquierdo), isquemia en curso, distensibilidad ventricular diastólica disminuida, hipertensión, valvulopatía, cardiopatía congénita, otras cardiomiopatías, miocarditis, endocarditis infecciosa, embarazo e hipertiroidismo. La CHF a menudo se desencadena por isquemia cardíaca o disritmias, infección cardíaca o extracardíaca, embolia pulmonar, estrés físico o ambiental, cambios o incumplimiento de la terapia médica, indiscreción dietética o sobrecarga de volumen iatrogénica.

vi. Edema

En ciertos ejemplos de la presente divulgación, los métodos de la presente descripción encuentran uso en el tratamiento del edema, que es una acumulación anormal de fluido debajo de la piel, o en una o más cavidades del cuerpo. Las causas de edema que se generalizan a todo el cuerpo pueden producir edema en múltiples órganos y periféricamente. Por ejemplo, la insuficiencia cardíaca grave (CHF, como se describió supra) puede causar edema pulmonar, derrames pleurales, ascitis y edema periférico, cuyos últimos efectos también pueden derivar de causas menos graves. Los tipos de edema de órganos específicos incluyen edema cerebral, edema pulmonar, derrames pleurales, edema corneal, edema periorbitario, edema cutáneo, mixedema, edema de los pies y linfedema.

vii. Enfermedades renales (nefropatía)

Muchas enfermedades afectan la función renal al atacar los glomérulos, las diminutas unidades dentro del riñón donde se filtra la sangre. Las enfermedades glomerulares incluyen muchas afecciones con una variedad de causas genéticas y ambientales, pero se dividen en dos categorías principales: glomerulonefritis, en donde hay inflamación del tejido de la membrana del riñón que sirve como filtro, separando los desechos y el exceso de fluido de la sangre; y glomeruloesclerosis, en donde hay cicatrización o endurecimiento de los diminutos vasos sanguíneos dentro del riñón. Aunque glomerulonefritis y glomeruloesclerosis tienen diferentes causas, ambas pueden provocar insuficiencia renal.

Los tipos de nefropatías incluyen, pero no se limitan a, nefropatía inducida por fármacos, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Goodpasture, nefropatía por IgA, síndrome de Alport, glomerulonefritis aguda postestreptocócica (PSGN), endocarditis bacteriana, nefropatía inducida por VIH, glomeruloesclerosis, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis segmentaria focal (FSGS), nefropatía membranosa (también llamada glomerulopatía membranosa) y enfermedad de cambios mínimos (MCD).

Las etapas de insuficiencia renal se clasifican como insuficiencia renal aguda, enfermedad renal crónica e insuficiencia renal total (a veces denominada enfermedad renal en etapa terminal o ESRD).

F. Métodos de terapia combinada

La resolución o prevención de afecciones asociadas a la proteinuria (por ejemplo, disfunción renal) es un desafío clínico importante. Las composiciones y métodos de la presente descripción proporcionan medios para mejorar este problema administrando eficazmente una metodología de terapia combinada. Sin embargo, cabe señalar que la terapia de combinación tradicional se puede emplear en combinación con las composiciones de la presente descripción. Por ejemplo, en algunos ejemplos de la presente divulgación de la presente descripción, se pueden utilizar terapias de combinación que comprenden un agente indolina y un agente antialdosterona antes, después o en combinación con terapias tradicionales.

Para tratar a un sujeto usando los métodos y composiciones de la presente descripción en terapia de combinación, se pone en contacto una célula "diana" con las composiciones descritas aquí y al menos otro agente. Estas composiciones se proporcionan en una cantidad combinada eficaz para tener un efecto terapéutico en la célula. Este proceso puede implicar el contacto de las células con múltiples agentes o factor o factores al mismo tiempo. Esto se puede lograr poniendo en contacto la célula con una única composición o formulación farmacológica que incluya ambos agentes, o poniendo en contacto la célula con dos composiciones o formulaciones distintas, al mismo tiempo, en donde una composición incluye, por ejemplo, una estructura de expresión y la otra incluye un agente terapéutico.

Alternativamente, el tratamiento con indolina (por ejemplo, indapamida) puede preceder o seguir al segundo agente (por ejemplo, un agente antialdosterona) en intervalos que varían de minutos a semanas. En los ejemplos de la

presente divulgación donde el agente indolina (por ejemplo, indapamida) y el agente antialdosterona se aplican por separado a la célula, generalmente se aseguraría que no expira un período de tiempo significativo entre el momento de cada administración, de modo que el agente indolina (por ejemplo, indapamida) y el agente antialdosterona aún podrían ejercer un efecto combinado ventajoso sobre la célula. En tales casos, se contempla que las células se pongan en contacto con ambas modalidades dentro de aproximadamente 12-24 horas entre sí y, más preferiblemente, dentro de aproximadamente 6-12 horas entre sí, siendo más preferido un tiempo de retraso de solo aproximadamente 12 horas. En algunas situaciones, puede ser deseable extender significativamente el período de tiempo para el tratamiento, sin embargo, donde transcurran varios días (2 a 7) a varias semanas (1 a 8) entre las administraciones respectivas.

En algunos ejemplos de la presente divulgación, se utilizan más de una administración de la composición terapéutica de la presente descripción o del otro agente. Se pueden emplear diversas combinaciones, donde el agente indolina (por ejemplo, indapamida) es "A" y el agente antialdosterona (por ejemplo, espironolactona) es "B", como se ejemplifica a continuación:

A/B/A, B/A/B, B/B/A, A/A/B, B/A/A, A/B/B, B/B/B/A, B/B/A/B,

A/A/B/B, A/B/A/B, A/B/B/A, B/B/A/A, B/A/B/A, B/A/A/B, B/B/B/A,

A/A/A/B, B/A/A/A, A/B/A/A, A/A/B/A, A/B/B/B, B/A/B/B, B/B/A/B.

Se contemplan otras combinaciones. Nuevamente, para lograr el efecto terapéutico deseado, ambos agentes se administran a una célula en una cantidad combinada eficaz para promover el resultado terapéutico deseado (por ejemplo, disminución de la proteinuria, disminución de la presión arterial).

En algunos ejemplos de la presente divulgación de la descripción, uno o más compuestos de la descripción y un agente activo adicional se administran a un sujeto, más típicamente un humano, en una secuencia y dentro de un intervalo de tiempo tal que el compuesto puede actuar junto con el otro agente para proporcionar un beneficio potenciado en relación con los beneficios obtenidos si se administraran de otra manera. Por ejemplo, los agentes activos adicionales pueden coadministrarse mediante coformulación, administrarse al mismo tiempo o administrarse secuencialmente en cualquier orden en diferentes puntos de tiempo; sin embargo, si no se administran al mismo tiempo, deben administrarse lo suficientemente cerca en el tiempo como para proporcionar el efecto terapéutico o profiláctico deseado. En algunos ejemplos de la presente divulgación, el compuesto y los agentes activos adicionales ejercen sus efectos en momentos que se solapan. Cada agente activo adicional se puede administrar por separado, en cualquier forma apropiada y por cualquier vía adecuada. En otros ejemplos de la presente divulgación, el compuesto se administra antes, al mismo tiempo o después de la administración de los agentes activos adicionales.

En diversos ejemplos, el compuesto y los agentes activos adicionales se administran con menos de aproximadamente 1 hora de diferencia, con aproximadamente 1 hora de diferencia, con aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas de diferencia, con aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas de diferencia, con aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas de diferencia, con aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5 horas de diferencia, con aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas de diferencia, con aproximadamente 6 horas a aproximadamente 7 horas de diferencia, con aproximadamente 7 horas a aproximadamente 8 horas de diferencia, con aproximadamente 8 horas a aproximadamente 9 horas de diferencia, con aproximadamente 9 horas a aproximadamente 10 horas de diferencia, con aproximadamente 10 horas a aproximadamente 11 horas de diferencia, con aproximadamente 11 horas a aproximadamente 12 horas de diferencia, no más de 24 horas de diferencia o no más de 48 horas de diferencia. En otros ejemplos, el compuesto y los agentes activos adicionales se administran al mismo tiempo. En otros ejemplos más, el compuesto y los agentes activos adicionales se administran simultáneamente mediante coformulación.

En otros ejemplos, el compuesto y los agentes activos adicionales se administran con aproximadamente 2 a 4 días de diferencia, con aproximadamente 4 a 6 días de diferencia, con aproximadamente 1 semana de diferencia, con aproximadamente 1 a 2 semanas de diferencia, o más de 2 semanas de diferencia.

En ciertos ejemplos, el agente indolina (por ejemplo, indapamida) y un agente antialdosterona (y opcionalmente agentes activos adicionales) se administran cíclicamente a un sujeto. La terapia cíclica implica la administración de un primer agente durante un período de tiempo, seguido de la administración de un segundo agente y/o un tercer agente durante un período de tiempo y repetir esta administración secuencial. La terapia cíclica puede proporcionar una variedad de beneficios, por ejemplo, reducir el desarrollo de resistencia a una o más de las terapias, evitar o reducir los efectos secundarios de una o más de las terapias y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

En otros ejemplos, uno o más compuestos de algunos ejemplos de la presente divulgación de la presente descripción y, opcionalmente, un agente activo adicional se administran en un ciclo de menos de aproximadamente 3 semanas, aproximadamente una vez cada dos semanas, aproximadamente una vez cada 10 días o aproximadamente una vez a la semana. Un ciclo puede comprender la administración de un primer agente activo y

opcionalmente el segundo agente activo por infusión durante aproximadamente 90 minutos cada ciclo, aproximadamente 1 hora cada ciclo, aproximadamente 45 minutos cada ciclo, aproximadamente 30 minutos cada ciclo o aproximadamente 15 minutos cada ciclo. Cada ciclo puede comprender al menos 1 semana de descanso, al menos 2 semanas de descanso, al menos 3 semanas de descanso. El número de ciclos administrados es de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 ciclos, más típicamente de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 ciclos, y más típicamente de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 ciclos.

Los cursos de tratamiento se pueden administrar simultáneamente a un sujeto, es decir, dosis individuales de los agentes activos adicionales se administran por separado, pero dentro de un intervalo de tiempo tal que el compuesto de la invención pueda trabajar junto con los agentes activos adicionales. Por ejemplo, un componente se puede administrar una vez por semana en combinación con los otros componentes que se pueden administrar una vez cada dos semanas o una vez cada tres semanas. En otras palabras, los regímenes de dosificación se llevan a cabo al mismo tiempo incluso si los agentes terapéuticos no se administran simultáneamente o durante el mismo día.

G. Dosificaciones

La presente descripción no se limita a dosificaciones particulares de un agente indolina (por ejemplo, indapamida) y un agente antialdosterona (por ejemplo, espironolactona). Algunos ejemplos de la presente divulgación de formas de dosificación de terapia de combinación se ilustran en la Tabla 2. En algunos ejemplos de la presente divulgación, las combinaciones de agentes antialdosterona con hasta 1.25 mg de indapamida están indicadas principalmente para el tratamiento de estados patológicos particulares y/o afecciones que incluyen, pero no se limitan a hipertensión sin enfermedad renal o insuficiencia cardíaca significativa; ascitis asociada con insuficiencia hepática; y/o insuficiencia cardíaca leve. En algunos ejemplos de la presente divulgación, se usan combinaciones de agentes antialdosterona con 2.5-5 mg de indapamida para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones que incluyen, pero no se limitan a, edema o hipertensión asociados con enfermedad renal crónica en estadio 3-5, y/o edema o hipertensión asociados con insuficiencia cardíaca moderada o grave.

Tabla 2. Dosificaciones de ejemplo de espironolactona o eplerenona en combinación con dosis de ejemplo de indapamida.

Espironolactona o Eplerenona (mg)	Indapamida (mg)
	0.5
12.5 o	0.625
25 o	1.0
37.5 o	1.25
50 o	1.5
75 o	2.0
100	2.5
	3.0

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan con el fin de demostrar e ilustrar adicionalmente ciertos ejemplos preferidos de la presente divulgación y aspectos de la presente descripción y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la misma.

Ejemplo 1

Acción antiproteinúrica de indapamida en combinación con un agente antialdosterona

Los siguientes casos prácticos se observaron en las clínicas especializadas en Diabetes y Nefrología de Martin Luther King Jr. Clínica ambulatoria multiservicio en el sur de Los Ángeles, CA, Estados Unidos.

Un varón hispano de 67 años presentó nefropatía diabética e hipertensión. El paciente fue tratado con 100 mg de losartán, 75 mg de metoprolol y 10 mg de amlodipina al día. El paciente tenía albuminuria de 1800 mg por 1 gramo de creatinina. El paciente fue tratado con una combinación de 25 mg de espironolactona y 1.25 mg de indapamida con una disminución de la albuminuria a 930 mg de albúmina por 1 gramo de creatinina, una reducción del 48 %.

Un varón hispano de 46 años presentó enfermedad renal crónica con una GFR estimada de 32 ml/min, secundaria a nefropatía diabética e hipertensión, asociada con proteinuria intensa. La albúmina urinaria inicial fue de 8 gramos por

1 gramo de creatinina, mientras que el paciente estaba siendo tratado con 100 mg de losartán al día. El paciente fue tratado adicionalmente con una combinación de 1.25 mg de indapamida y 25 mg de espironolactona que condujo a una disminución del 57.5 % en albuminuria a 3.4 gramos de albúmina por 1 gramo de creatinina durante un período de 8 meses.

5 Un varón hispano de 57 años con cirrosis, edema e hipotensión crónica (presión arterial sistólica 90-100 mm de Hg) había desarrollado enfermedad renal crónica secundaria a nefropatía diabética. El paciente tenía una GFR estimada de 27 ml/min y 1970 mg de albúmina en orina por 1 gramo de creatinina. Después de 9 meses de tratamiento diario con la mitad de un comprimido de 1.25 mg de indapamida en combinación con 25 mg de espironolactona, la
10 albuminuria se redujo a 566 mg de albúmina por 1 gramo de creatinina, una reducción del 71 %. La reducción de la proteinuria se produjo a pesar de que la presión arterial y la GFR permanecieron sin cambios.

15 Un filipino de 61 años se presentó con nefropatía diabética e hipertensión. El paciente fue tratado con 20 mg de benazapril y 240 mg al día de diltiazem de liberación prolongada. El paciente tenía albuminuria de 418 mg por 1 gramo de creatinina. El paciente fue tratado con una combinación de 25 mg de espironolactona y 0.625 mg de indapamida y la albuminuria disminuyó a 82 mg de albúmina por 1 gramo de creatinina, una reducción del 80 %.

20 Un varón hispano de 44 años con enfermedad hepática alcohólica estaba en tratamiento de larga duración con 200 mg de espironolactona al día. El paciente presentó hipertensión y enfermedad renal crónica proteinúrica y hematuria secundaria a glomerulonefritis crónica, probable nefropatía por IgA. El paciente tenía albuminuria de 2606 mg por 1 gramo de creatinina. Para la hipertensión y el edema se inició 2.5 mg de indapamida al día. Después de 1 mes de tratamiento, la albuminuria había disminuido a 1081 mg por 1 gramo de creatinina, una reducción del 58.5 %, a pesar de que el paciente tenía una presión arterial de 160/100 mm de Hg.

25 Una mujer hispana de 64 años con nefropatía diabética tenía albuminuria de 1346 mg por gramo de creatinina mientras tomaba 40 mg de lisinopril, 240 mg de verapamilo ER y 0.625 mg de indapamida. Se añadió 25 mg de espironolactona y en 2 meses, su albuminuria disminuyó a 258 mg por gramo de creatinina, una reducción del 81 %.

30 Los casos anteriores son representativos de la acción antiproteinúrica de una combinación de un agente antialdosterona con indapamida. El efecto saludable se observó a menudo incluso cuando la presión arterial sistémica continuaba elevada. Si bien la presente descripción no se limita a ningún mecanismo en particular, y no es necesario comprender el mecanismo para practicar la presente descripción, se contempla que, en algunos ejemplos de la presente divulgación, las terapias de combinación de la presente descripción ejercen efecto hemodinámico local o glomerular directo en lugar de efectos sistémicos que contribuyen al efecto antiproteinúrico de la terapia de
35 combinación.

Ejemplo 2

La metolazona diurética tipo tiazida en combinación con espironolactona no reduce la proteinuria

40 Dos diuréticos tipo tiazida que son eficaces en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 4-5 son metolazona e indapamida. Durante el desarrollo de algunos ejemplos de la presente divulgación de la presente descripción, se encontró inesperadamente que la indapamida en combinación con espironolactona, pero no metolazona en combinación con espironolactona, era capaz de reducir la proteinuria. El siguiente estudio de caso
45 demuestra el fracaso de la coterapia con metolazona y espironolactona para reducir la proteinuria.

50 Un varón hispano de 62 años presentó enfermedad renal crónica en estadio 4 secundaria a nefropatía diabética. La albúmina urinaria del paciente osciló entre 3.5 y 4.1 g por gramo de creatinina durante los últimos 2 años mientras fue tratado con ACEI y pentoxifilina. Más de 2 meses de tratamiento con una combinación de 25 mg de espironolactona y 2.5 mg de metolazona no logró reducir la albuminuria. La proporción albúmina/creatinina en orina al final del tratamiento fue de 4.3.

Ejemplo 3

55 Mitigación de la hiperuricemia mediante la combinación de indapamida y espironolactona

Caso 1. Un varón nigeriano de 77 años tenía antecedentes de diabetes e hipertensión durante 5 años. El siguiente es el perfil clínico y de laboratorio cronológico.

60 Día 0: potasio sérico de 5.2 mmol/L, creatinina de 2.3 mg/dL, nitrógeno ureico en sangre de 46 mg/dL, hemoglobina glicosilada al 8.2 %, LDL de 143.

65 Día 13: el paciente fue visto en la clínica con antecedentes de nicturia. El paciente fue diagnosticado con enfermedad renal crónica en estadio 4 (GFR estimada de 30 ml por minuto) y se consideró que la causa de la enfermedad renal era la ingesta excesiva de antiinflamatorios no esteroideos en el pasado que condujo a enfermedad tubulointersticial crónica y cicatrización renal. La presencia de microalbuminuria [proporción de albúmina

a creatinina en orina = 91 µg/mg (normal < 30 µg/mg)] planteó la posibilidad de una nefropatía diabética subyacente. El paciente estaba en tratamiento con nifedipina de acción prolongada: 60 mg por la mañana, 30 mg al acostarse y 25 mg de hidroclorotiazida por la mañana para la hipertensión. El paciente tenía pulso de 95 por minuto, presión arterial de 142/82 mm de Hg, peso corporal de 74.4 kg y edema de los pies. Se suspendió la nifedipina y la hidroclorotiazida. El paciente comenzó con 2.5 mg de indapamida cada mañana, 50 mg de losartán al día y 2 mg de terazosina al acostarse.

Día 25: los estudios de laboratorio revelaron potasio sérico de 4.1 mmol/L, creatinina de 2.6 mg/dL, nitrógeno ureico de 36 mg/dL, ácido úrico de 7.5 mg/dL.

Día 34: disminución del edema de los pies, pulso de 58 por minuto, presión arterial de 150/90 mm de Hg, peso corporal de 74.2 kg. Se añadió 12.5 mg de espironolactona cada mañana.

Día 62: nitrógeno ureico en sangre de 46 mg/dl, creatinina sérica de 2.6 mg/dl, potasio de 4.8 mmol/l, ácido úrico de 6 mg/dl. La proporción de microalbúmina a creatinina en orina fue de 35 µg/mg, una reducción del 61 % respecto al valor inicial de hace 6 semanas.

Día 69: peso corporal 73 kg. Pulso 72 por minuto, presión arterial de 147/86 mm de Hg. El paciente mejoró clínicamente y el edema había disminuido aún más.

Caso 2. Un varón afroamericano de 43 años con diabetes mellitus tipo II, nefropatía diabética, albuminuria, hipercolesterolemia, hipertensión, fue visto en una clínica de atención primaria con hipertensión no controlada (147/84 mm de Hg) y edema (Día 0). El paciente estaba en tratamiento con 10 mg de felodipina al día y 100 mg de atenolol al día.

2 meses: el paciente comenzó con 10 mg de benazapril y 50 mg de losartán al día. nitrógeno ureico en sangre de 19 mg/dL, creatinina sérica de 19 mg/dL, ácido úrico de 8.7 mg/dL, proporción de albúmina a creatinina en orina de 1220 mg/gramo.

3 meses: la BP era 131/72.

3.5 meses: el paciente fue visto por un nefrólogo. La presión arterial fue de 125/81 mm de Hg. Se suspendió el benazapril.

4 meses: potasio de 4.0, glucosa de 118, TG de 340, LDL de 133.

5 meses: la presión arterial era de 168/108 mm Hg. Se suspendió el atenolol. El paciente inició tratamiento con 300 mg al día de diltiazem de acción prolongada, se aumentó el losartán a 100 mg al día y se añadió 1.25 mg de indapamida al día.

6 meses: la presión arterial era de 145/93 mm Hg, se inició 25 mg de espironolactona.

7.5 meses: EKG: QTc 441 ms, bloqueo fascicular anterior izquierdo; potasio de 4.4.

9.5 meses: la presión arterial era de 138/79 mm Hg. No se observó edema. potasio de 4.3, ácido úrico de 8.2 mg/dl, nitrógeno ureico en sangre de 19, creatinina de 1.5, proporción de albúmina a creatinina en orina de 326 mg/gramo, una disminución del 73 %. En particular, a pesar de la adición de indapamida, generalmente asociada con un incremento significativo en el ácido úrico, hubo una disminución de 0.5 mg/dl desde el valor inicial.

Caso 3. Un varón hispano de 60 años que presentaba nefropatía diabética, hipertensión y GFR estimada de 27 ml/min tenía hiperuricemia asintomática con un nivel inicial de ácido úrico sérico de 10.3 mg/dL. El paciente estaba siendo tratado con 100 mg al día de losartán por hipertensión y proteinuria. El paciente comenzó con 1.25 mg de indapamida y 25 mg de espironolactona por día para un control óptimo de la presión arterial. Después de 3 meses, el ácido úrico sérico osciló entre 6.4-7.2 mg/dL, una disminución del 30 % al 38 %.

Caso 4. Mujer hispana de 56 años con nefropatía diabética, hipertensión y bloqueo bifascicular que presentó los siguientes valores séricos iniciales: ácido úrico de 7.5 mg/dL, creatinina de 1.4 mg/dL, SUN de 36 mg/dL, proporción de albúmina a creatinina en orina de 1015 mg/g. El paciente estaba en tratamiento con 100 mg de losartán y 5 mg al día de amlodipina para hipertensión y proteinuria. El paciente comenzó con 1.25 mg por día de indapamida para la hipertensión en el momento 0. Después de 9 meses de tratamiento, la creatinina sérica y el nitrógeno ureico permanecieron sin cambios y el ácido úrico sérico fue de 7.0 mg/dL. Dos semanas después, el paciente comenzó con 25 mg por día de espironolactona y la dosis de amlodipina se incrementó a 10 mg por día para un control óptimo de la presión arterial. Después de 2 semanas de dicho tratamiento, la creatinina sérica y nitrógeno ureico se mantuvieron prácticamente sin cambios, pero el ácido úrico sérico fue de 6.1 mg/dL, una disminución de aproximadamente 13 %. Con la combinación de indapamida y espironolactona, la proporción de albúmina a creatinina en orina se redujo a 140 mg/g, una disminución del 86 %.

Ejemplo 4

Estudio clínico de terapia combinada de indapamida más espironolactona frente a diurético tiazídico para el control aditivo de la albuminuria en la nefropatía diabética

Se describe un estudio piloto, prospectivo, abierto y aleatorizado de 6 meses para comparar la eficacia de la combinación indapamida-espironolactona frente a hidroclorotiazida (HCTZ), cuando se agrega a terapia con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACEI) o bloqueador del receptor de angiotensina (ARB), para reducir la proteinuria mientras se direcciona a un objetivo de presión arterial uniforme (BP), a través de un amplio espectro de sujetos diabéticos con micro o macroalbuminuria confirmada. Los sujetos serán reclutados de las clínicas especializadas en Diabetes y Nefrología en Martin Luther King Jr. Clínica Ambulatoria de Servicios Múltiples en el Sur de Los Ángeles, CA, Estados Unidos. MLK-MACC sirve a una gran comunidad de personas de bajos ingresos y de bajo nivel educativo en barrios desfavorecidos del sur de Los Ángeles, que consta de aproximadamente un 70 % de hispanos y un 25 % de afroamericanos. Serán inscritos sujetos adultos masculinos o femeninos con diabetes tipo 1 o tipo 2 y evidencia confirmada de micro o macroalbuminuria (30 mg por g de creatinina en orina o más en al menos dos determinaciones consecutivas), que ya están siendo tratados con un inhibidor de la ACE o un agente ARB.

Criterios de inclusión/exclusión seleccionados:

Inclusión:

- Abierto desde 18 a 70 años
- Diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 diagnosticada
- Microalbuminuria confirmada (≥ 30 mg por gramo de creatinina urinaria) o macroalbuminuria (≥ 300 mg por gramo de creatinina urinaria) en al menos dos determinaciones seriadas realizadas con un mínimo de 1 semana y un máximo de 6 meses de diferencia.
- Terapia previa con una dosis estable (es decir, sin cambios de dosis durante al menos 1 mes) de un agente ACEI o de un ARB
- BP sistólica inicial ≥ 130 mm Hg o BP diastólica ≥ 80 mm Hg
- GFR estimada de al menos 30 ml/min
- Nivel de HbA_{1c} < 10.0 %

Exclusión:

- Sujetos con contraindicaciones o intolerancias conocidas a la terapia tanto con agentes ACEI como con agentes ARB;
- Sujetos con contraindicaciones o intolerancia al tratamiento con tiazidas, indapamida o espironolactona.
- BP promedio ≥ 160 mm Hg sistólica o ≥ 100 mm Hg diastólica
- Sujetos con síntomas de hipotensión postural con su dosis actual de ACEI o ARB
- Antecedentes conocidos o sospecha clínica de disfunción renal atribuible a causas distintas de la nefropatía diabética o hipertensiva (por ejemplo, glomerulonefritis, uropatía obstructiva, etc.)
- Nivel de potasio sérico < 3.0 mEq/L o > 6.0 mEq/L; nivel de sodio > 150 mEq/L, nivel de calcio > 11.5 mg/dL, antecedentes de gota activa, ataques frecuentes de gota o nivel de ácido úrico > 10 mg/dL
- Sujetos que actualmente toman indapamida, tiazida o diuréticos ahorradores de potasio que no pueden eliminarse de manera segura y eficaz para proporcionar una evaluación inicial confiable de ACR

Resultados:

Resultado primario: cambio desde el valor inicial en la proporción albúmina-creatinina (ACR), expresado como la proporción de mg de proteína urinaria por gramo de creatinina urinaria, obtenido de una muestra de orina matutina

Resultados secundarios: cambio con respecto al valor inicial en:

- Presión arterial sistólica y diastólica
- 5 • Creatinina sérica y GFR estimada (eGFR) según la ecuación MDRD y los niveles séricos de cistatina C.
- Niveles séricos de Na^+ , K^+ , Ca^{++} , ácido úrico
- Proteína reactiva a C altamente sensible (hsCRP), interleucina-6 (IL-6), LDL oxidada (oxLDL)
- 10 • Eventos adversos clínicos

Otras variables: índice de masa corporal (BMI); HbA_{1c} ; colesterol LDL; cumplimiento de la medicación (según lo determinado por el recuento de píldoras)

Procedimientos del estudio:

Evaluación inicial: el cribado incluirá un historial médico, signos vitales y antropometría, hemograma completo, panel químico completo (incluidos electrolitos, BUN, creatinina sérica, GFR estimada según la ecuación MDRD y cistatina C sérica, transaminasas hepáticas, calcio, ácido úrico), HbA_{1c} , perfil de lípidos en ayunas, análisis de orina de rutina y una determinación de la proporción de albúmina-creatinina en orina (ACR) con base en una muestra de orina puntual. Los sujetos que se determine que son elegibles con base en este cribado deben tener un ACR repetido dentro de 1 semana (o previamente se les realizó una determinación de ACR dentro de los últimos 6 meses) para confirmación.

Fase de preinclusión: para minimizar la influencia potencial que la hiperglucemia o hiperlipidemia severa puede tener en la ACR, todos los sujetos calificados pasarán por una fase de preinclusión de hasta 3 meses de duración, cuyo objetivo es mejorar el control glucémico y de lípidos de acuerdo con las pautas recomendadas. De manera similar, se ha implicado que la hiperlipidemia contribuye a la disfunción renal, como consecuencia de un proceso aterosclerótico e inflamatorio que daña los glomérulos y el túbulo-intersticio. Por lo tanto, el período de preinclusión tendrá como objetivo: 1) control de glucosa a al menos $< 8.0\%$, utilizando modificaciones en la dieta y el estilo de vida más agentes orales y/o insulina; y 2) control del colesterol LDL a $< 100\text{ mg/dL}$ mediante modificaciones en la dieta y el estilo de vida más agentes inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) y/o ezetimiba. Además, el período de preinclusión también será una oportunidad para enfatizar el cumplimiento de las terapias concurrentes del sujeto, incluida su terapia con ACEI o ARB. Se permitirán hasta 3 meses para lograr estos objetivos, y la frecuencia de seguimiento necesaria para titular la terapia para alcanzar estos objetivos quedará a criterio del investigador. Los sujetos que ya cumplen estos objetivos de manera confiable pueden proceder a la visita inicial y la aleatorización. Los sujetos que no logren estos dos objetivos de manera confiable después de 3 meses serán retirados, pero pueden ser recibidos en una fecha posterior si pueden cumplir ambos objetivos en ese momento.

Aleatorización: los sujetos calificados que pasen el período de preinclusión serán aleatorizados para recibir la combinación de indapamida y espironolactona o HCTZ, añadida a su terapia anterior.

Medicamentos del estudio, titulación de dosis y terapia de rescate: debido a que todos los medicamentos del estudio en este ensayo abierto están aprobados por la FDA para el manejo de la hipertensión, el sujeto recibirá recetas individuales (sin resurtidos), suficiente durante 3 meses al inicio del estudio y a intervalos de 2 meses. Todas las píldoras no utilizadas deben presentarse a los coordinadores del estudio y contabilizarse en cada una de las visitas de 2, 4 y 6 meses para determinar el cumplimiento, y se proporcionará un suministro adecuado para 3 meses adicionales en cada una de estas visitas para garantizar que el sujeto tiene un suministro adecuado. En estas visitas también se revisará el cumplimiento del sujeto con sus agentes ACEI o ARB preestudio y todas las demás terapias concurrentes. La dosis de todos los demás agentes antihipertensivos debe permanecer constante durante toda la duración del estudio, a menos que sea necesaria una reducción de la dosis para evitar síntomas de hipotensión postural. Se aplicará a todos los sujetos un algoritmo de titulación de dosis escalonada para los medicamentos de estudio asignados. El tratamiento se iniciará con dosis de Nivel 1 tras la aleatorización. Si la BP permanece $\geq 130/80\text{ mm Hg}$ en la visita del Mes 1, los sujetos se incrementarán a las dosis del Nivel 2. Para los sujetos aleatorizados al grupo de indapamida-espironolactona, el Nivel 1 consistirá en 1.25 mg de indapamida una vez al día junto con 25 mg de espironolactona una vez al día, y el Nivel 2 consistirá en 2.5 mg de indapamida una vez al día junto con 25 mg de espironolactona una vez al día. Para los sujetos aleatorizados al grupo de tiazidas, el Nivel 1 consistirá en 12.5 mg una vez al día de HCTZ y el Nivel 2 consistirá en 25 mg una vez al día de HCTZ. Si la BP permanece $\geq 130/80\text{ mm Hg}$ en la visita del Mes 2 después del tratamiento con la dosis de Nivel 2, a los sujetos se les prescribirá adicionalmente clonidina, comenzando con 0.1 mg bid, titulando hasta 0.3 mg bid, según la tolerancia; y/o guanfacina, comenzando con 1 mg qhs, titulando hasta 3 mg qhs, según se tolere; hasta que la BP se controle a $< 130/80\text{ mm Hg}$. Las titulaciones de dosis de clonidina y/o guanfacina pueden ocurrir con más frecuencia que las visitas programadas, si es necesario. En cada visita se reforzará el cumplimiento de todos los demás agentes antihipertensivos concurrentes. Si no se puede alcanzar una BP $< 130/80\text{ mm Hg}$ con las dosis de Nivel 2 más las dosis máximas toleradas de clonidina y/o guanfacina (y el cumplimiento de la medicación es adecuado), el sujeto

será retirado del estudio. Una vez que se alcanza de manera confiable una BP de < 130/80 mm Hg, las dosis de todos los medicamentos antihipertensivos se mantendrán constantes a partir de ese momento durante el resto del estudio, a menos que se presenten síntomas de hipotensión postural (ver más adelante). Posteriormente, si la BP vuelve a elevarse a $\geq$ 130/80 mm Hg en cualquier momento por motivos distintos al mal cumplimiento de la medicación, se aplicará un asesoramiento intensivo con respecto a la restricción de sodio en la dieta y control del peso mediante medidas no farmacológicas. Si la BP promedio aumenta a > 140/90 mm Hg por razones que no son fácilmente remediables (por ejemplo, cumplimiento deficiente de la medicación) o que no pueden identificarse, el sujeto será retirado del estudio.

Si en cualquier momento durante el estudio, los sujetos experimentan síntomas de hipotensión postural (especialmente si están corroborados por una BP sistólica < 100 mm Hg) por razones que no son fácilmente remediables (por ejemplo, errores en la administración de medicamentos), las reducciones de dosis de medicamentos antihipertensivos cumplirán la siguiente secuencia: 1) reducir gradualmente las dosis de cualquier agente o agentes de acción central (es decir, clonidina y/o guanfacina) o cualquier agente bloqueador de los canales de calcio concurrente, hasta que se eliminen los síntomas de hipotensión postural; 2) si los síntomas persisten a pesar de la discontinuación de esos agentes, para sujetos sin antecedentes de edema periférico o CHF, se disminuye la dosificación del medicamento del estudio en un nivel a la vez; o para sujetos con antecedentes de edema periférico o CHF, reducir la dosis del agente ACEI o ARB del sujeto a la mitad, hasta que se eliminen los síntomas de hipotensión postural; 3) si los síntomas persisten a pesar de la interrupción completa de la medicación del estudio del sujeto o del agente ACEI/ARB, el sujeto debe ser retirado del estudio.

Tabla 3. Resumen de los procedimientos del estudio

	Cribar	Preinclusión ^a	Inicial ^b	Mes			
				1	2	4	6
Historial médico	x						
Signos vitales (incluida BP), peso, altura	x	x	x	x	x	x	x
Aleatorización			x				
Panel de química, análisis de orina, eGFR, cistatina C	x	x	x	x	x	x	x
HbA _{1c} , perfil lipídico	x	x	x	x	x	x	x
ACR, marcadores inflamatorios	x		x	x	x	x	x
Asesoramiento dietético, revisión de eventos adversos		x	x	x	x	x	x
Prueba de embarazo en orina ^c	x		x	x	x	x	x
Dispensar los medicamentos del estudio			x	x	x		
Revisar los medicamentos del estudio y el recuento de píldoras				x	x	x	x
^a La frecuencia de las visitas y las pruebas de laboratorio durante el período de preinclusión se puede programar a discreción del investigador, según la gravedad de las elevaciones de glucosa y lípidos; el período de preinclusión no debe exceder los 3 meses en total. ^b Para los sujetos que no requieren el período de preinclusión, los parámetros obtenidos en el cribado pueden sustituir a las mediciones iniciales. ^c Solo para mujeres en edad fértil.							

Análisis de datos

Los datos se analizarán de acuerdo con un paradigma de intención de tratar (ITT) y un paradigma por protocolo (PP) que consta únicamente de sujetos completados. Para los análisis ITT, los datos de los sujetos aleatorizados que no completan el estudio en su totalidad se imputarán utilizando una metodología de último valor transferido hacia adelante (LVCF) con base en sus últimos valores conocidos postaleatorización. Las variables no normales se transformarán usando un método apropiado o se analizarán usando pruebas no paramétricas equivalentes.

Los análisis de los parámetros de resultado clave del estudio (ACR, BP sistólica y diastólica, creatinina, eGFR usando ambos métodos, electrolitos y eventos adversos clínicos) se analizarán cada uno mediante análisis de covarianza de medidas repetidas (ANCOVA) para determinar las diferencias entre los grupos a lo largo del tiempo (grupo x interacción tiempo, corregido para el valor inicial), tanto como análisis no ajustados como después del ajuste para las variables de edad, género, etnia autorreportada (hispano frente a afroamericano frente a otro), cambios en el BMI, cambios en la HbA_{1c}, cambios en el colesterol LDL y, lo que es más importante, los cambios en

la BP sistólica y diastólica. El sesgo debido a variaciones en la respuesta de la BP se reducirá por el hecho de que el protocolo direcciona a todos los sujetos al mismo objetivo de BP (es decir, < 130/80 mm Hg), pero los resultados aún se ajustarán para que la BP tenga en cuenta cualquier influencia dentro del intervalo normotenso.

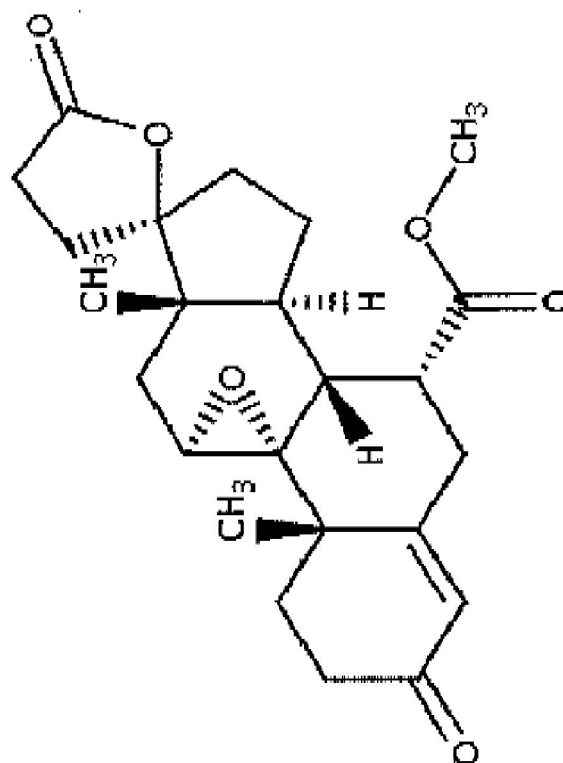
- 5 Además, los sujetos se estratificarán en subgrupos en base a: a) género; b) etnia (afroamericanos frente a hispanos); c) microalbuminuria frente a macroalbuminuria (por encima frente a por debajo de 300 mg/gramo de creatinina); d) eGFR (por encima frente a por debajo de 60 ml/min); y e) BP inicial (por encima frente a por debajo de 130/80 mm Hg); y luego analizados por separado para determinar si cualquiera de las diferencias entre los grupos en los resultados clave del estudio son más o menos pronunciadas en estos subgrupos específicos. Todos los
- 10 ajustes multivariados se realizarán utilizando un modelo de regresión lineal apropiado. La significancia estadística será $p < 0.05$.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de indapamida para la preparación de un medicamento para la coadministración con un agente antialdosterona para el tratamiento de una condición en un sujeto, en donde el agente antialdosterona es espironolactona o epleronona y dicha condición es proteinuria, albuminuria o hiperuricemia.
- 10 2. Uso de un agente antialdosterona para la preparación de un medicamento para la coadministración con indapamida para el tratamiento de una condición en un sujeto, en donde el agente antialdosterona es espironolactona o epleronona y dicha condición es proteinuria, albuminuria o hiperuricemia.
- 15 3. Una composición que comprende indapamida y un agente antialdosterona, en donde el agente antialdosterona es espironolactona o epleronona.
4. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde la indapamida y dicho agente antialdosterona se formulan para la administración simultánea en un único vehículo de administración.
5. El uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho vehículo de administración única está formulado para administración oral.
- 20 6. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la indapamida y dicho agente antialdosterona son proporcionados por más de un vehículo de administración.
- 25 7. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 o 6, en donde el medicamento comprende además un agente que tiene una función seleccionada del grupo que consiste en prevenir o reducir la proteinuria, promover la natriuresis y prevenir o reducir la hipertensión.
- 30 8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicho agente se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un agente antirrenina, un antagonista de endotelina, un bloqueador de los canales de calcio, un beta-bloqueante, un donante de óxido nítrico, un bloqueador ganglionar, una alfa-metil dopa, un alfa-bloqueante y un agente antiinflamatorio.

APÉNDICE B

Eplerenona



Espironolactona

