

Disminución del volumen plasmático y del sodio total intercambiable durante el tratamiento prolongado con enalapril en la hipertensión arterial esencial

R. A. SANCHEZ*

E. J. MARCO

H. B. GILBERT

Bioq. M. BRITO

L. MOLEDO

Sección Hipertensión Arterial,
Instituto de Cardiología,
Fundación H. Pombo de Rodríguez,
Academia Nacional de Medicina,
Buenos Aires.

* Para optar a Miembro Titular de la
Sociedad Argentina de Cardiología.

Recibido para su publicación: 11/1983

Aceptado: 4/1984

Con el objeto de evaluar la acción antihipertensiva del enalapril y la repercusión del tratamiento prolongado sobre el volumen plasmático (VP) y el sodio total intercambiable (Na i 22), se estudiaron 11 pacientes hipertensos esenciales leves y moderados en fase evolutiva I y II (OMS), con edades comprendidas entre 35 y 61 años (\bar{X} 51), de los cuales 7 eran varones y 4 mujeres. Previa suspensión de toda medicación antihipertensiva y del suministro de placebo y una dieta de 150 mEq de ClNa y 50 mEq de K durante 15 días, se realizaron controles de presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), de frecuencia cardíaca (FC), mediciones de VP, de Na i 22 y determinaciones de actividad renínica plasmática (ARP) y de aldosterona plasmática (A). Estos estudios se repitieron luego de 16 semanas de tratamiento con enalapril. Dosis promedio de 35 mg. Se observó: descenso significativo de la PAS ($164,5 \pm 0,9$ mmHg y $140,4 \pm 5,2$ mmHg, $p < 0,001$), de la PAD ($111,8 \pm 1$ mmHg y $90,4 \pm 2,9$ mmHg, $p < 0,001$), de VP ($39,9 \pm 1,4$ ml/kg y $36,8 \pm 1,6$ ml/kg, $p < 0,01$) y del Na i 22 ($37,7 \pm 2$ mEq/kg y $33,2 \pm 1,6$ mEq/kg, $p < 0,001$); entre los valores con placebo y con tratamiento respectivamente expresados como media y error estándar. También se observó un aumento de la ARP ($1,58 \pm 0,3$ ng/ml/h a $8,45 \pm 2,2$ ng/ml/h, $p < 0,02$). Conclusiones: 1) El enalapril descendió significativamente la presión arterial. 2) La caída del VP y del Na i 22 no estaría relacionada con la A durante el tratamiento prolongado con enalapril.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona es un mecanismo complejo que interviene en el control de la presión arterial (PA) y del balance salino. La utilización de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina I en angiotensina II ha permitido un mejor conocimiento de la función del referido sistema.¹⁻⁴ El captopril, primer inhibidor de la enzima convertidora por vía oral, ha sido utilizado extensamente en el tratamiento de la hipertensión arterial (HA) y de la insuficiencia cardíaca (IC).⁵⁻⁷ El enalapril (MK421) es un nuevo inhibidor de la enzima convertidora cuya molécula no posee el grupo sulfidrilo presumiblemente responsable de efectos tóxicos variados.⁸

El objeto del presente trabajo es analizar el efecto antihipertensivo del enalapril [N-1(S)-carbethoxy-3 (phenyl propyl)-1 alanyl-L proline maleate salt] en pacientes con hipertensión esencial (HE) leve y moderada, valorándose además los efectos de la droga sobre

Dirección postal:

Instituto de Cardiología
Fundación H. Pombo de Rodríguez
Academia Nacional de Medicina
Sección Hipertensión Arterial
Coronel Díaz 2423
(1425) Buenos Aires
Argentina

el volumen plasmático (VP) y el sodio total intercambiable (Na_2^+) en el largo plazo.

MATERIAL Y METODO

Se seleccionaron 11 pacientes, 7 varones y 4 mujeres, con edades comprendidas entre 35 y 61 años que presentaban hipertensión esencial (HE) en fase evolutiva I y II (OMS), mediante los estudios habituales de rutina.

En aquellos pacientes sometidos a algún tratamiento antihipertensivo previo se suspendió toda medicación un mes antes de la iniciación del estudio.

Se procedió luego al registro de la PA, consignándose como tal los valores promedio de tres determinaciones sucesivas con intervalo de un minuto en posición supina. Durante dos semanas se suministraron dos comprimidos de placebo diarios y una dieta con 150 mEq/día de Na y 50 mEq/día de K. Durante el período placebo se controló la PA una vez por semana.

Concluido ese período se determinó la activi-

dad renínica plasmática (ARP) en sangre periférica expresada en ng/ml/h de angiotensina I generada en 90 minutos de incubación a pH 5,8 por radioinmunoensayo,⁹ la aldosterona sérica (A) expresado en pg/ml por radioinmunoensayo con ALDOCTK-125, CEA-SORIN,¹⁰ el VP expresado en ml/kg mediante la utilización de albúmina marcada con ¹³¹I (RISAH ¹³¹I)¹¹ y el Na_2^+ con Na^{22} según el método clásico.¹² Se inició a continuación el período de tratamiento con enalapril, manteniendo durante el mismo la dieta del período placebo. Se comenzó con 10 mg de droga (dos tomas de 5 mg). En los enfermos que normalizaron la PA se mantuvo la dosis inicial y en aquellos resistentes se incrementó la dosis cada 15 días hasta llegar a un máximo de 40 mg/día en dos tomas de 20 mg. Al finalizar la semana 16 de iniciado el tratamiento con enalapril se repitieron las determinaciones de ARP, A, VP y Na. Los datos obtenidos fueron analizados estadísticamente mediante el test de Student para muestras apareadas, expresándose los valo-

Tabla 1
Valores individuales

| Nombre | Edad | Sexo | PLACEBO | | | | | | | ENALAPRIL | | | | | | |
|-----------|------|------|---------|-------|------|------|---------|------|------------------|-----------|------|------|-------|---------|------|------------------|
| | | | PAS | PAD | FC | ARP | Aldost. | VP | Na ₂₂ | PAS | PAD | FC | ARP | Aldost. | VP | Na ₂₂ |
| MG | 47 | F | 160 | 115 | 89 | 1,15 | 159 | 49,8 | 25,7 | 130 | 90 | 76 | 1,8 | 120 | 45,6 | 23,6 |
| TD | 61 | F | 170 | 115 | 72 | 2,49 | 149 | 37,1 | 29,8 | 180 | 100 | 76 | 12 | 130 | 35,4 | 23,7 |
| EC | 56 | M | 170 | 110 | 68 | 1,33 | 82,5 | 35,2 | 35,7 | 140 | 85 | 66 | 1,48 | 103,1 | 31,3 | 32,4 |
| MS | 35 | F | 165 | 110 | 82 | 3,7 | 157 | 36,7 | 31,2 | 120 | 85 | 88 | 8,29 | 215,3 | 34,3 | 28,6 |
| LD | 51 | M | 140 | 105 | 72 | 1,3 | 81 | 37,7 | 38,8 | 140 | 95 | 70 | 8,32 | 142,8 | 25,8 | 35,1 |
| JA | 58 | M | 170 | 110 | 60 | 0,81 | 73 | 42,1 | 37,7 | 150 | 90 | 68 | 1,41 | 117,3 | 40 | 36 |
| SG | 56 | M | 180 | 115 | 80 | 1,04 | 97 | 37,9 | 38,4 | 140 | 90 | 80 | 23,24 | 191,5 | 33,9 | 35 |
| MG | 57 | M | 170 | 115 | 80 | 0,66 | 125 | 39,6 | 42,4 | 160 | 115 | 78 | 4,62 | 69,4 | 38,5 | 33 |
| JB | 42 | M | 165 | 110 | 76 | 1,35 | 55 | 36,1 | 43,1 | 125 | 85 | 66 | 19,5 | 81,5 | 35,2 | 37 |
| AC | 49 | F | 160 | 115 | 68 | 3 | 160 | 46,8 | 46 | 130 | 80 | 80 | 9,29 | 178,6 | 45,1 | 44 |
| JP | 50 | M | 160 | 110 | 76 | 0,66 | 115 | 40,3 | 45,9 | 130 | 90 | 96 | 3 | 82,3 | 40 | 37,7 |
| \bar{X} | | | 164,6 | 111,8 | 74,8 | 1,58 | 113,9 | 39,9 | 37,7 | 140,4 | 90,4 | 76,7 | 8,45 | 130 | 36,8 | 33,3 |
| ES | | | 0,99 | 1,02 | 2,42 | 0,31 | 11,68 | 1,4 | 2,02 | 5,27 | 2,91 | 2,83 | 2,23 | 14,48 | 1,63 | 1,68 |

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; FC: frecuencia cardíaca; ARP: actividad renínica plasmática; Aldost.: aldosterona sérica; VP: volumen plasmático; Na₂₂: sodio total intercambiable, correspondientes a período placebo y luego de 16 semanas con enalapril.

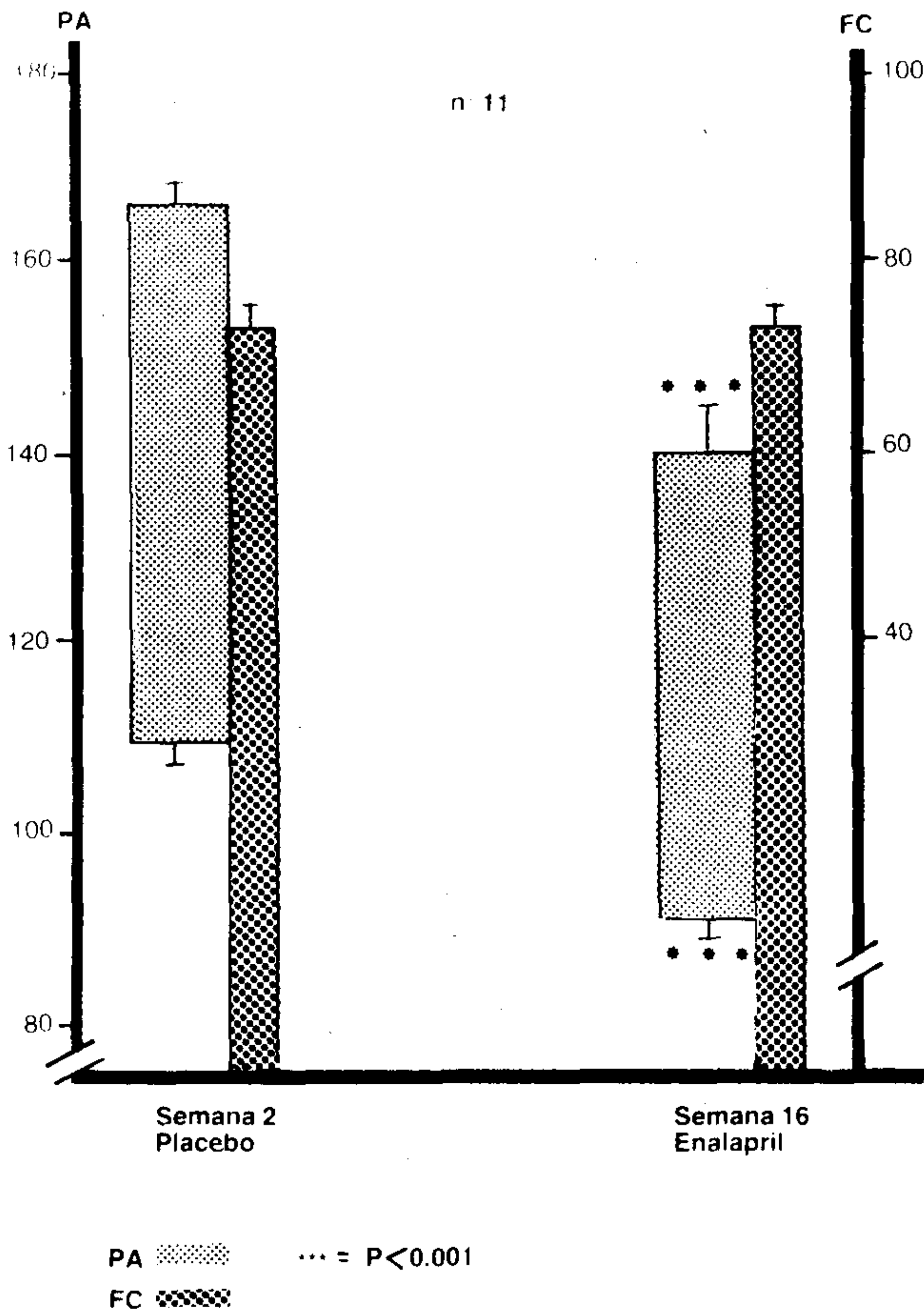


Fig. 1. Valores promedios ± ES de PA (presión arterial) y FC (frecuencia cardíaca) correspondientes a semana 2 (placebo) y luego de 16 semanas de tratamiento con enalapril.

res como media (\bar{X}) y error estándar (ES).

RESULTADOS

Al finalizar la segunda semana de placebo la presión arterial sistólica (PAS) fue de 164,6 ± 0,9 mmHg, la presión arterial diastólica (PAD) 111,8 ± 1 mmHg y la frecuencia cardíaca (FC) 74,8 ± 3 latidos por minuto (lpm) (Tabla 1, Fig. 1). Luego de 16 semanas de tratamiento con enalapril se observó un descenso significativo de la PAS (140,4 ± 5 mmHg, p < 0,001) y de la PAD (90,4 ± 3 mmHg, p < 0,001), mientras que en la FC no se observaron modificaciones (76,7 ± 2,8 lpm) (Tabla 1, Fig. 1). La ARP aumentó significativamente durante el tratamiento con enalapril de 1,58 ± 0,3 ng/ml/h con placebo

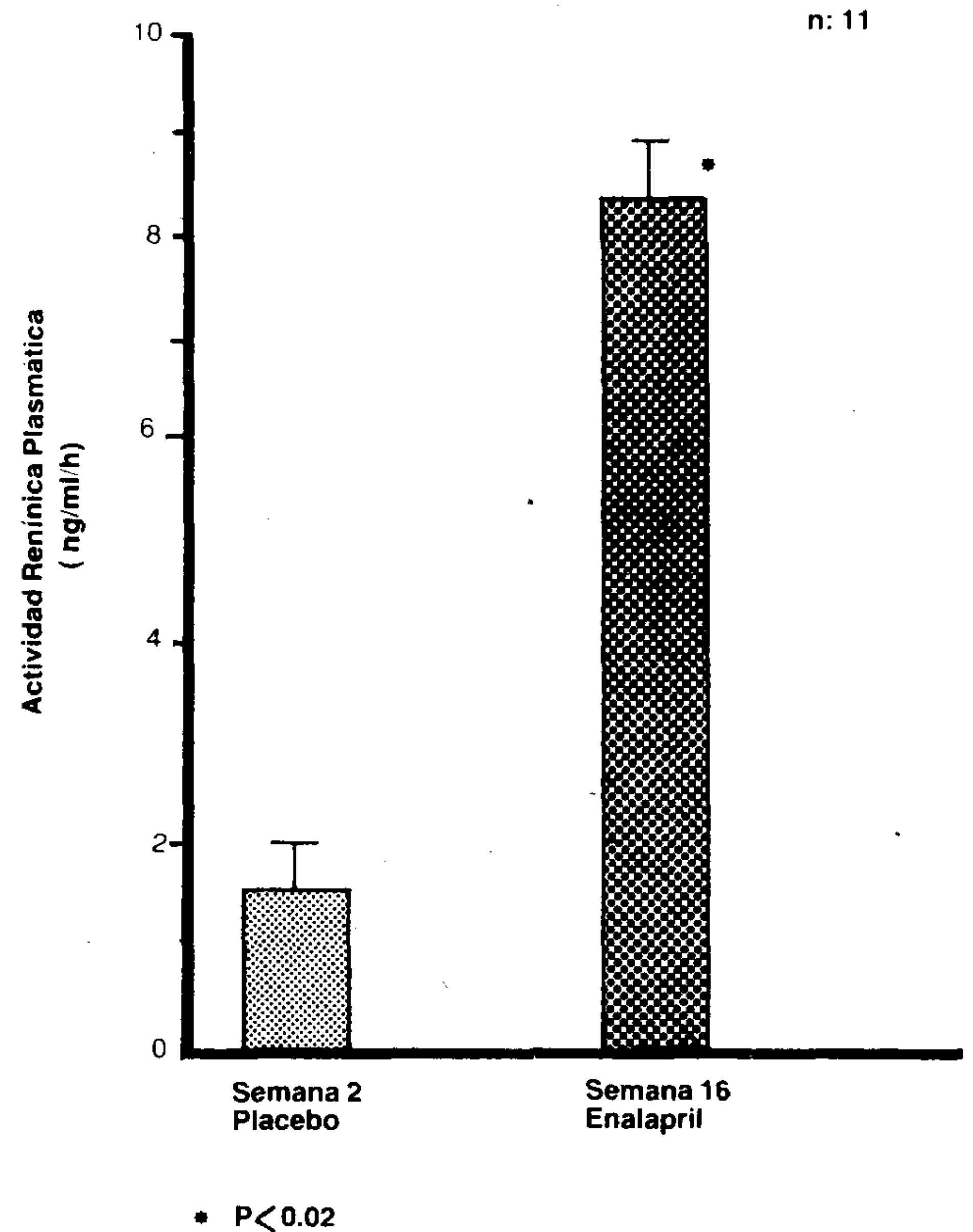


Fig. 2. Valores promedio ± ES de ARP (actividad renínica plasmática) en la semana 2 (placebo) y luego de 16 semanas de tratamiento con enalapril.

a 8,45 ± 2,2 ng/ml/h (p < 0,02) bajo tratamiento (Tabla 1, Fig. 2).

No se observó diferencia significativa entre los valores de A determinados con placebo (113,9 ± 11,6 pg/ml) y los determinados al cabo del tratamiento con enalapril (130 ± 14,4 pg/ml) (Tabla 1, Fig. 3). Se observó un significativo descenso al cabo de 16 semanas de tratamiento con enalapril tanto del VP (36,8 ± 6 ml/kg) como del Na⁺ (33,2 ± 5 mEq/kg) con respecto a los del período placebo: 39,9 ± 4 ml/kg y 37,7 ± 2 mEq/kg respectivamente (p < 0,01; p < 0,001) para el VP y el Na (Tabla 1, Fig. 4).

DISCUSION

En el grupo de hipertensos esenciales tratados con enalapril como única medicación y sometidos a una dieta normosalina se comprobó un descenso significativo de la PAS y PAD que no

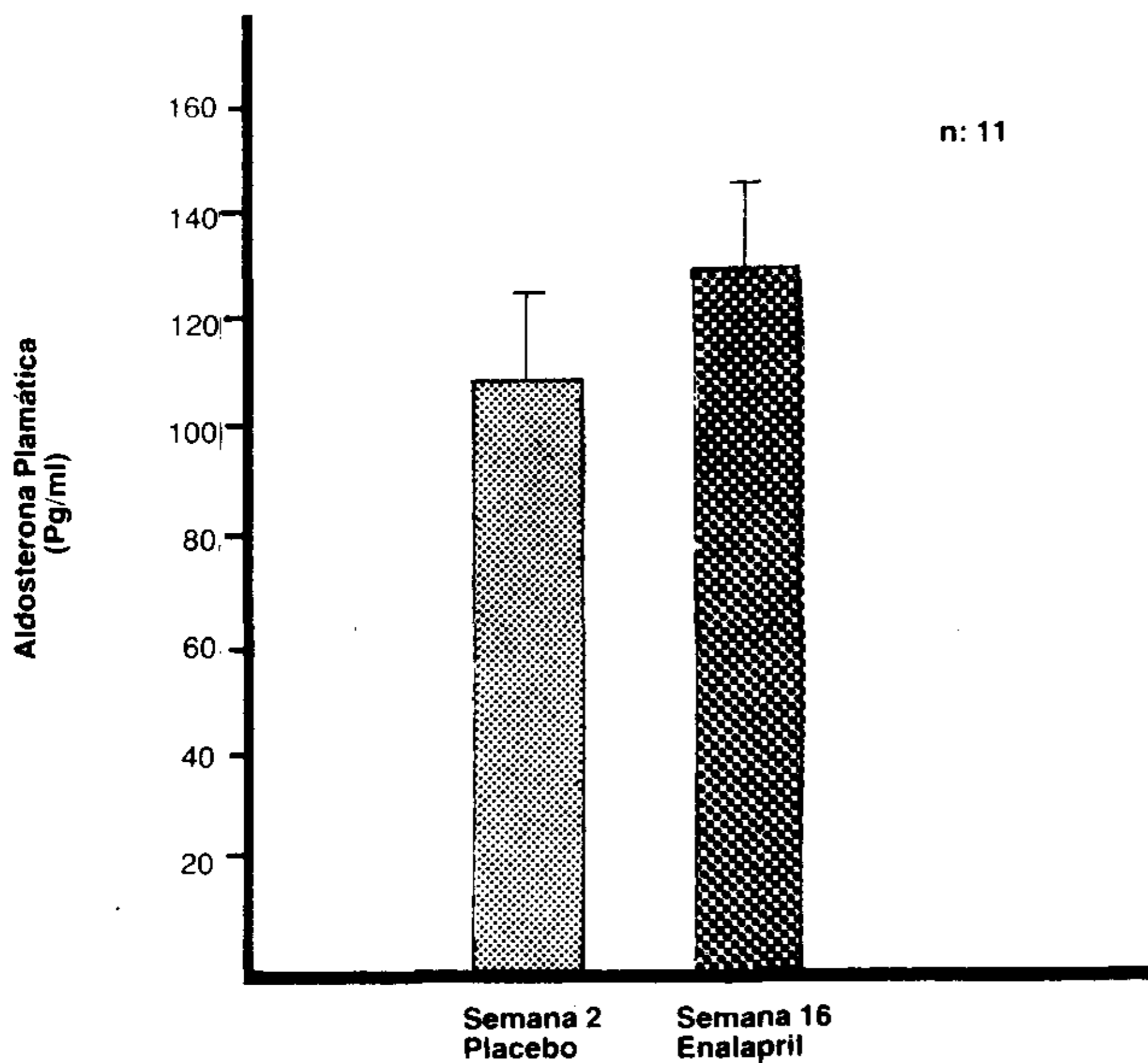


Fig. 3. Valores promedio \pm ES de aldosterona plasmática antes y después del tratamiento con enalapril.

se acompañó de cambios en la FC.

El suministro de enalapril determinó un aumento significativo de la ARP como expresión del bloqueo de la enzima convertidora de similares características al observado con captopril.¹³

Mc Gregor y colaboradores⁸ comprobaron que el máximo efecto bloqueante de una dosis de enalapril en normotensos se produce a las dos horas, contrariamente a lo ocurrido con el captopril, que ejerce su máximo efecto a los 30 minutos.¹⁴

El descenso significativo del VP y del Na i observado a las 16 semanas de tratamiento con enalapril podría vincularse a un eventual efecto natriurético de la droga, hecho que intentaremos corroborar en un estudio posterior. Corresponde señalar, no obstante, que en investigaciones previas realizadas con captopril se demostró un incremento de la excreción salina en hipertensos a pesar de la disminución de la presión arterial.^{15, 16}

Al respecto se ha postulado que el efecto natriurético del captopril estaría vinculado a una caída de la reabsorción del Na consecutiva a la disminución de la aldosterona.^{5, 17-20} En el

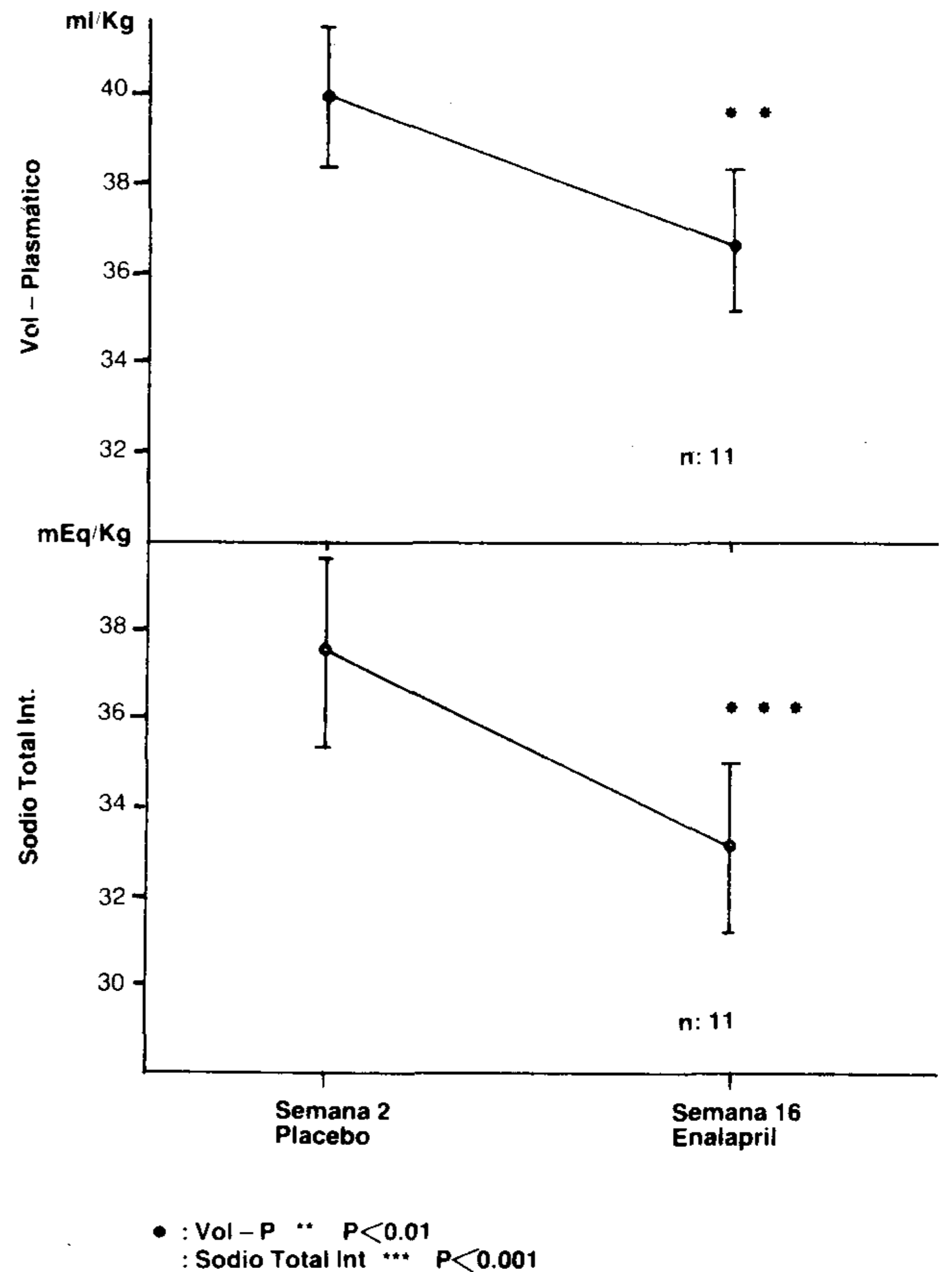


Fig. 4. Valores promedio \pm ES de VP (volumen plasmático) y sodio total int. (sodio total intercambiable) correspondientes a semana 2 (placebo) y luego de 16 semanas de tratamiento con enalapril.

presente estudio no se comprobaron cambios significativos en la concentración de la aldosterona sérica al cabo de 16 semanas de tratamiento con enalapril. Esta observación coincide con la de Morganti y colaboradores²¹ y Staessen y colaboradores,²² entre otros,^{23, 24} quienes comprobaron el retorno de la aldosterona sérica inicialmente descendida a los valores previos al tratamiento durante el suministro prolongado de captopril.

Los cambios observados en el VP y en el Na i en la población estudiada no estarían pues vinculados al mecanismo de la aldosterona. Debe recordarse al respecto que, si bien todos los factores que intervienen en la biosíntesis y secreción de la aldosterona no están debidamente

aclarados, por lo menos dos, aparte de la angiotensina II, participarían en la regulación de la hormona: la ACTH²⁵⁻²⁷ y la concentración del K en el plasma.²⁸⁻³¹ La participación de alguno o algunos de esos mecanismos podría justificar la recuperación de los niveles de aldosterona a pesar del bloqueo prolongado de la enzima convertidora.

Por otra parte, el bloqueo de la enzima convertidora podría inducir a aumento de la excreción salina en la hipertensión esencial como consecuencia de cambios hemodinámicos intrarrenales. Minran y colaboradores³² comprobaron en la hipertensión esencial disminución de las resistencias intrarrenales, aumento del flujo sanguíneo renal (FSR) con conservación del filtrado glomerular (FG) y descenso de la fracción de filtración (FF), lo que está señalando la participación de la angiotensina II endógena como un determinante del tono eferencial. El bloqueo posibilitaría la disminución del tono y la caída de la FF, lo que condicionaría la disminución de la reabsorción salina por caída de la presión oncótica (PO) peritubular.

La falta de degradación de las quininas consecutiva al bloqueo de la enzima convertidora podría justificar también algún efecto natriurético de los inhibidores de la enzima convertidora, posibilidad que requiere aún confirmación.³³⁻³⁵

Quedan pues abiertas a la discusión, entre otras, las hipótesis que analizan el efecto natriurético de los inhibidores de la enzima convertidora.

En el presente estudio preliminar se descartaría la participación de la aldosterona en la regulación del sodio por el riñón durante el tratamiento prolongado de hipertensos esenciales con enalapril.

DECREASED PLASMA VOLUME AND EXCHANGEABLE TOTAL SODIUM DURING LONG-TERM THERAPY WITH ENALAPRIL IN ESSENTIAL HYPERTENSION

The aim of this study was to assess the antihypertensive action of enalapril and the effects of long-term treatment on plasma volume (PV) and exchangeable total sodium levels (Na i 22).

Eleven patients (7 men and 4 women). Their ages ranged from 35 to 61 (\bar{X} 51). After the discontinuation of all antihypertensive medication and the administration of placebo and a diet of ClNa 150 mEq and potassium 50 mEq for 15 days, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), heart rate (HR), PV, Na i 22, plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone (A) were determined. These parameters were assessed again 16 weeks after the enalapril therapy. The mean plus standard error found in SBP (140.4 ± 5.2 mmHg), DBP (90.4 ± 2.9 mmHg), PV (36.8 ± 1.6 ml/kg) and Na i 22 (33.2 ± 1.6 mEq/kg) levels in the treatment group decreased significantly when compared with the values in the placebo group (164.5 ± 0.9 mmHg, $p < 0.001$; 111.8 ± 1 mmHg, $p < 0.001$; 39.9 ± 1.4 ml/kg, $p < 0.01$; 37.7 ± 2 mEq/kg, $p < 0.001$, respectively). PRA increased from 1.58 ± 0.3 ng/ml/h to 8.45 ± 2.2 ng/ml/h ($p < 0.02$), whereas no changes were detected in HR and A levels. Conclusions: 1) Enalapril significantly reduced arterial blood pressure. 2) The reductions in PV and Na i 22 might not be associated with A during long-term treatment with enalapril.

BIBLIOGRAFIA

1. Ng KKF, Vaux JR: Conversion of angiotensin I to angiotensin II. *Nature* 216: 762, 1967.
2. Gavras H, Brunner HR, Laragh JH, Vubooich RA: An angiotensin converting enzyme inhibitor to identify and treat vasoconstrictor and volume factors in hypertensive patients. *N Engl J Med* 291: 817, 1978.
3. Bravo EL, Tarazi RC: Converting enzyme inhibition with an orally active compound in hypertensive man. *Hypertension* 1: 36, 1979.
4. Ferguson RK, Brunner HR, Turini GA, Gavras H, McKinstry DN: A specific orally active inhibitor of angiotensin converting enzyme in man. *Lancet* 1: 775, 1977.
5. Atkinson AB, Robertson JS: Captopril in the treatment of clinical hypertension and cardiac failure. *Lancet* 2: 836, 1979.
6. Ferguson RK, Vlasses PH, Koplin JR, Shirinian A, Burke JF, Alexander JC: Captopril in severe treatment resistant hypertension. *Am Heart J* 99: 579, 1980.
7. Gavras H, Facson DP, Berboben J, Brunner HR, Ryan TJ: Angiotensin converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. *Circulation* 58: 770, 1978.
8. Mac Gregor GA, Markandu ND, Bayliss J, Roulston JE, Squires M, Morton JJ: Non sulphhydryl-containing angiotensin converting enzyme inhibitor (MK 421): evidence for role of renin system in normotensive subjects. *Br Med J* 23: 401, 1981.

9. Sánchez RA, Cavarra O, Brea SA, Marcó EJ, Ravera M, Morelli OH, Moledo LI: Actividad renínica plasmática en la hipertensión esencial. *Medicina (Bs As)* 39: 171, 1979.
10. Williams G, Underwood RH: Mineral corticoids: aldosterone, deoxycorticosterone and 18-hydroxycorticosterone. In Jaffe BM, Behrman HR (eds): *Methods of hormone radioimmunoassay*, p 743. Academic Press, New York, 1979.
11. Marcó EJ, Sánchez RA, Moledo LI, Brea SA, Bourgés MM, Gilbert BH: La volemia en la hipertensión arterial asociada a insuficiencia renal crónica. *Medicina (Bs As)* 43: 137, 1983.
12. Sánchez RA, Marcó EJ, Brea SA, Bourgés MM, Gilbert BH, Moledo LI: Sodio total intercambiable en la hipertensión esencial e hipertensión con insuficiencia renal crónica. *Medicina (Bs. As)* 41: 153, 1981.
13. Case DB, Atlas SA, Laragh JH, Sealey JE, Sullivan PA, Mc Kinstry DN: Clinical experience with blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system by an oral converting-enzyme inhibitor (SQ 14, 225, captopril) in hypertensive patients. *Prog in Cardio Dis XXI*: 195, 1978.
14. Millar JA, Johnston CI: Sequential changes in circulating levels of angiotensin I and II, renin, and bradykinin after captopril. *Med J Aust Specl (Suppl 2)*: XV, 1979.
15. Atkinson AB, Brown JJ, Davies DL, Fraser R, Leckie B, Lever AF, Morton JJ, Robertson JIS: Captopril, angiotensin and sodium in blood pressure regulation. *Lancet* 1: 1140, 1979.
16. Atlas SA, Case DB, Sealey JE, Laragh JH, Mc Kinstry DN: Interruption of the renin-angiotensin system in hypertensive patients by captopril induces sustained reduction in aldosterone secretion, potassium retention and natriuresis. *Hypertension* 1: 274, 1979.
17. Brunner HR, Gavras H, Waeber B, Korshow GR, Turini GA, Vulovich RA, Gavras I, Mc Kinstry DN: Oral angiotensin converting inhibitor in long term treatment of hypertensive patients. *Ann Intern Med* 90: 19, 1979.
18. Swartz SL, Williams GH, Hollemberg NF, Crantz FR, Moore TJ, Levine L, Sadahra AA, Dluhy RG: Endocrine profile in the long term phase of converting enzyme inhibition. *Clin Pharmacol Ther* 28: 499, 1980.
19. Waeber B, Brunner HR, Brunner DB, Curtet A, Turini GA, Gavras H: Discrepancy between antihypertensive effect and angiotensin converting enzyme inhibition by captopril. *Hypertension* 2: 236, 1980.
20. Gavras H, Gavras I, Textor S, Volices L, Brunner HR, Rulieska EJ: Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on blood pressure, plasma renin activity and plasma aldosterone in essential hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 46: 220, 1978.
21. Morganti A, Pickering TG, López-Ovejero JA, Laragh JH: Endocrine and cardiovascular influences of converting enzyme inhibition with SQ14225 in hypertensive patients in the supine position and during head-up tilt before and after sodium depletion. *J Clin Endocrinol Metab* 50: 748, 1980.
22. Staessen J, Lejner P, Fagard R, Verschueren LJ, Amery A: Rise of plasma aldosterone during long term captopril treatment. *N Engl J Med* 304: 1110, 1981.
23. Bryan Holland O, Levon Kuhnert KN, Campbell WB, Anderson RS: Synergistic effect of captopril with hydrochlorothiazide for the treatment of low-renin hypertensive black patients. *Hypertension* 5: 235, 1983.
24. Ferguson RK, Vlases PH, Swanson BN, Mojaverian P, Koplin JR: Comparison of the effects of captopril, diuretic, and their combination in low and normal renin essential hypertension. *Life Sciences* 30: 59, 1982.
25. Venning EH, Dykenfurth I, Beck JL: Effect of corticotropin and prednisone on the excretion of aldosterone in man. *J Clin Invest* 35: 1299, 1956.
26. Liddle GW, Duncan LE (Jr), Bortter, FC: Dual mechanism regulating adrenocortical function in man. *Am J Med* 21: 380, 1956.
27. Crabbe J, Reddy WJ, Ross EJ, Thorn GN: The stimulation of aldosterone secretion by adrenocorticotropin hormone (ACTH). *J Clin Endocrinol Metab* 19: 1185, 1959.
28. Laragh JH, Stock HL: A study of the mechanism of secretion of the sodium retaining (aldosterone). *J Clin Invest* 36: 383, 1957.
29. Munro JA, Peterson RE, Winttour M: Humoral stimulation of adrenal cortical secretion. *J Clin Invest* 41: 1606, 1965.
30. Dluhy RG, Underwood RA, Williams GH: Influence of dietary potassium and plasma renin activity in normal man. *J App Physiol* 28: 229, 1970.
31. Cooke CR, Hourth JJ, Moore MA, Bledsoe J, Walker WG: Modulation of plasma aldosterone concentration by plasma potassium in anepril man in the absence of change in the potassium balance. *J Clin Invest* 52: 3028, 1973.
32. Mimran A, Brunner HR, Turini GA, Waeber B, Brunner D: Effect of captopril on renal vascular tone in patients with essential hypertension. *Clinical Science* 57: 4125, 1979.
33. Levinsky NE: The renal kalikrein-kinin system. *Circ Res* 44: 441, 1979.
34. Mc Caa RE, Hall JE, Mc Caa CS: The effects of angiotensin I converting enzyme inhibitors on arterial blood pressure and urinary sodium excretion. *Circ Res* 43 (Suppl I): 32, 1978.
35. Oliver JA, Sciacca RR, Cannon PJ: Renal vasodilation by converting enzyme inhibition (role of renal prostaglandins). *Hypertension* 5: 166, 1983.