



# Relación entre la respuesta renal a la L-arginina y repercusión orgánica en la hipertensión arterial: efectos del tratamiento con fosinopril durante un año

E. Bello, C. Caramelo, N. Martell, C. Fernández, M.<sup>a</sup> D. López, J. M. Alcázar, L. M. Ruilope y S. Casado  
Nefrología. Fundación Jiménez Díaz y Hospitales Doce de Octubre y Clínico San Carlos. Madrid.

## INTRODUCCIÓN

Muchos aspectos de la fisiopatología de la hipertensión arterial (HTA) permanecen sin aclarar. En los últimos años se ha dedicado una atención especial a los mecanismos relacionados con el endotelio, con especial referencia al papel del óxido nítrico a través de su aminoácido precursor, la L-arginina (L-Arg). El objetivo de este estudio fue examinar las posibles relaciones entre la respuesta renal a la L-Arg y marcadores de severidad de la HTA, en situación basal, previa a todo tratamiento y tras la administración de un inhibidor de la enzima de conversión (IECA), fosinopril, durante un año.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Los detalles de los métodos pueden consultarse en las referencias 1 y 3. El estudio consistió en la administración de  $0,30 \pm 0,02$  g/kg de L-Arg a 30 individuos con HTA esencial, nunca tratados, antes y después de un año de tratamiento con fosinopril. Tras descartarse patologías asociadas significativas, o la toma de alguna medicación que afectase al sistema cardiovascular, así como lesiones vasculares subclínicas mediante marcadores de daño endotelial

como el factor von Willebrand y la enzima de conversión de la Ang I, que fueron normales en todos los enfermos, se midieron el filtrado glomerular (FG,  $C_{IN}$ ), el flujo plasmático renal (FPR,  $C_{PAH}$ ); insulina y microalbuminuria. Se calcularon la fracción de filtración (FF), las resistencias vasculares renales, el índice aterogénico y el índice glucosa/insulina. Se monitorizó la TA durante 24 horas, y se valoraron fondo de ojo, electrocardiograma y ecocardiograma.

## RESULTADOS

Como ya se ha descrito con anterioridad<sup>1</sup>, la respuesta vasodilatadora renal a la L-Arg está marcadamente inhibida en un subgrupo de pacientes con HTA (grupo B,  $n = 12$ ). Esta inhibición se acompañó de mayor hipertrofia de ventrículo izquierdo (VI) y aumento de la excreción urinaria de albúmina (EUA) durante la infusión de L-Arg. El otro subgrupo (A,  $n = 18$ ) presentó una respuesta similar a la de los controles no hipertensos, acompañada de un grado menor de repercusión visceral (VI, EUA, fondo de ojo).

Tras un año de tratamiento con fosinopril, los resultados indicaron la necesidad de un reagrupamiento de los pacientes, que se realizó de la siguiente forma: A (+): los que aumentaron el  $C_{IN}$  con

**Tabla I.** Efectos del tratamiento con fosinopril sobre diversas variables

	Pre-fosinopril		Post-fosinopril			
	A	B	A+	A-	B+	B-
PAS	156 ± 17	159 ± 20	140 ± 11	145 ± 10	134 ± 8	137 ± 7
PAD	92 ± 12	97 ± 11	83 ± 6	89 ± 4	83 ± 5	90 ± 8
PAM	110 ± 10	117 ± 10	102 ± 7	108 ± 3	100 ± 3	107 ± 7
FGR	106 ± 22	128 ± 38	78 ± 14	82 ± 25	75 ± 19	77 ± 24
FPR	521 ± 150	714 ± 146	430 ± 100	426 ± 80	559 ± 100	548 ± 90
FF	0,23 ± 0,1	0,19 ± 0,1	0,19 ± 0,1	0,18 ± 0,1	0,14 ± 0,1	0,15 ± 0,1
EUA	15 ± 10	30 ± 15	3,5 ± 2	2,4 ± 0,5	3,6 ± 3	2,4 ± 0,5

la administración de L-Arg al inicio y al año de tratamiento (n = 13); A (-): los que aumentaron el  $C_{IN}$  al inicio pero no al año de tratamiento (n = 5); B (+): los que no aumentaron el  $C_{IN}$  al inicio pero sí tras el tratamiento (n = 6); B (-): los que no aumentaron el  $C_{IN}$  en ninguna circunstancia (n = 6).

Los cambios más notables tras el tratamiento se muestran en la tabla I. El tratamiento con fosinopril descendió tanto el  $C_{IN}$  como el  $C_{PAH}$  en A y en B, pero la magnitud del incremento inducida por L-Arg persistió en los grupos con buena evolución. Entre el análisis de los 4 grupos por separado, observamos que el grupo B (+) presentó un control de TA más eficaz, mientras que en el grupo A (-) el control fue significativamente peor. En el grupo B (+), el mejor control se asoció con una disminución significativa del grosor de la pared posterior y septo en el ecocardiograma, mientras lo contrario ocurrió en el grupo A (-), en el que hubo un empeoramiento significativo.

Analizando unificadamente a los grupos por su comportamiento final como (+) [A (+) y B (+)] y (-) [A (-) y B (-)], se observó que al principio del estudio los pacientes del grupo (-) tenían valores más altos de  $C_{IN}$  y  $C_{PAH}$  y menor FF que los del grupo (+), sugiriendo un patrón de hiperfiltración; por otro lado, los  $C_{IN}$  y  $C_{PAH}$  descendieron más tras el tratamiento con fosinopril antes de la infusión con L-Arg, sugiriendo que estos individuos fueron más dependientes de la presión de perfusión renal. En otras palabras, los pacientes capaces de aumentar su  $C_{IN}$  y por tanto su FF con L-Arg, tuvieron mejor control de la TA con fosinopril y un patrón de MAPA y ecocardiograma más favorables. El dato numéricamente más relevante del estudio fue la abolición de la microalbuminuria inducida por L-Arg (fig. 1).

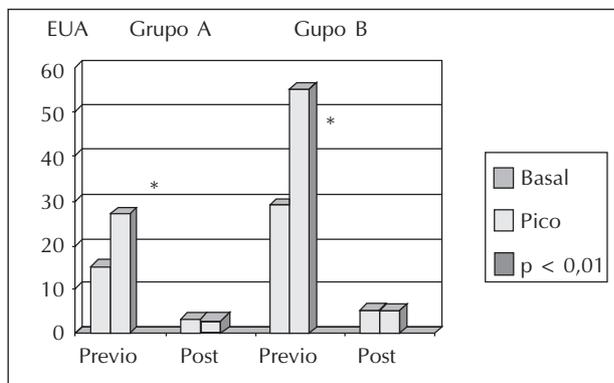


Fig. 1.—Efectos del tratamiento con fosinopril sobre la excreción urinaria de albúmina (EUA).

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El tratamiento con fosinopril es capaz de revertir la respuesta hemodinámica renal anómala a la L-Arg en pacientes con HTA esencial previamente no tratada. En análisis por subgrupos, se observa que la sola administración de fosinopril no es suficiente, sino que la mejora de la respuesta renal a la L-Arg requiere un control eficaz de la TA. Esta normalización coincide con reversión significativa de parámetros de repercusión orgánica de la HTA. Por el contrario, un mal control de la TA se relaciona con pérdida de la respuesta renal normal a la L-Arg y deterioro de los mismos órganos diana, a pesar del tratamiento con el IECA.

En todos los casos, el hallazgo más llamativo fue que el tratamiento con el IECA produjo una completa desaparición del incremento de EUA dependiente de L-Arg. Si bien los incrementos de albuminuria con la administración de L-Arg encontrados al principio del estudio y previamente caracterizados por nosotros<sup>2,3</sup>, se encontraban dentro de un rango en que no pueden hacerse predicciones acerca de potenciales acciones deletéreas a largo plazo, la abolición de la albuminuria debe tomarse como un efecto de marcado signo favorable, cuya importancia en la acción protectora renal de los IECAs puede ser relevante.

En su conjunto, los resultados presentados proporcionan datos de utilidad potencial para comprender los mecanismos del efecto protector renal de los IECAs en la HTA.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Caramelo C, Bello E, Ruiz E, Rovira A, Gazapo RM, Alcázar JM, Martell N, Ruilope LM, Casado S, Fernández Guerrero M: Hyperkalemia in patients infected with the human immunodeficiency virus; involvement of a systemic mechanism. *Kidney Int* 56: 198-205, 1999.
2. Bello E, Caramelo C, López MD, Soldevilla MJ, González-Pacheco FR, Rovira A, Delgado RG, Alcázar JM, Martell N, González J, Ruilope LM, Casado S: Induction of microalbuminuria by L-arginine infusion in healthy individuals: an insight into the mechanisms of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 33: 1018-25, 1999.
3. Bello E, Caramelo C, Martell N, Alcázar JM, González J, López MD, Ruilope LM, González FR, Rovira AM, Gazapo R, Soldevilla MJ, Casado S: Impairment of renal vasodilation with L-arginine is related to more severe disease in untreated hypertensive patients. *Hypertension* 38: 907-912, 2001.