

Respuesta aguda al enalapril en la insuficiencia renal crónica en dos regímenes de ingesta sódica. Acciones sobre los sistemas renina-angiotensina-aldosterona y kalikreína-kinina

J. Mora, J. Ocón, R. Castellet, A. Oliver, T. Ros y G. del Río

Servicio de Nefrología. Unidad HTA. Fundación Puigvert. Barcelona.

RESUMEN

Sirviéndonos de la insuficiencia renal crónica como modelo de hipertensión arterial salsensible, estudiamos el efecto agudo de una dosis de 20 mg de enalapril. A nueve pacientes afectados de insuficiencia renal crónica de 53 ± 15 años, con un aclaramiento de creatinina de 37 ± 6 ml/min, se les ingresó recibiendo una dieta hipersódica (DH) de 275-300 mEq/día. Al cuarto día se administró placebo y se midió la presión arterial horariamente con aparato automático no invasivo, determinándose la función renal (urea, creatinina y aclaramiento de creatinina), electrólitos (sodio, potasio), sistema renina-angiotensina-aldosterona (ARP en ng/ml/h, aldosterona plasmática en nmol/l y aldosterona urinaria en $\mu\text{mol}/24$ h) y sistema kalikreína-kinina (prekalikreína plasmática, inhibidor de la kalikreína, kalikreína libre plasmática y kalikreína glandular urinaria). El quinto día se administraron 20 mg de enalapril y se procedió de igual forma. Los siguientes cinco días recibieron una dieta hiposódica (dh) de 25-30 mEq/día y se practicaron las mismas determinaciones con placebo y enalapril.

La presión arterial disminuyó tras enalapril en DH ($162 \pm 16/101 \pm 11$ vs $151 \pm 22/94 \pm 10$, $p < 0,05$) y especialmente en dh ($148 \pm 20/94 \pm 12$ vs $126 \pm 21/80 \pm 9$, $p < 0,001$). No se observaron variaciones de la función renal. Se apreció un discreto aumento del potasio sérico en dh ($4,73 \pm 0,4$ vs $5,13 \pm 0,13$, $p < 0,01$). La ARP se estimula al pasar de DH a dh ($0,97 \pm 1,41$ vs $3,08 \pm 2,83$, $p < 0,05$, en reposo; $1,85 \pm 2,96$ vs $5,86 \pm 4,39$, $p < 0,01$, en deambulación), así como la aldosterona plasmática ($0,58 \pm 0,22$ vs $0,92 \pm 0,55$, $p < 0,05$, en reposo; $0,78 \pm 0,24$ vs $1,47 \pm 0,51$, $p < 0,001$, en deambulación) y urinaria ($33,7 \pm 16,9$ vs $52,9 \pm 25,4$, $p < 0,01$). En DH el enalapril produce un aumento de la ARP en deambulación ($1,85 \pm 2,96$ vs $3,19 \pm 3,72$, $p < 0,01$) y una disminución de la aldosterona plasmática en deambulación ($0,78 \pm 0,24$ vs $0,59 \pm 0,16$, $p < 0,05$). En dh con enalapril estos cambios son más acusados: aumenta la ARP ($3,08 \pm 2,83$ vs $8,11 \pm 7,16$, $p < 0,05$, en reposo; $5,86 \pm 4,39$ vs $12,68 \pm 8,53$, $p < 0,01$, en deambulación), disminuye la aldosterona plasmática

Recibido: 4-XII-1989.

En versión definitiva: 19-III-1990.

Aceptado: 19-III-1990.

Correspondencia: Dr. José Mora Maciá.
Servicio de Nefrología.
Fundación Puigvert.
Cartagena, 340-350.
08025 Barcelona.

ca ($0,92 \pm 0,55$ vs $0,77 \pm 0,47$; $p < 0,05$, en reposo; $1,47 \pm 0,51$ vs $1,12 \pm 0,47$, $p < 0,01$, en deambulación) y la aldosterona urinaria ($52,9 \pm 25,6$ vs $37,7 \pm 17,2$, $p < 0,05$).

Se observa una correlación significativa positiva tras la administración de enalapril entre la excreción urinaria de aldosterona y la excreción urinaria de potasio ($r = 0,73$; $p < 0,01$ en DH, $r = 0,63$, $p < 0,05$ en dh). La kalikreína libre plasmática disminuye tras enalapril en dh ($0,62 \pm 0,26$ vs $0,47 \pm 0,15$ ukat/l, $p < 0,02$).

Concluimos que la acción aguda antihipertensiva de una dosis de enalapril es más acusada en dh, en donde se encuentra estimulado el SRAA, reafirmando que el bloqueo de la angiotensina II es esencial para la acción de este fármaco, si bien no se puede descartar cierta acción sobre el sistema kalikreína-kinina.

ACUTE RESPONSE TO ENALAPRIL IN CHRONIC RENAL FAILURE IN TWO DIFFERENT REGIMENS OF SODIUM INTAKE. INFLUENCES UPON RENIN-ANGIOTENSIN AND KALIKREIN-KININ SYSTEMS

SUMMARY

Using chronic renal insufficiency as a model of salt-sensitive hypertension, we have studied the acute effect of a single dosis of 20 mg of Enalapril in patients with chronic renal insufficiency. Nine patients aged 53 ± 15 y.o. had a Ccr of 37 ± 6 ml/min. Once into the hospital were given a high salt diet (275-300 mEq/daily) during 4 days. Thereafter they received placebo and BP was measured with a non invasive device through 24 hours. We studied renal function, plasma and urine electrolytes, plasma renin activity and aldosterone and the kalikrein-kinin system. The fifth day was administered 20 mg of enalapril and proceeded similarly. A low sodium diet was then given for the next five days and the same studies were performed at the end.

BP decreased with enalapril when in high sodium diet ($162 \pm 16/101 \pm 11$ vs $151 \pm 22/94 \pm 10$ mmHg, $p < 0.05$). Further decrease was seen with low sodium diet ($148 \pm 20/94 \pm 12$ vs $126 \pm 21/80 \pm 9$ mmHg, $p < 0.001$). Renal function did not change. There was a mild increase in serum potassium while in low sodium intake (4.73 ± 0.4 vs 5.13 ± 0.13 mEq/l, $p < 0.01$). PRA increased from high to low sodium diet (0.97 ± 1.41 vs 3.08 ± 2.83 ng/ml/h, $p < 0.05$, at rest and 1.85 ± 2.96 vs 5.86 ± 4.39 ng/ml/h, $p < 0.01$, standing). Plasma aldosterone followed a similar pattern (0.58 ± 0.22 vs 0.92 ± 0.55 nmol/ml, $p < 0.05$ and 0.78 ± 0.24 vs 1.47 ± 0.51 nmol/l, $p < 0.001$) and so did urinary aldosterone (33.7 ± 16.9 vs 52.9 ± 25.4 nmol/24 h, $p < 0.01$). On high salt diet enalapril increases walking renin (1.85 ± 2.96 vs 3.19 ± 3.72 ng/ml/h, $p < 0.01$), and decreases walking plasma aldosterone (0.78 ± 0.24 vs 0.59 ± 0.16 nmol/ml, $p < 0.05$). Low sodium diet makes those changes with enalapril much more prominent, it increases PRA (3.08 ± 2.83 vs 8.11 ± 7.16 ng/ml/h, at rest, $p < 0.05$, and 5.86 ± 4.39 vs 12.68 ± 8.53 ng/ml/h, $p < 0.01$, after one hour walking). Plasma aldosterone decreases (0.92 ± 0.55 vs 0.77 ± 0.47 nmol/l, $p < 0.05$, at rest and 1.47 ± 0.51 vs 1.12 ± 0.47 nmol/l walking, $p < 0.001$). Urinary aldosterone changed from 52.9 ± 25.6 to 37.7 ± 17.2 nmol/24 h, $p < 0.05$. There was a significant correlation with enalapril in the urinary excretion of aldosterone and that of potassium ($r = 0.73$, $p < 0.01$, when in high salt diet, and $r = 0.63$, $p < 0.05$ in low salt diet). Free plasma kalikrein decreases with enalapril in low salt diet (0.62 ± 0.26 vs 0.47 ± 0.15 ukat/l, $p < 0.02$). We concluded that the acute effect of enalapril in hypertension is much more potent in low sodium diet subjects, where the renin system becomes stimulated, which points out to the blocking of angiotensin II as essential for enalapril to act. However we cannot rule out some effect on the kalikrein-kinin system.

Introducción

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina II (ECA) son eficaces en el tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca congestiva¹⁻¹⁸. El mecanismo de acción de estos fármacos más firmemente establecido es la disminución de los niveles plasmáticos de angiotensina II¹⁹. Otros mecanismos de acción no están bien definidos. Así, la aldosterona plasmática, que disminuye tras la inhibición aguda de la ECA, tiende a aumentar en tratamientos a largo plazo, tanto con captopril como con enalapril^{20, 21}. La acción sobre el sistema kalikreína-kinina es todavía más incierta. Si bien el captopril produce un aumento de las kininas urinarias¹⁹, no está bien establecido el papel que pueden jugar las kininas circulantes en el control de la regulación de la presión arterial²², por lo que se piensa que tendrían una función más local que sistémica²³.

Los mecanismos que conducen a la hipertensión arterial en la insuficiencia renal crónica tampoco están totalmente clarificados. Probablemente se relacionen con una dificultad por parte del riñón insuficiente para excretar sodio²⁴, lo que motiva un aumento del sodio intercambiable total, el volumen del líquido extracelular y el agua corporal total. Se ha demostrado una mayor sensibilidad de la presión arterial a la sal a medida que disminuye la función renal²⁵, así como unos niveles de renina y angiotensina II plasmáticos anormalmente elevados para el contenido de sodio corporal²⁶.

El objetivo del presente trabajo es analizar el efecto agudo de una dosis de enalapril en pacientes con insuficiencia renal crónica moderada en dos regímenes de ingesta sódica, con el fin de estudiar la participación de los sistemas renina-angiotensina-aldosterona y kalikreína-kinina en el mecanismo antihipertensivo del mencionado fármaco, según el balance sódico en la insuficiencia renal crónica (IRC).

Material y métodos

El estudio fue realizado en nueve pacientes afectados de una insuficiencia renal crónica moderada con hipertensión arterial secundaria. El grupo está formado por cinco varones y cuatro mujeres de 53 ± 15 años y un aclaramiento de creatinina de 37 ± 6 ml/min. La etiología de la IRC fue: cuatro con glomerulopatía crónica, dos con nefropatía intersticial, uno con poliquistosis renal y dos no filiada.

Protocolo

Todos los pacientes permanecieron ingresados, habiéndose suspendido toda medicación una semana antes previa al ingreso. Los seis primeros días (fig. 1) recibieron una dieta en alto contenido sódico de

Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Medicación y análisis				PI	EN	**				PI	EN	**
Dieta	DH						dh					
Control presión arterial				RCPAR						RCPAR		

Fig. 1.—Esquema del protocolo.

*: Análisis practicados a las ocho de la mañana en reposo y a las nueve horas en deambulación.

** : Análisis practicados a las nueve de la mañana en reposo y a la misma hora en deambulación.

dh: Dieta hiposódica de 25-30 mEq/sodio/día.

DH: Dieta hipersódica de 275-300 mEq/sodio/día.

EN: 20 mg de enalapril.

PI: Placebo.

RCPAR: Registro continuo de presión arterial en reposo.

275-300 mEq/día (DH). El día 4 se administró a las ocho de la mañana una tableta de placebo. Se midió la presión arterial (PA) y frecuencia cardíaca (FC) cada treinta minutos durante veinticuatro horas con un aparato automático de registro continuo de PA no invasivo (Dinamap), permaneciendo el sujeto en reposo. El día 5 se administraron por vía oral, a las nueve de la mañana, 20 mg de enalapril. Se midió la PA de la misma forma que el día anterior. El día 6 se continuó un registro horario de la PA hasta la hora 36 de haber administrado el enalapril. Los días 7 a 12 los pacientes recibieron una dieta pobre en sodio de 25-30 mEq/día (dh) (fig. 1). El día 10, a las ocho de la mañana, se administró una tableta de placebo. El día 11, a las nueve de la mañana, se administraron por vía oral 20 mg de enalapril. Los días 10 a 12 se registró la PA de la misma forma que los días 4 a 6. Los días 4, 5, 10 y 11 los pacientes recibieron una ingesta líquida de dos litros por día. A las veinticuatro horas de haber administrado placebo y enalapril en los dos regímenes de ingesta sódica (días 5, 6, 11 y 12), se determinaron los siguientes parámetros analíticos. En plasma: urea, creatinina, aclaramiento de creatinina, cloro, sodio, potasio, calcio y fósforo. Actividad renina plasmática (ARP) y aldosterona plasmática en reposo y tras una hora de deambulación. Prekalikreína, inhibidor de kalikreína y kalikreína libre. En orina: cloro, sodio, potasio, calcio y fósforo. Aldosterona y kalikreína glandular. Los días 5, 6, 11 y 12 se registró el peso y la diuresis de las veinticuatro horas anteriores.

La ARP se determinó por radioinmunoensayo con-

Tabla I. Valores de PA y FC

Dieta	PA inicial antes de dar placebo	PA placebo RCPAR media 24 horas	PA enalapril RCPAR media 24 horas	PA hora 36 de administrar enalapril
<i>Hipersódica:</i>				
— Sistólica	162 ± 16	162 ± 16	151 ± 22 *	160 ± 26 NS
— Diastólica	105 ± 12	101 ± 11	94 ± 10 *	99 ± 14 NS
— Frecuencia cardíaca	73 ± 15	71 ± 10	72 ± 10 NS	70 ± 13 NS
<i>Hiposódica:</i>				
— Sistólica	152 ± 18	148 ± 20 o	126 ± 21 **	119 ± 24 **
— Diastólica	97 ± 14	94 ± 12 o	80 ± 9 **	75 ± 17 **
— Frecuencia cardíaca	74 ± 9	73 ± 10	75 ± 10 NS	71 ± 10 NS

PA = Presión arterial. RCPAR = Registro continuo de presión arterial reposo.
 * p < 0,05. ** p < 0.001 enalapril vs placebo (t = datos pareados).
 o = p < 0,05 dieta hipersódica vs dieta hiposódica (t = datos pareados).

vencional de angiotensina I de la casa Sorin, previa reacción enzimática a pH 6. La sensibilidad del método es de 10 ng/ml/h, y la precisión interensayo, expresado como coeficiente de variación, es del 12 % para un valor normal de ARP. La aldosterona sérica se determinó por un radioinmunoensayo en fase sólida de la casa Sorin. La sensibilidad del método es de 0,05 nmol/l y la precisión interensayo del 12,5 % para un valor normal de aldosterona. La aldosterona urinaria se determinó a través de su derivado 18-glucoronato por radioinmunoensayo convencional de la casa Sorin, previa hidrólisis ácida de la orina. La sensibilidad del método es de 3 nmol/l y la precisión interensayo es del 7,2 % para un valor normal de aldosterona urinaria. La prekalikreína plasmática fue determinada por el método de los sustratos cromogénicos utilizando el sustrato artificial S2302 de la

firma Kabi; la misma metodología y sustrato se utilizó para medir el inhibidor de la kalikreína y la kalikreína libre, según la técnica descrita por Gallimore y cols.²⁷. La kalikreína glandular en orina también se midió por la técnica de los sustratos cromogénicos, utilizando el sustrato S2266 de la casa Kabi, según describen Kato y cols.²⁸.

Análisis estadístico: Utilizamos la t de Student para datos pareados y el coeficiente de correlación entre dos variables.

Resultados

Las cifras de presión arterial (PA) y frecuencia cardíaca, antes y después de administrar 20 mg de enalapril, tanto en dieta hipersódica (DH) como en dieta

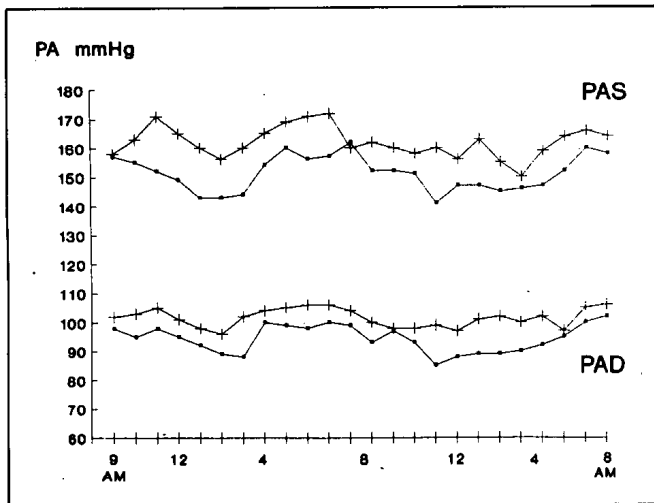


Fig. 2.—RCPAR en nueve sujetos con insuficiencia renal crónica. Comparación entre placebo y enalapril en dieta hipersódica.
 PA: Presión arterial.
 PAS: PA sistólica.
 PAD: PA diastólica.
 +: Placebo.
 Enalapril.

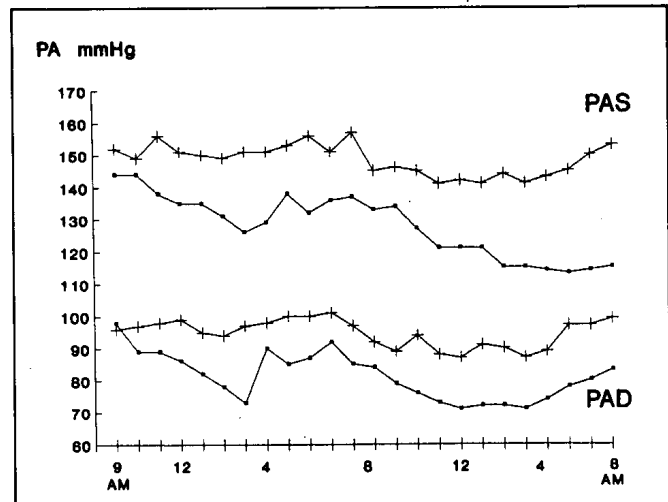


Fig. 3.—RCPAR en nueve sujetos con insuficiencia renal crónica. Comparación entre placebo y enalapril en dieta hiposódica.
 PA: Presión arterial.
 PAS: PA sistólica.
 PAD: PA diastólica.
 +: Placebo.
 Enalapril.

Tabla II

	DH versus dh		DH		dh	
	DH	dh	Placebo	Enalapril	Placebo	Enalapril
Peso (kg)	68,2 ± 14*	66,9 ± 13	68,2 ± 14*	67,6 ± 14	66,9 ± 13 NS	66,9 ± 13
Diuresis (ml)	2.750 ± 850 NS	2.470 ± 330	2.750 ± 850**	2.280 ± 540	2.470 ± 330 NS	2.350 ± 700
Urea (mg %)	97 ± 34*	118 ± 47	97 ± 34 NS	94 ± 32	118 ± 47*	123 ± 43
Creatinina (mg %)	2,8 ± 0,66 NS	2,9 ± 0,67	2,8 ± 0,66 NS	2,8 ± 0,65	2,9 ± 0,67 NS	3,1 ± 0,71
Sodio plasmático (mEq/l)	142,2 ± 2,5***	138,7 ± 1,8	142,2 ± 2,5 NS	142,2 ± 2,6	138,7 ± 1,8 NS	138,2 ± 1,8
Sodio orina (mEq/l)	229 ± 64***	70 ± 30	229 ± 64 NS	189 ± 46	70 ± 30 NS	56 ± 11
Potasio plasmático (mEq/l)	4,87 ± 0,2 NS	4,73 ± 0,4	4,87 ± 0,2 NS	5,02 ± 0,2	4,73 ± 0,4 ***	5,13 ± 0,1
Potasio orina (mEq/l)	57 ± 15**	58 ± 18	57 ± 15 NS	52 ± 13	58 ± 18**	46 ± 17
Cloro plasmático (mEq/l)	110,4 ± 4,0**	106,6 ± 2,6	110,4 ± 4,0 NS	110,7 ± 4,4	106,6 ± 2,6 NS	105 ± 1,8
Cloro orina (mEq/24 h)	215 ± 64**	67 ± 29	215 ± 64 NS	174 ± 47	67 ± 29 NS	43 ± 16
Aclaramiento creat. (ml/h)	37,2 ± 6,5 NS	33,6 ± 9,4	37,2 ± 6,5 NS	35,9 ± 6,5	33,6 ± 9,4 NS	31,4 ± 9,4

* $p < 0,05$. ** $p < 0,01$. *** $p < 0,001$. NS = no significativo.
 Datos pareados: DH = Dieta hipersódica. dh = Dieta hiposódica.

hiposódica (dh), se pueden ver en la tabla I. En la primera columna se observa la PA inicial antes de administrar placebo. En la segunda y tercera columnas se observa la media del registro continuo de PA en reposo (RCPAR) durante veinticuatro horas con Dinamap al administrar placebo y enalapril, respectivamente. En la cuarta columna está la PA a la hora 36 después de haber administrado enalapril. Se puede apreciar una disminución significativa de la PA sistólica y diastólica, especialmente en dh. En las figuras 2 y 3 se puede observar el RCPAR durante veinticuatro horas con placebo y con 20 mg de enalapril en DH (fig. 2) y con placebo y con 20 mg de enalapril en dh (fig. 3).

En la tabla II se aprecian las variaciones producidas por el cambio de DH a dh y tras la administración de enalapril en los dos regímenes dietéticos en cuanto a peso, diuresis, urea, creatinina y aclaramiento de creatinina, sodio, potasio, cloro plasmáticos y urinarios. El cambio de DH a dh produce una disminución significativa de peso y del sodio y cloro plasmáticos y su excreción en orina de veinticuatro horas. Tras la administración de enalapril en DH se produce una disminución significativa de la diuresis. En dh, tras la administración de enalapril, se observa un aumento significativo del potasio sérico, que se acompaña de una disminución de la excreción urinaria del mismo.

En las tablas III y IV quedan reflejadas las variaciones producidas en cuanto a los sistemas renina-angiotensina-aldosterona y kalikreína-kinina, respectivamente. La ARP y aldosterona plasmática en reposo y deambulación, así como la aldosterona urinaria, son estimuladas significativamente por el cambio de DH a dh (tabla III). El enalapril produce un aumento de la ARP en reposo significativo en dh; en deambulación, la ARP aumenta en ambas dietas. La aldosterona plasmática en reposo y deambulación y la aldosterona urinaria disminuyen significativamente tras enalapril en dh, mientras que en DH sólo disminuye significativamente la aldosterona en deambulación. Tanto en DH como en dh se observa una correlación significativa positiva tras la administración de enalapril entre la excreción urinaria de aldosterona y la excreción urinaria de potasio ($r = 0,73$, $p < 0,01$ en DH; $r = 0,63$, $p < 0,05$ en dh) (fig. 4). También se observa una correlación significativa positiva entre estos dos parámetros en el período de dh ($r = 0,74$, $p < 0,01$), mientras que al final del período de DH esta correlación no es significativa ($r = 0,55$). La prekalikreína, el inhibidor de la kalikreína y la kalikreína libre plasmáticas, así como la kalikreína glandular urinaria, no sufren ninguna variación significativa tras el cambio de DH a dh o con enalapril en DH. La kalikreína libre plasmática disminuye significativamente tras enalapril en dh (tabla IV).

Tabla III. Sistema renina-angiotensina-aldosterona

	ARP ng/ml/h		Aldosterona plasm. nmol/l		Aldosterona orina
	Reposo	Deambulaci3n	Reposo	Deambulaci3n	mol/24 h
Dieta hipers3dica	0,97 ± 1,41	1,85 ± 2,96	0,58 ± 0,22	0,78 ± 0,24	33,7 ± 16,9
Dieta hipos3dica	3,08 ± 2,83	5,86 ± 4,39	0,92 ± 0,55	1,47 ± 0,51	52,9 ± 25,4
	*	**	*	***	**
<i>Dieta hipers3dica:</i>					
Placebo	0,97 ± 1,41	1,85 ± 2,96	0,58 ± 0,22	0,78 ± 0,24	33,7 ± 16,9
Enalapril	1,65 ± 2,01	3,19 ± 3,72	0,46 ± 0,17	0,59 ± 0,16	25,0 ± 12,7
	NS	*	NS	*	NS
<i>Dieta hipos3dica:</i>					
Placebo	3,08 ± 2,83	5,86 ± 4,39	0,92 ± 0,55	1,47 ± 0,51	52,9 ± 25,6
Enalapril	8,11 ± 7,16	12,68 ± 8,53	0,77 ± 0,47	1,12 ± 0,47	37,7 ± 17,2
	*	**	*	***	**

t Student datos pareados

* p < 0,05. ** p < 0,01. *** p < 0,005. NS = no significativo.

Tabla IV. Sistema kalikreína-kinina

	Plasma			Orina
	Pre-kalikreína %	Inhibidor kalikreína %	Kalikreína libre ukat/l	kalikreína glandular nkat/24 h
Dieta hipers3dica	96,1 ± 13,1	97,2 ± 10,6	0,55 ± 0,28	5,30 ± 4,80
Dieta hipos3dica	97,1 ± 20,5	101,9 ± 13,4	0,62 ± 0,26	6,63 ± 3,82
	NS	NS	NS	NS
<i>Dieta hipers3dica:</i>				
Placebo	96,1 ± 13,1	97,2 ± 10,6	0,55 ± 0,28	5,30 ± 4,80
Enalapril	93,3 ± 15,5	97,3 ± 11,1	0,46 ± 0,15	9,03 ± 8,23
	NS	NS	NS	NS
<i>Dieta hipos3dica:</i>				
Placebo	97,13 ± 20,5	101,9 ± 13,4	0,62 ± 0,26	6,63 ± 3,82
Enalapril	93,9 ± 20,0	99,8 ± 13,1	0,47 ± 0,15	5,48 ± 4,10
	NS	NS	*	NS

t Student datos pareados. * p < 0,02. NS = no significativo.

Discusi3n

En la actualidad se est1 estudiando ampliamente el papel que pueden jugar los inhibidores del ECA en hipertensos afectos de insuficiencia renal cr3nica³¹. Si bien el captopril, tras una administraci3n corta, puede incrementar el flujo sangu3neo renal en hipertensos esenciales³², este incremento no se produce o es m3nimo cuando la funci3n renal est1 ya afectada³³. El estado de expansi3n volum3trica es fundamental para la respuesta a estos f1rmacos. As3, se ha observado una respuesta al captopril en hipertensos en hemodi1lisis despu3s de deplecionarlos de sodio mediante ultrafiltraci3n, cuando previamente no hab3an respondido³⁴. Con enalapril, en hipertensos esenciales, tambi3n se ha observado un aumento del flujo plasm1tico renal³⁵. En enfermos con insuficiencia renal cr3nica moderada, la acci3n del enalapril ha sido poco estudiada. Nosotros hemos estudiado la respuesta aguda a una dosis de enalapril en hipertensos

con insuficiencia renal cr3nica moderada (aclaramiento de creatinina de 37 ± 6 ml/m) en dos reg3menes de ingesta s3dica diferente. La PA disminuye significativamente en ambas dietas, si bien el efecto antihipertensivo es m1s acusado en dieta hipos3dica (dh). La mayor eficacia antihipertensiva del enalapril en dh coincide con la estimulaci3n del SRAA producida por el cambio de DH a dh. En la hipertensi3n arterial est1 bien establecido el mayor efecto antihipertensivo producido por los inhibidores del ECA despu3s de producir una depleci3n s3dica.

La funci3n renal no var3a en ninguno de los reg3menes de ingesta s3dica tras 20 mg de enalapril. La administraci3n de 200 mg de captopril/d3a en hipertensos con insuficiencia renal cr3nica moderada (creatinina entre 1,5 y 7,4 mg %) no produce variaciones en la funci3n renal³⁷; con la administraci3n de enalapril (5-50 mg/d3a) en pacientes con insuficiencia renal cr3nica (aclaramiento de creatinina de 33 ± 15 ml/m) en un per3odo de doce semanas tam-

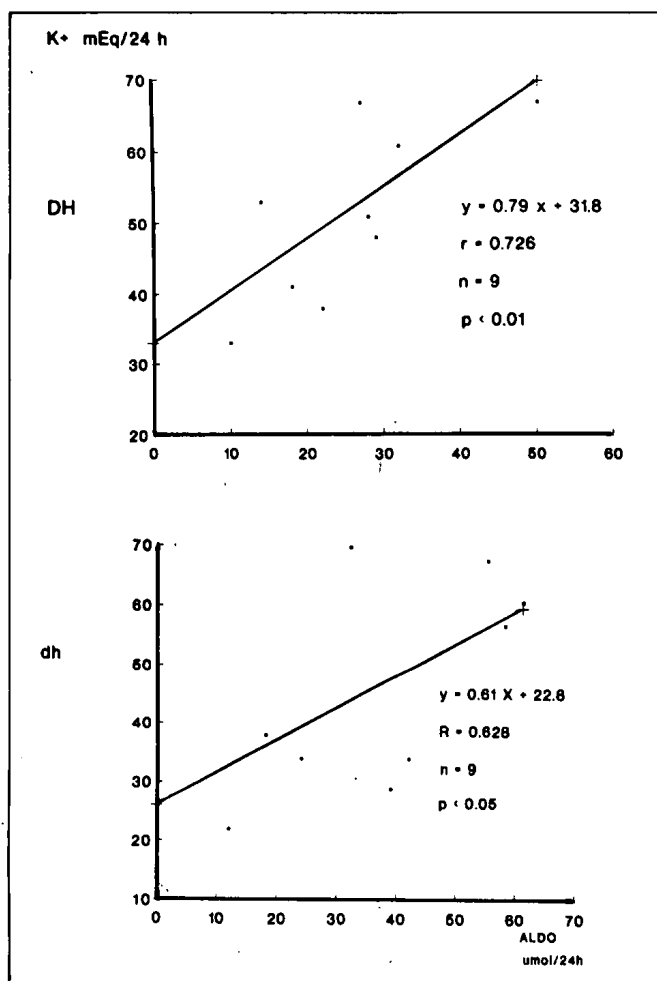


Fig. 4.—Correlación entre K^+ potasio urinario y ALDO aldosterona urinaria con enalapril en DH dieta hipersódica y dh dieta hiposódica.

poco se han observado variaciones de la función renal³⁸. Es interesante destacar que los inhibidores del ECA reducen la presión capilar glomerular sin alterar el flujo glomerular, de manera que, al controlar la presión arterial glomerular, se prevendría la destrucción progresiva de las nefronas restantes en la insuficiencia progresiva de las nefronas restantes en la insuficiencia renal³⁹. Esta importante observación ha sido confirmada en varios modelos animales⁴⁰⁻⁴². En humanos se necesitan estudios prospectivos a largo plazo para conocer el efecto beneficioso que pueda suponer el control de la hipertensión arterial con inhibidores del ECA sobre la función renal⁴³, si bien resultados preliminares parecen indicar que se puede conseguir un buen control de la hipertensión arterial y una estabilización de la función renal en pacientes con insuficiencia renal tanto con captopril como con enalapril^{44, 45}. Ahora bien, no todos los pacientes con insuficiencia renal crónica responden a los inhibidores del ECA. En un reciente trabajo, la adminis-

tración de lisinopril durante tres meses en pacientes con insuficiencia renal crónica produjo una respuesta heterogénea: en algunos se redujo la presión arterial, sin alterar la hemodinámica renal, y en otros no, probablemente debido a la naturaleza intrínseca de la enfermedad renal⁴⁶.

El potasio sérico experimenta un aumento significativo tras una sola dosis de enalapril en dh ($4,73 \pm 0,4$ a $5,13 \pm 0,13$ mEq/l, $p < 0,01$). Si bien la hipercaliemia es una complicación potencial de la insuficiencia renal, es raro que se observen hipercaliemias severas en pacientes con insuficiencia renal crónica no oligúrica. El hecho de que el aumento del potasio sérico se acompañe de una disminución significativa de la excreción de potasio urinario y de la aldosterona plasmática reafirma la necesidad de ésta para la regulación de la homeostasis del potasio en la insuficiencia renal crónica, circunstancia ésta corroborada por el hecho de que la espironolactona aumenta los niveles de potasio sérico en la insuficiencia renal⁴⁷. En pacientes con insuficiencia renal crónica en los que se ha administrado captopril también se han observado aumentos rápidos de los niveles de potasio sérico^{48, 50}. Por otra parte, el que tras la administración de enalapril en DH no se produzca un aumento del potasio y una disminución de la aldosterona plasmáticos significativos, indica que el balance y la ingesta sódica también intervienen, aparte de la aldosterona, en el manejo del potasio en la insuficiencia renal crónica moderada.

En nuestra serie de pacientes, la depleción sódica producida por la variación dietética estimula significativamente la ARP en reposo y deambulación, la aldosterona plasmática en reposo y deambulación y la excreción urinaria de aldosterona (tabla III). Sin embargo, la disminución de PA producida sólo por el cambio dietético en la ingesta de sodio en el período de seis días no es significativo (tabla I). Este hecho confirma que el aumento de renina no es apropiado, sino excesivo, y que en estos pacientes con insuficiencia renal crónica, un factor determinante en la génesis de la hipertensión arterial es una interacción inapropiada entre el balance sódico y el SRAA.

La ARP y la aldosterona plasmática en reposo, tras la administración de enalapril, aumentan y disminuyen, respectivamente, de una forma significativa en dh. Estos cambios también se producen, pero no son significativos, en DH (tabla III). Es conocido que la dieta hiposódica potencia el efecto hipotensor agudo del captopril en hipertensos esenciales⁵¹. La respuesta aguda a una dosis única de enalapril de 10 mg en hipertensos esenciales produce un aumento de renina y una disminución de aldosterona más pronunciados en dieta hiposódica de 40 mEq/día que en dieta normosódica de 100 mEq/día⁵²; sin embargo, el efecto hipotensor es similar. Nosotros observamos no sólo unos cambios de renina y aldosterona más

pronunciados en dh, sino también un efecto antihipertensivo más pronunciado y globalmente sólo significativo en esta dieta. Ello se debe, en parte, a que la diferencia de los dos regímenes de ingesta sódica es más pronunciado y marcado en nuestro grupo que en el trabajo anteriormente comentado con hipertensos esenciales. Por otra parte, dado que nuestro grupo presenta insuficiencia renal crónica, lo hace más sal-sensible a la presión arterial. Es conocido el hecho de que, a medida que disminuye la función renal en pacientes con insuficiencia renal crónica, aumenta la sensibilidad a la sal en cuanto a la presión arterial²⁵. Puesto que el efecto antihipertensivo y de inhibición del ECA es más marcado con enalapril en la dh, en que se encuentra el SRAA estimulado, con unos niveles de renina más elevados, pone de relieve, una vez más, que una de las acciones primordiales del mecanismo hipotensor es la disminución de la formación de angiotensina II. Sin embargo, en pacientes anéfricos deplecionados de volumen, el captopril también produce una respuesta hipotensora⁵³. Esto quiere decir que otros mecanismos también intervienen en el efecto depresor de los inhibidores del ECA. Así, no se puede descartar una disminución de cierta acción vasoconstrictora directa ejercida por la aldosterona, como se ha demostrado recientemente⁵⁴. Dado que el ECA también actúa como kininasa y degrada a los péptidos bradikina y lisil-bradikina, que tienen propiedades vasodepresoras, se ha especulado mucho acerca de la persistencia de estos péptidos y su potencial acción antihipertensiva como otro mecanismo importante de acción de los inhibidores del ECA.

Parece ser que los inhibidores del ECA producirían un incremento más local que sistémico de la bradikina²³. Los niveles sanguíneos de bradikina, tras la administración de captopril, son dispares; algunos autores encuentran un aumento, mientras que otros no observan variaciones, seguramente debido a las dificultades metodológicas para la determinación de bradikina¹⁹. Por otra parte, no está bien establecido el papel que juegan las kininas circulantes en el control de la presión arterial²², si bien recientemente se ha observado un efecto presor inducido por un antagonista sintético de la kinina que sugiere que las kininas endógenas pueden contribuir a mantener la presión arterial normal⁵⁵. Nosotros hemos determinado la actividad de la enzima necesaria para la formación de estos péptidos vasodepresores. La disminución de kalikreína plasmática, después de inhibir el ECA, sugiere que la no degradación de las kininas plasmáticas inhibiría por un mecanismo de retroalimentación negativo la formación de kalikreína, de manera que no actuaría sobre el precursor de aquéllas: el kininógeno. Partiendo de esta base, podemos hacer el siguiente razonamiento: el estímulo del SRAA producido por la depleción sódica crea un es-

tado hiperreninémico que estimularía la producción de kalikreína plasmática para contrarrestar el efecto presor de la angiotensina II⁵⁶. Si a este estímulo añadimos, por una parte, el aumento de la ARP por mecanismo de retroalimentación como consecuencia de la inhibición del ECA, y el resultado, por otra parte, de esta inhibición (aumento del nivel de kinina y disminución de la angiotensina II), se produce un escape de fuerzas en el que predomina el elemento vasodepresor.

Bibliografía

1. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Captopril: evaluation of low doses, twice daily doses and the addition of a diuretic for the treatment of mild to moderate hypertension. *Clin Sci* 63 (suppl. 8):443S-445S, 1982.
2. Bravo EC y Tarazi RC: Converting enzyme inhibition with a orally active compound in hypertensive man. *Hypertension* 1:39-46, 1979.
3. Vlasses PH, Rotmensch HH, Swanson BN, Mojaverian P y Ferguson RK: Low-dose captopril. Its use in mild to moderate hypertension unresponsive to diuretic treatment. *Arch Intern Med* 142:1098-1101, 1982.
4. Weinberger M: Comparison of captopril and hydrochlorothiazide alone and in combination in mild to moderate essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 14 (suppl. 2):127S-131S, 1982.
5. Turini GA, Brunner HR, Gribic M, Waeber B y Gavras H: Improvement of chronic congestive heart failure by oral captopril. *Lancet* 1:1213-1215, 1979.
6. Dzau VJ, Colucci WS, Williams GH, Curfman G, Meggs L y Hollenberg NK: Sustained effectiveness of converting-enzyme inhibition in patients with severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 302:1373-1379, 1980.
7. Liebau G, Riegger AJC, Schanzenbacher P, Steilner H y Oehrlein S: Captopril in congestive heart failure. *Br J Clin Pharmacol* 14 (suppl. 2):193S-199S, 1982.
8. Nakashima Y, Fouad FM y Tarazi RC: Long-term captopril therapy in congestive heart failure: serial haemodynamic and echocardiographic changes. *Am Heart J* 104:827-833, 1982.
9. Gavras H, Biollaz J, Waeber B, Brunner HR, Gavras I y Davies RO: Antihypertensive effect of the new oral angiotensin-converting enzyme inhibitor «MK-421». *Lancet* 2:543-547, 1981.
10. Bergstrand R, Johansson S, Vedin A y Wihelmsen C: Comparison of once-a-day and twice-a-day dosage regimens of enalapril (MK-421) in patients with mild hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 14:136P-137P, 1982.
11. Turini GA, Waeber B y Brunner HR: The renin-angiotensin system in refractory heart failure: clinical, haemodynamic and hormonal effects of captopril and enalapril. *Eur Heart J* 4 (suppl. A):189-197, 1983.
12. Moncloa F, Sromovsky JA, Walker JF y Davies RO: Enalapril in hypertension and congestive heart failure. Overall review of efficacy and safety. *Drugs* 30 (suppl. 1):82-89, 1985.
13. Herrera-Acosta J, Pérez-Grovas H, Fernández M y Arriaga J: Enalapril in essential hypertension. *Drugs* 30 (suppl. 1):35-46, 1985.
14. Nussberger J, Biollaz J, Waeber B y Brunner HR: Chronic treatment of hypertensive patients with converting enzyme inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 8 (suppl. 1): s20-s25, 1986.
15. Cesaris RD, Ranieri G, Salzano EV y Liberatore SM: Once daily therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors

- in mild hypertension: a comparison of captopril and enalapril. *J Hypertens* 5 (suppl. 5):s595-s597, 1987.
16. Sharpe DN: Clinical evidence of benefit from angiotensin converting enzyme inhibitors in heart failure. *Current Opinion in Cardiology* 3 (suppl. 1):s83-s95, 1988.
 17. Gilchrist NL, Nicholls MG, Ewer TC, Livesey JH y Sainsbury R: A comparison of long acting nifedipine and enalapril in elderly hypertensives: a randomised, single-blind, cross-over study. *Journal of Human Hypertension* 2:33-39, 1988.
 18. Salvetti A y Arzilli F: Chronic dose-response curve of enalapril in essential hypertensives. An Italian multicenter study. *Am J Hypertens* 2:352-354, 1989.
 19. Atlas SA, Case DB, Yuan Yu Z y Laragh JH: Hormonal and metabolic effects of angiotensin converting enzyme inhibitors. Possible differences between enalapril and captopril. *Am J Med* 76:13-17, 1984.
 20. Lijnen P, Staessen J, Fagard R y Amery A: Increase in plasma aldosterone during prolonged captopril treatment. *Am J Cardiol* 49:1561-1563, 1982.
 21. Hodsman GP, Brown JJ, Cumming AMM y cols.: Enalapril in the treatment of hypertension with renal artery stenosis. *Br Med J* 287:1413-1417, 1983.
 22. Carretero OA y Rabito SF: Vasodepressor hormones (kinins) in blood pressure regulation. En Kaufmann W, Bonner G, Lang R y Meurer A (eds.). *Primary hypertension. Basic mechanisms and therapeutic implications*. Springer-Verlag, págs. 19-30, 1986.
 23. Johnston CI, Clappison BH, Anderson WP y Yasujima M: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on circulating and local kinin levels. *Am J Cardiol* 49:1401-1404, 1982.
 24. Blumberg A, Nelp WB, Hegstrom RM y Scribner BH: Extracellular volume in patients with chronic renal disease treated for hypertension by sodium restriction. *Lancet* 2:69-73, 1967.
 25. Loomans HA, Roos JC, Boer P, Geyskes GG y Dorhout Mees E: Salt sensitivity of blood pressure in chronic renal failure: evidence for renal control of body fluid distribution in man. *Hypertension* 4:190-197, 1982.
 26. Davies DL, Schalekamp MA, Beevers DG, Brown JJ, Briggs JD, Lever AF, Medina AM, Morton JJ, Robertson JIS y Tree M: Abnormal relation between exchangeable sodium and the renin-angiotensin system in malignant hypertension and hypertension with chronic renal failure. *Lancet* 1:683-687, 1973.
 27. Gallimore MJ y Friberger P: Simple chromogenic peptide substrate assays for determining prekallikrein, kallikrein in inhibition and kallikrein «like» activity in human plasma. *Thrombosis Res* 25:293-298, 1982.
 28. Iwanaga S, Kato H, Morita T, Sugo T, Ohno Y, Onki M, Takada K y Sakakibara S: Measurement for kallikrein in urine. En Hemker HC. *Handbook of syntetic substrates for the coagulation and fibrinolytic systems*, por Martinus Nijhoff Publishers. Boston, págs. 117-119, 1983.
 29. Ondetti Ma, Rubin B y Cushman DW: Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science* 196:441-444, 1977.
 30. Patchett AA, Harris E, Tristram EW y cols.: A new class of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Nature* 288:280-283, 1980.
 31. Ferguson RK, Vlasses PH y Rotmensch HH: Clinical applications of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 77:690-698, 1984.
 32. Mimran A, Brunner HR, Turini GA, Haerber B y Brunner D: Effect of captopril on renal vascular tone in patients with essential hypertension. *Clin Sci* 57 (suppl. 5):421s-423s, 1979.
 33. Ferguson RK y Vlasses PH: Clinical pharmacology and therapeutic applications of the new oral angiotensin converting enzyme inhibitor, captopril. *Am Heart J* 101:650-656, 1981.
 34. Wauters JP, Waeber B, Brunner HR, Guignard JP, Turini GA y Gavras H: Uncontrollable hypertension in patients on hemodialysis: long-term treatment with captopril and salt subtraction. *Clin Nephrol* 16:86-92, 1981.
 35. De Zeeuw D, Navis GJ, Donker ABJM y De Jong PE: The angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril and its effects on renal function. *J Hypertens* 1 (suppl. 1):93s-97s, 1983.
 36. Jackson B, McGrath BP y Johnston CI: Correlation between angiotensin converting enzyme inhibition and the acute hypotensive response to MK421 in essential hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* (suppl. 7):99-104, 1982.
 37. Brunner HR, Wauters JP, McKinstry DN, Waeber B, Turini GA y Gavras H: Inappropriate renin secretion unmasked by captopril (SQ 14425) in hypertension of chronic renal failure. *Lancet* 2:704-707, 1978.
 38. Cooper WD, Doyle GD, Donohue J, Laher M, Ledingham JG, Raine AE, Melinck C, Unsworth J, Venkat Raman G, Vandenburg MJ, Woollard LM y Currie WJC: Enalapril in the treatment of hypertension associated with impaired renal function. *J Hypertens* 3 (suppl. 3):471s-474s, 1985.
 39. Hollenberg NK: Angiotensin converting enzyme inhibition and the kidney. *Current Opinion in Cardiology* 3 (suppl. 1):s19-s29, 1988.
 40. Hostetter Th, Olson JL, Rennke HG, Ventachalam MA y Brenner BM: Hyperfiltration in remnant nephrons: a potential adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 241:F85-F93, 1981.
 41. Meyer TW, Anderson S, Rennke HG y Brenner BM: Converting enzyme inhibitor therapy limits progressive glomerular injury in rats with renal insufficiency. *Am J Med* 79 (suppl. 3):31-36, 1985.
 42. Raij L, Chiou Xue-Chiou, Owens R y Wrigley B: Therapeutic implications of hypertension-induced glomerular injury. *Am J Med* 79 (suppl. 3C):37-41, 1985.
 43. Anderson S y Brenner BM: Therapeutic benefit of converting-enzyme inhibition in progressive renal disease. *Am J Hypertens* 1:380s-383s, 1988.
 44. Bauer JH, Reams GP y Lai SM: Renal protective effect of strict blood pressure control with enalapril therapy. *Arch Intern Med* 147:1397-1400, 1987.
 45. Ruilope LM, Miranda B, Morales JM, Rodicio JL, Romero JC y Raij L: Converting enzyme inhibition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 13:120-126, 1989.
 46. August Ph, Cody RJ, Sealey JE y Laragh JH: Hemodynamic responses to converting enzyme inhibition in patients with renal disease. *Am J Hypertens* 2:599-603, 1989.
 47. Berl T, Katz FH, Henrich WL, Torrent A y Schrier RW: Role of aldosterone in the control of sodium excretion in patients with advanced chronic renal failure. *Kidney Int* 14:228-235, 1978.
 48. Textor SC, Bravo EL, Fouad FM y Tarazi RC: Hyperkalemia in azotemic patients during angiotensin-converting enzyme inhibition and aldosterone reduction with captopril. *Am J Med* 73:719-725, 1982.
 49. Warren SE y O'Connor DT: Hyperkalemia resulting from captopril administration. *JAMA* 244:1551-1552, 1980.
 50. Zanella MT, Mattei E Jr, Draibe SA, Kater CE y Aizen H: Inadequate aldosterone response to hyperkalemia during angiotensin converting enzyme inhibition in chronic renal failure. *Clin Pharmacol Ther* 38:613-617, 1985.
 51. Millar JA, McGrath BP, Matthews PG y Johnston CI: Acute effects of captopril on blood pressure and circulating hormone levels in salt replete and depleted normal subjects and essential hypertensive patients. *Clin Sci* 61:75-83, 1981.
 52. Jackson B, Cubela R y Johnston CI: Effect of dietary sodium on angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibition and the acute hypotensive effect of enalapril (MK-421) in essential hypertension. *J Hypertens* 2:371-377, 1984.

53. Man In't Veld AJ, Schicht IM, Derkx FHM, De Brun JHB y Schalekamp Madh: Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (captopril) on blood pressure in anephric subjects. *Br Med J* 280:288-290, 1980.
54. Yamakado M, Nagano M, Umezu M, Tagawa H, Kiyose H y Tanaka S: Extrarenal role of aldosterone in the regulation of blood pressure. *Am J Hypertens* 1:276-279, 1988.
55. Carbonell LF, Carretero OA, Madeddu P y Scicli AG: Effects of a kinin antagonist on mean blood pressure. *Hypertension* 11 (suppl. I):84-88, 1988.
56. Wong PY, Talamo RC, Williams GH y Colman RW: Response of the kallikrein-kinin and renin-angiotensin systems to saline infusion and upright posture. *J Clin Invest* 55:691-698, 1975.