



Revista Latinoamericana de Hipertensión

ISSN: 1856-4550

latinoamericanadehipertension@gmail.com

Sociedad Latinoamericana de Hipertensión

Organismo Internacional

Carvajal, A.; Castillo, C.; Maiorana, C.; López, N.; Alvarez, Y.; Montoreano, R.  
Influencia del fosinopril sobre las concentraciones plasmáticas de endotelina 1 (et-1) y óxido nítrico  
(on) y su relación con los valores de presión arterial en paciente con hipertensión esencial  
Revista Latinoamericana de Hipertensión, vol. 1, núm. 2, abril-junio, 2006, pp. 87-90  
Sociedad Latinoamericana de Hipertensión  
Caracas, Organismo Internacional

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170224349006>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# **Influencia del fosinopril sobre las concentraciones plasmáticas de endotelina 1 (et-1) y óxido nítrico (on) y su relación con los valores de presión arterial en pacientes con hipertensión esencial**

Carvajal A., Castillo C., Maiorana C., N. López, Y. Alviarez, R. Montoreano.

Universidad de Carabobo, Servicio de Cardiología - Hospital Central de Maracay y Centro de Investigaciones Biomédicas - UC (BIOMED-UC).

## **Resumen**

**E**l Fosinopril es un IECA con posible acción sobre la enzima convertidora de endotelina (ECE), mientras el ON es un regulador del tono vascular. En esta investigación se midieron las concentraciones plasmáticas ET-1 y ON y su relación con la presión arterial en 30 pacientes con HTA esencial (3 en estadio I y 27 en estadio II, VI NJC) tratados con Fosinopril.

### **Materiales y Métodos**

Se midió la presión arterial cada 15 días durante 60 días de tratamiento. Las concentraciones plasmáticas de ET-1 (ELISA de doble captura) y ON (nitrato y nitrito -método de Grisse) fueron medidas antes y después del tratamiento.

### **Resultados**

Hubo una reducción significativa de 29,2 mmHg ( $p < 0,05$ ) en la presión arterial sistólica y de 18,58 mmHg ( $p < 0,05$ ) en la presión arterial diastólica. Para la ET-1 la mediana observada antes del tratamiento fue de 7,63 pg/mL y de 7,67 pg/mL después del tratamiento, mientras que la mediana de la concentración de ON fue de 3,56  $\mu\text{mol/L}$  antes del tratamiento y de 2,80  $\mu\text{mol/L}$  posterior al tratamiento.

Analizando la distribución de las concentraciones de ET-1 antes y después del tratamiento se pudo ver que los 7 de los 8 pacientes que se encontraban en el cuartil superior tuvieron un descenso significativo en la concentración del péptido (mediana 9,71 vs 7,79  $p = 0,0068$ .- Test de Wilcoxon).

## **Conclusiones**

El Fosinopril produjo una adecuada disminución de la presión arterial pero no se encontraron variaciones significativas en las concentraciones de ON mientras que la ET-1 se redujo significativamente en la mayoría de los pacientes que ingresaron al estudio con ET-1 superiores a 7,94 pg/mL, lo que los coloca en un subgrupo de interés para su posterior estudio. Financiado por FUNDACITE Aragua, CDCH-UC, Laboratorio Bristol Myers-Squibb

## **Palabras Claves**

Endotelina 1 (ET-1), Óxido Nítrico (ON), fosinopril.

## **Introducción**

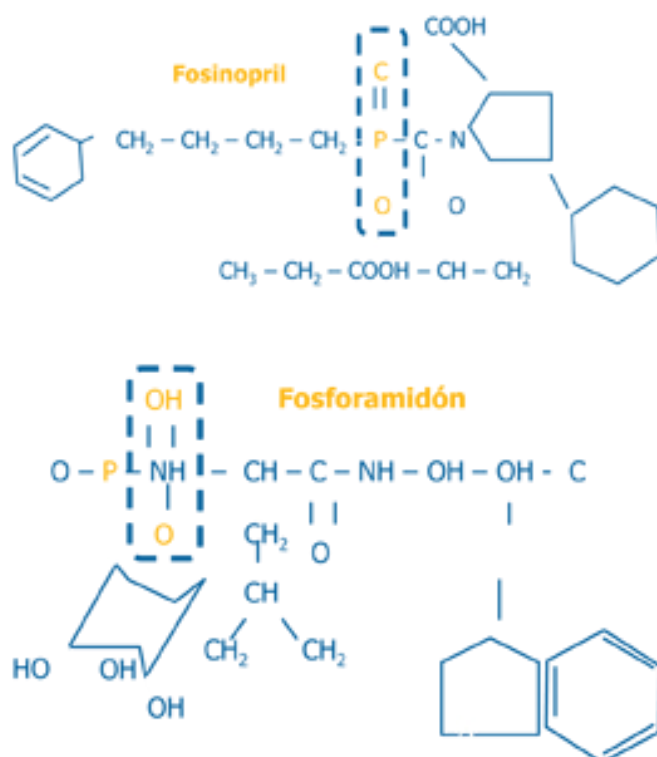
**L**a hipertensión arterial (HTA) sistémica es uno de los problemas de salud pública más importantes a nivel mundial, destacándose el papel del endotelio vascular y sus productos como sitios potenciales de regulación cardiovascular. La Endotelina 1 (ET-1) es un péptido vasoconstrictor derivado del endotelio que ha sido implicado en la patogénesis de la hipertensión arterial, aun cuando su papel en el control de la PA en normotensos e hipertensos permanece incierto.

Sabiendo que su acción sobre la presión arterial (PA) se ejerce a través de una secreción vascular local epicrina o autocrina, se argumenta que, en ambos casos, los niveles plasmáticos podrían ser normales, ya que no sería una clásica hormona endocrina circulan-

estaría recogiendo la porción remanente o circulante de la ET. Otra sustancia derivada del endotelio es el Óxido Nítrico. Estudios recientes sugieren que la producción total de óxido nítrico (ON) está disminuida en pacientes con hipertensión arterial esencial.

Fosinopril pertenece a una tercera generación de IECA caracterizado principalmente por emplear ácidos fosfínicos para su interacción con la ECA (enzima convertidora de angiotensina), en vez de un grupo sulfidrilo de los IECA clásicos. Aunque esto no ha sido totalmente dilucidado, recientes estudios han involucrado al grupo fosfínico del fosinopril en la inhibición de la ECE (enzima convertidora de endotelina), suposición que se ha visto respaldada por el descubrimiento del fosforamidón, este es un inhibidor experimental de la ECE, que cuenta dentro de su estructura con la presencia de un grupo fosfínico activo, al igual que el fosinopril. Fosinopril contiene un grupo lipídico soluble, lo que da como resultado una excreción dual (renal y hepática). El Fosinopril tiene una acción probada sobre la presión arterial de hipertensos estadio I y II, pero su potencial acción sobre la ET-1 sólo ha sido demostrada en insuficiencia cardíaca.

Estructura Molecular del IECA Fosinopril y del Inhibidor de Endoteliosforamidónna F



## Objetivo

En la búsqueda de una nueva terapéutica antihipertensiva, ver la influencia del Fosinopril sobre las concentraciones plasmáticas de Endotelina 1 (ET-1) y Óxido Nítrico (ON) en pacientes con HTA Esencial en el Servicio de Cardiología del Hospital Central de Maracay (HCM) en el período Octubre de 2002 - Junio de 2003.

## Pacientes y Métodos

Se seleccionaron 30 pacientes, constituidos por hombres y mujeres de la consulta externa del Servicio de Cardiología del Hospital Central de Maracay (HCM) que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión. La presión arterial fue medida en horas de la mañana, en posición de decúbito dorsal y sentada, con un esfigmomanómetro de mercurio luego de 5 minutos de reposo. A cada participante en el estudio se le omitió el uso de antioxidantes, ya que interferirían en la medición de nitratos/nitritos, igualmente le fue retirado en forma gradual el medicamento antihipertensivo utilizado luego de lo cual fueron incluidos en un período de lavado del medicamento de 1 semana. Al finalizar este período se midió la presión arterial con el procedimiento descrito anteriormente y se les clasificó de acuerdo al VI Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, U.S.A. Se les solicitó abstenerse de tomar alcohol y bebidas que contengan cafeína al igual que de fumar, por lo menos 24 horas antes del estudio, así como también fueron sometidos a una dieta libre de nitratos en las 24 horas previas a la toma de la muestra sanguínea.

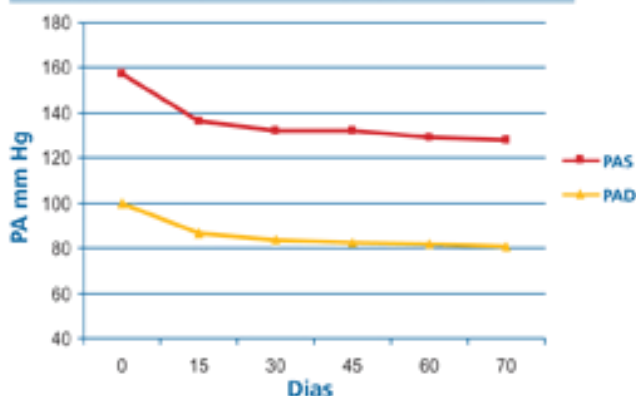
Se tomó 1 muestra de sangre venosa en posición sentada destinada para medir la concentración plasmática de endotelina-1 a través de la determinación cuantitativa por el método de ELISA y la concentración plasmática de óxido nítrico por el método colorimétrico (de Grisse). Luego de estos procedimientos comenzó el periodo de terapia con fosinopril que tuvo una duración de 60 días, el cual fue administrado por vía oral en dosis inicial de 20 mg una vez al día, que posteriormente se ajustó de acuerdo a la respuesta del paciente, entre 20 a 40 mg una vez al día. La respuesta de cada paciente al fosinopril se evaluó a través de controles de la presión arterial durante el tratamiento cada 15 días, en los mismos se evaluaron efectos adversos presentados al igual que el cumplimiento del tratamiento mediante el conteo de las tabletas retornadas. Al término de este periodo a cada paciente se le tomó una muestra de sangre venosa con el fin de determinar las concentraciones plasmáticas de endotelina 1 y de óxido nítrico por los métodos antes mencionados.

## Resultados

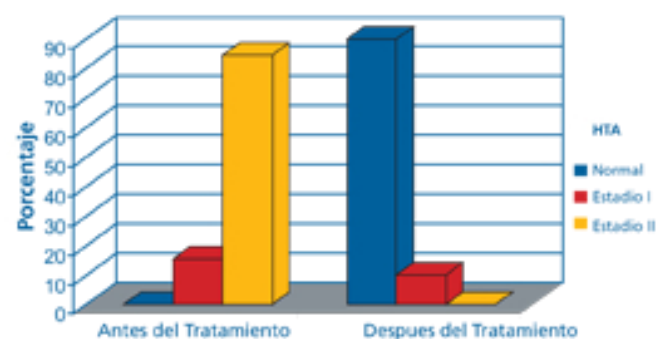
Características de la Muestra del Estudio, N = 30

Variable	Media	Desviación Estándar
Sexo (hombres/mujeres)	13 / 19	
Edad (años)	51.21	10.44
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.43	3.14
Hábito tabáquico (sí/no)	4 / 28	
Colesterol (mg/dL)	202.15	36.25
Glucemia (mg/dL)	88.37	10.78
NIUS (mg/dL)	12.98	2.52
Creatinina (mg/dL)	0.82	
PAS/PAD inicial (mm Hg)	156.93 / 99.31	11.21 / 5.19
Endotelina-1 inicial (pg/mL)	7.84	1.05
Óxido Nítrico inicial (μmol/L)	3.92	2.67

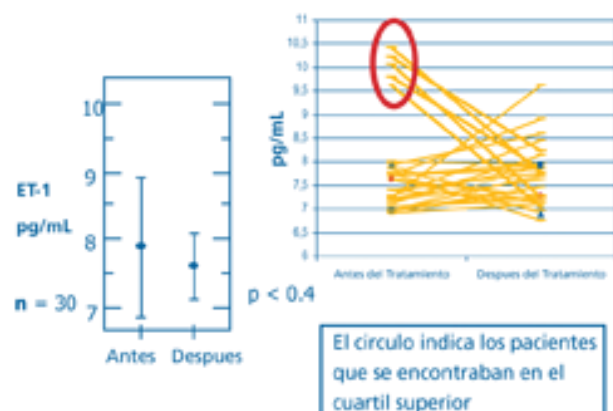
Evolución de la Presión Arterial durante el Tratamiento con Fosinopril.HCM,



Cambios en el estadio de HTA, antes y después del tratamiento con Fosinopril,. HCM,



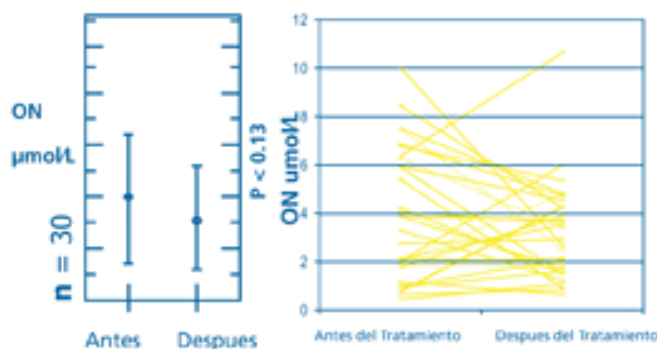
### Efectos del Fosinopril sobre la concentración plasmática de ET-1 antes y después del tratamiento con HTA esencial, HCM



### Efectos del Fosinopril sobre la concentración plasmática de ET-1 antes y después del tratamiento en 8 pacientes con valores iniciales de ET-1 $\geq 7,94$ pg/mL



### Cambios en la concentración plasmática de ON por efecto del Fosinopril . HCM,



### Conclusiones y Discusión

Hasta el momento no existen estudios que demuestren la influencia del fosinopril sobre las concentraciones plasmáticas de ET-1 en pacientes con HTA esencial. En este trabajo se demostró una reducción significativa y estable de la PA al cabo de 8 sem, utilizando Fosinopril como tratamiento antihipertensivo con una disminución de la PAS de 29,2 mm Hg y de la PAD de 18,5 mm Hg.

ON: No se encontraron cambios significativos en las concentraciones plasmáticas de ON antes y después del tratamiento.

ET-1: Para la muestra en su conjunto no se pudieron establecer cambios significativos en la concentración plasmática de ET-1.

Analizando las concentraciones de ET-1 de los 8 pacientes que se encontraban en el cuartil superior, se observó un descenso significativo en la concentración del péptido en 7 de ellos (mediana 9.71 vs 7.79 pg/mL,  $p = 0.0068$  - Test de Wilcoxon). Esto los ubica en un subgrupo de interés para estudios posteriores, en el cual los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tendrían una acción terapéutica específica. Es de destacar que no se encontró relación entre los valores de ET-1 y PA u otros parámetros medidos.

### Referencias

- Galatius-Jensen S, Wroblewski H, Emmeluth C, Bie P, et al. Plasma endothelin in congestive heart failure: effect of ACE inhibitor, Fosinopril. Cardiovasc Res 1996 dic;32(6): 1148-1154.
- Schiffrin EL. Endothelin: role in hipertensión. Biol Res 1998; 31(3): 199-208.
- Krum H., Reuven J., Viskoper R., Lacourciere Y., Budd M., Charlon V. The effect of an endothelin-1 receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. The New England Journal of Medicine. 1998; 338: 784-790.
- Ergul S., Parish D., Puett D., Ergul A. Racial differences in plasma endothelin-1 concentrations in individuals with essential hypertension. Hypertension 1996; 28:652-655.
- Cardillo C., Campia U., Crescence M., Kilcoyne C., Bryant M., Panza J. Improved endothelium-dependent vasodilation after blockade of endothelin receptors in patients with essential hypertension. Circulation 2002; 105: 452-456.