

## VELOCIDAD DE LA ONDA DE PULSO Y LA EXCRECIÓN URINARIA DE ALBUMINA EN PACIENTES HIPERTENSOS TRATADOS CON PERINDOPRIL

JORGE E. TOBLI<sup>1\*</sup>, CLAUDIO A. BELLIDO<sup>2</sup>, OSCAR R. IAVICOLI<sup>2</sup>, MARTA COSTA<sup>1</sup>, PEDRO FORCADA<sup>1</sup>, DANIEL J. PIÑEIRO<sup>2</sup>, JORGE LERMAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sección Hipertensión Arterial, Hospital Alemán; <sup>2</sup>Sección Hipertensión Arterial, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

**Resumen** La presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y la excreción urinaria de albúmina (EUA) han sido reconocidas como predictores de riesgo cardiovascular. Además, los trastornos de la *compliance* arterial (CA) evaluados mediante la velocidad de la onda de pulso elevada (VOP) están estrechamente relacionados con los cambios de la presión arterial y correlacionados con la mortalidad cardiovascular y la presencia de aterosclerosis. El objetivo primario de este estudio ha sido determinar la relación entre la VOP y la EUA en un grupo de pacientes no fumadores con hipertensión esencial y secundariamente evaluar los cambios producidos por un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (perindopril) sobre estas dos variables. En el estudio participaron setenta pacientes (33 hombres y 37 mujeres) hipertensos no fumadores, sin tratamiento previo, de 50 ± 7 años (entre 35-69). La VOP de todos los pacientes fue estudiada por medio de un dispositivo computarizado (Complior<sup>®</sup>) en el período basal y a los seis meses de tratamiento con perindopril. También se determinó la EUA por el método de inmunodifusión radial al inicio del tratamiento y luego de seis meses de tratamiento con perindopril (4.6 ± 1.4 mg/día). Al finalizar el estudio se observó una reducción significativa de la presión arterial sistólica (PAS) (160.2 ± 10.6 vs. 131.9 ± 7.1 mmHg, p<0.01), presión arterial diastólica (PAD) (100.6 ± 5 vs. 81.6 ± 4.8 mmHg, p<0.01), VOP (13.4 ± 1 vs. 9.1 ± 0.9 m/seg, p<0.01) y EUA (42.2 ± 19.3 vs. 11.1 ± 3.6 mg/día, p<0.01) al comparar estos valores con los del período basal. Por otra parte, la función renal evaluada por clearance de creatinina mostró una significativa mejoría en relación a los valores iniciales (87.5 ± 22.5 vs. 102.1 ± 23.5 ml/min, p<0.01). Asimismo, se apreció una significativa correlación positiva entre la EUA y la VOP al inicio del estudio (r = 0.81; p<0.01) y después de seis meses de tratamiento (r = 0.66; p<0.01). Además, en la VOP vs. la EUA, las diferencias entre el sexto mes y el punto de partida, también, demostraron una significativa correlación (r = 0.67; p<0.01); y, con el análisis de regresión múltiple, se evidenció que la VOP (relación t 5.76; p<0.001) fue la variable independiente más significativa asociada con la EUA. Estos resultados sugieren que existe un vínculo real entre la EUA y la VOP en pacientes no fumadores con hipertensión arterial, y además que la utilización de un inhibidor de la ECA puede modificar estos dos parámetros en forma similar.

**Palabras clave:** *compliance* arterial, velocidad de la onda de pulso, excreción urinaria de albúmina, inhibidor de la ECA

**Abstract** *Pulse wave velocity and urinary albumin excretion in hypertensive patients treated with perindopril.*

Systolic and diastolic blood pressures and urinary albumin excretion (UAE) have been recognized as predictors for cardiovascular risk. Furthermore, arterial compliance (AC) disorders assessed by increased aortic pulse wave velocity (PWV) are closely related to changes in blood pressure and strongly correlated with cardiovascular mortality and presence or extent of atherosclerosis. Our purpose in the present study was to determine a relationship between AC using PWV and UAE in a group of non-smoking patients with essential hypertension, and the level of interaction of ACE inhibition on these two variables. A total of 70 non-smoking never treated hypertensive patients (33 men and 37 women), aged 50 ± 7 years (range 35-69), have been enrolled in this study. All of them underwent PWV by a computerized device (Complior<sup>®</sup>) and UAE determination by radial immunodiffusion method, on baseline and after six months of treatment with perindopril (4.6 ± 1.4 mg/day). We have found a significant decrease of systolic blood pressure (160.2 ± 10.6 vs. 131.9 ± 7.1 mmHg, p<0.01), diastolic blood pressure (100.6 ± 5 vs. 81.6 ± 4.8 mmHg, p<0.01), PWV (13.4 ± 1 vs. 9.1 ± 0.9 m/sec, p<0.01), and UAE (42.2 ± 19.3 vs. 11.1 ± 3.6 mg/day, p<0.01) at the end of the sixth month when they were compared to baseline values. Furthermore, renal function was also improved by the treatment at the end of the study as illustrated by creatinine clearance (87.5 ± 22.5 vs. 102.1 ± 23.5 ml/min, p<0.01). Moreover, a high positive correlation between UAE and PWV at the beginning of the study (r = 0.81; p<0.01) and after six months of treatment (r = 0.66; p<0.01) was observed. In addition, PWV vs. UAE, differences between sixth month and baseline have shown a high correlation (r = 0.67; p<0.01) and using a multiple regression test we found that PWV (t ratio 5.76; p<0.001) was the most important and significant independent variable that correlates with UAE. These results suggest the existence of a real link between UAE and AC in non-smoking patients with arterial hypertension, and that ACE inhibition can similarly modify these two parameters.

**Key words:** arterial compliance, pulse wave velocity, urinary albumin excretion, ACE inhibitors

Viberti y otros<sup>1</sup> acuñaron el término microalbuminuria para indicar índices elevados de excreción urinaria de albúmina (EUA) de 20-200  $\mu\text{g}/\text{min}$  o 30-300  $\text{mg}/\text{día}$  en pacientes sin proteinuria manifiesta. El seguimiento confirmó que estos pacientes tuvieron un mayor riesgo de desarrollo de proteinuria significativa y de morir por enfermedades cardiovasculares<sup>2</sup>. Datos epidemiológicos sugieren que, incluso en personas no diabéticas, la microalbuminuria es un factor de riesgo para las complicaciones cardiovasculares como la hipertrofia ventricular izquierda, la cardiopatía isquémica y el infarto del miocardio, tal vez porque la proteinuria es indicador sensible de daño renal<sup>3-6</sup>. Varios estudios han evaluado la relación que existe entre la microalbuminuria y otros indicadores de daño del órgano blanco, como la masa ventricular izquierda. Algunos autores llegaron a la conclusión de que el daño renal y la hipertrofia ventricular izquierda son fenómenos paralelos<sup>7-9</sup>. También se ha postulado alguna relación entre el endurecimiento de las arterias y el aumento de la EUA en pacientes con hipertensión primaria y enfermedad vascular aterosclerótica. La asociación de la EUA aumentada con una presión del pulso (PP) más elevada, un correlato de la carga hemodinámica pulsátil y del endurecimiento de los vasos sanguíneos como factor importante de riesgo cardiovascular, podría explicar, en parte, por qué el aumento de la EUA anticipa problemas cardiovasculares en pacientes no diabéticos<sup>10, 11</sup>. La EUA también está asociada al aumento del grosor de las capas íntima y media de la carótida en pacientes con hipertensión primaria<sup>12, 13</sup>.

Actualmente, la velocidad de la onda de pulso (VOP) se considera un elemento útil de evaluación para la *compliance* arterial (CA), ya que los cambios en la CA están altamente relacionados con la VOP en pacientes hipertensos, así como también en sujetos normotensos<sup>14</sup>. A pesar de que existen algunas comunicaciones sobre una asociación entre la función renal y la VOP, pocos estudios han analizado la relación que existe entre la VOP y la EUA. Además, se ha informado una importante correlación entre la VOP y la EUA en pacientes diabéticos, pero nunca en pacientes hipertensos<sup>15</sup>.

Por otra parte, se ha demostrado que los inhibidores de la ECA tienen un efecto beneficioso para la estructura vascular y para la reducción de la EUA, lo cual ha sido reconocido, hace tiempo, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos<sup>16, 17</sup>. Por lo tanto, el objetivo de este estudio ha sido determinar si existió una relación entre la VOP y la EUA en un grupo de pacientes no fumadores con hipertensión arterial esencial de reciente comienzo y evaluar la función de un inhibidor de la ECA en relación con estos parámetros.

## Materiales y métodos

### *Diseño del estudio*

Se seleccionaron 70 pacientes no fumadores de ambos sexos (37 mujeres y 33 hombres) con edades entre 35 y 69 años, que reunían criterios de hipertensión arterial estadios I-II (JNC-VI) (18). En todos los casos se evaluó cada paciente mediante un examen clínico exhaustivo. Técnicos capacitados tomaron las mediciones de altura (cm) y peso (kg), y se calculó el índice de masa corporal (IMC) mediante la fórmula estándar ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Ninguno de los pacientes había recibido tratamiento específico para hipertensión o alguna droga antihipertensiva, y todos hacían una dieta no restrictiva con respecto al sodio. La VOP se midió al inicio del estudio y después del sexto mes de tratamiento. Se obtuvieron muestras de sangre para analizar creatinina plasmática (CrP) y se recolectó orina de 24 h., para evaluar la EUA. Como tratamiento antihipertensivo se utilizó un inhibidor de la ECA, perindopril, con una dosis inicial de 4  $\text{mg}/\text{día}$ . Todos los meses se midieron la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) con el fin de ajustar la dosis de perindopril, para obtener un valor inferior a 140 y/o 90  $\text{mmHg}$  respectivamente. En el estudio se excluyeron pacientes con hipertensión secundaria, tratamiento farmacológico anticonceptivo o embarazo, insuficiencia renal, diabetes mellitus, anemia, poliglobulia, enfermedades vasculares periféricas, obesidad ( $\text{IMC} > 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ), fibrilación auricular, hipercalemia o tratamiento con diuréticos. Por razones éticas, decidimos no incluir un grupo de control con placebo en este estudio. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado sobre las características y objetivos del experimento.

### *Medición de la presión arterial*

En cada examen, se registró la PAS y la PAD tres veces en el brazo izquierdo con un manómetro de mercurio estándar. El nivel de PAS se definió como la aparición del primer latido (Fase 1 de Korotkoff), y el nivel de PAD, como la desaparición del último latido (fase 5)<sup>18</sup>. Se utilizó un estetoscopio de dos cabezas (terminal Y), y se capacitó a los examinadores para desinflar el manómetro a una velocidad de 2  $\text{mm Hg}/\text{seg}$ . Antes de la medición, los pacientes permanecieron sentados durante 10 min. Los pacientes no consumieron alimentos, alcohol o café, y no desarrollaron ejercicio físico durante los 30 minutos previos al examen. El promedio de las tres lecturas de uno de los dos observadores se utilizó para el análisis de los datos. Por otra parte, si la lectura de la media difería en más de 4  $\text{mm Hg}$  entre los observadores, las tres mediciones se debían realizar nuevamente. El coeficiente de reproducibilidad intraobservador fue de 0.99. Se consideraron hipertensos los pacientes con PAS  $> 140 \text{ mm Hg}$  o PAD  $> 90 \text{ mm Hg}$ , o ambas. La presión de pulso (PP) se calculó por la diferencia entre la PAS y la PAD. La presión arterial media (PAM) se calculó con la suma de la PAD más un tercio de la PP.

### *Determinación de la VOP*

La VOP se determinó con un dispositivo automático no invasivo, *Complior*<sup>®</sup> (Colson AS, París, Francia), que permitió el registro de la onda de pulso "on line" y el cálculo automático de la VOP<sup>19</sup>. Las formas de onda de la presión de la arteria femoral y la arteria carótida se registraron de modo no invasivo con un transductor sensible a la presión TY-306 Fukuda (Fukuda, Tokio, Japón).

Las formas de las ondas se digitalizaron a una frecuencia de adquisición de muestra de 500 Hz. Luego, las dos for-

mas de onda se almacenaron en un *buffer* de memoria. Un sistema de pre-procesamiento analiza, automáticamente, la ganancia en cada onda y la ajusta para que las dos señales sean iguales. Los detalles de este procedimiento ya han sido publicados<sup>14</sup>. Cuando el operador observa una onda de pulso con la calidad adecuada en la pantalla de la computadora, se suspende la digitalización y se inicia el cálculo del retardo entre los dos trazos de presión. La medición se repite durante al menos 30 ciclos cardíacos, y se utiliza la media para el análisis final. Para medir la distancia recorrida por la onda de pulso, se mide la distancia que separa los dos sitios de registro sobre la superficie del cuerpo (D), puesto que el tiempo de tránsito (t) del pulso es determinado automáticamente por el Complior<sup>®</sup>. La VOP se calculó automáticamente con la fórmula:  $VOP = D/t$ . La validez de este método automático y su reproducibilidad ya han sido descritos con un coeficiente de repetibilidad intraobservador de 0.935 y un coeficiente de reproducibilidad interobservador de 0.890<sup>19, 20</sup>.

El concepto de la VOP como indicador de la *compliance* arterial radica en la ecuación de Branwell-Hill<sup>21</sup>.

$$VOP = \sqrt{\frac{\Delta P \cdot V}{\Delta V \cdot \rho}}$$

donde  $\Delta P \cdot V/\Delta V$  es la inversa de la distensibilidad,  $\Delta P$  es el cambio de la presión,  $V/\Delta V$  es el cambio relativo en el volumen arterial y  $\rho$  es la densidad de la sangre. El mismo observador, quien también estuvo a ciegas con respecto a la presión arterial antes evaluada de los pacientes, realizó todas las mediciones.

#### Procedimientos bioquímicos

Se utilizaron alícuotas de los sueros para determinar creatinina con el método de UV enzimático (Randox Laboratories Ltd., Crumlin, Irlanda del Norte). La EUA se evaluó por medio de inmunodifusión radial en placas apropiadas para detectar la baja concentración de dichas proteínas. Los *kits* utilizados en este estudio fueron Nanorid (*The Binding Site Ltd.*, Birmingham, Reino Unido) con una relación de medida de 4-50 mg/l. El valor de clearance de creatinina fue obtenido a partir de la fórmula de Cockcroft-Gault<sup>22</sup>.

#### Métodos estadísticos

Los valores se expresaron como media  $\pm$  desvío estándar (DS). Todos los análisis estadísticos se realizaron con valores absolutos y fueron procesados con InStat, versión 3.0 (*GraphPad Software, Inc.*, San Diego, California, EE.UU.). Las diferencias entre los valores de las medias, del período basal y el sexto mes, fueron evaluadas por la prueba t de Student. El coeficiente de Pearson o Spearman se utilizaron para determinar la correlación lineal entre los diferentes parámetros medidos cuando fue necesario. Se realizó análisis de regresión múltiple entre  $\Delta$  (diferencia entre el sexto mes y el período basal)  $\Delta$ EUA y  $\Delta$ VOP,  $\Delta$ PAS,  $\Delta$ PAD,  $\Delta$ PP,  $\Delta$ PAM,  $\Delta$ CrP y edad, utilizando como variable dependiente  $\Delta$ EUA. Se consideró estadísticamente significativos a los valores de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Después de seis meses de tratamiento con perindopril no se observaron cambios significativos en el ritmo cardíaco ni tampoco en el IMC, como se muestra en la Ta-

bla 1. Todos los pacientes presentaron una reducción significativa de su PAS y PAD, asimismo, la VOP, la EUA y la CrP fueron significativamente más bajas que los registrados en el período basal, consecuentemente el clearance de creatinina presentó un valor significativamente mayor en relación al período inicial (Tabla 1). La EUA estuvo en el rango considerado como microalbuminuria ( $> 30$  mg/día  $< 300$  mg/día) en la mayoría de los pacientes al comienzo del estudio. Este hecho podría tener relevancia, puesto que estos pacientes fueron incorporados en el estudio con hipertensión arterial de reciente comienzo. Existió correlación positiva ( $p < 0.01$ ) entre la PAS y la VOP al inicio y al finalizar el estudio. Una correlación similar se halló entre la PAD y la VOP (Tabla 2). Asimismo, la relación entre la EUA y la VOP también fue positiva y con significación estadística ( $p < 0.01$ ) (Tabla 2). Cuando se relacionaron la CrP y la VOP se observó correlación positiva ( $p < 0.01$ ) entre estas dos variables al inicio del estudio, así como a los seis meses (Tabla 2). No existió correlación significativa entre los delta ( $\Delta$  seis meses-período basal) VOP y  $\Delta$ PAS,  $\Delta$ PAD,  $\Delta$ CrP y la edad de los pacientes, como se puede observar en la Tabla 3. Finalmente, el análisis de regresión lineal múltiple, que incluyó todas las variables estudiadas, demostró que  $\Delta$ VOP fue la variable independiente más significativa asociada positivamente con  $\Delta$ EUA ( $p < 0.001$ ), como se ilustra en la Tabla 4 y la Fig. 1.

TABLA1.— Parámetros evaluados en período basal y al finalizar el sexto mes.

Media $\pm$ DS	Basal (n = 70)	Sexto mes (n = 70)	p
Edad (años) (rango)	50 $\pm$ 7 (35 - 69)	-	-
Altura (cm)	169.3 $\pm$ 8.7	-	
Peso (kg)	72.5 $\pm$ 11.2	71.2 $\pm$ 10.6	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24.8 $\pm$ 1.5	24.5 $\pm$ 1.3	NS
FC (latidos/min)	72 $\pm$ 7	70 $\pm$ 7	NS
PAS (mm Hg)	160.2 $\pm$ 10.6	131.9 $\pm$ 7.1	<0.01
PAD (mm Hg)	100.6 $\pm$ 5	81.6 $\pm$ 4.8	<0.01
PP (mm Hg)	59.5 $\pm$ 10.1	50.3 $\pm$ 6.7	<0.01
PAM (mm Hg)	120.3 $\pm$ 5.5	98.2 $\pm$ 4.7	<0.01
CrP (mg/dl)	1.05 $\pm$ 0.16	0.88 $\pm$ 0.11	<0.01
Clearance de Creatinina (ml/min)	87.5 $\pm$ 22.5	102.1 $\pm$ 23.5	<0.01
EUA (mg/día)	42.2 $\pm$ 19.3	11.1 $\pm$ 3.6	<0.01
VOP (m/seg)	13.4 $\pm$ 1	9.1 $\pm$ 0.9	<0.01

Datos expresados como media  $\pm$  DS: CrP = Creatinina plasmática; EUA = Excreción urinaria de albúmina; IMC = Índice de masa corporal; PAD = Presión arterial diastólica; PAM = Presión arterial media; PAS = Presión arterial sistólica; PP = Presión de pulso; FC = Frecuencia cardíaca; VOP = Velocidad de la onda de pulso. NS: No significativo

TABLA 2.— Relación entre diferentes variables en período basal y al finalizar el sexto mes.

Variables	Basal				Sexto mes			
	r	r <sup>2</sup>	p	95% IC	r	r <sup>2</sup>	p	95% IC
VOP & PAS	0.69	0.47	<0.01	0.54 a 0.79	0.43	0.19	<0.01	0.22 a 0.61
VOP & PAD	0.56	0.32	<0.01	0.38 a 0.70	0.53	0.28	<0.01	0.32 a 0.68
VOP & EUA	0.81	0.66	<0.01	0.71 a 0.87	0.66	0.44	<0.01	0.51 a 0.78
VOP & CrP	0.67	0.45	<0.01	0.52 a 0.78	0.35	0.11	<0.01	0.10 a 0.52
PP & EUA	0.55	0.30	<0.01	0.36 a 0.69	0.32	0.10	<0.01	0.10 a 0.52
PAM & EUA	0.42	0.17	<0.01	0.20 a 0.59	0.35	0.12	<0.01	0.13 a 0.54

CrP = Creatinina plasmática; EUA = Excreción urinaria de albúmina; PAD = Presión arterial diastólica; PAM = Presión arterial media; PAS = Presión arterial sistólica; PP = Presión de pulso; VOP = Velocidad de la onda de pulso; r = Coeficiente de Pearson; r<sup>2</sup> = Coeficiente de determinación; p = nivel de significación; IC = Intervalo de confianza; NS = No significativo.

TABLA 3.— Correlación lineal entre ΔVOP y las diferentes variables

Variables	r	r <sup>2</sup>	p	95% IC
ΔVOP & ΔPAS	0.22	0.04	0.06 (NS)	-0.01 a 0.45
ΔVOP & ΔPAD	-0.11	0.01	0.36 (NS)	-0.33 a 0.12
ΔVOP & ΔCrP	-0.19	0.03	0.11 (NS)	-0.40 a 0.04
ΔVOP & Edad	0.19	0.03	0.12 (NS)	-0.04 a 0.40

Δ = Diferencia entre el período basal y el sexto mes; VOP = Velocidad de la onda de pulso; PAS = Presión arterial sistólica; PAD = Presión arterial diastólica; CrP = Creatinina plasmática; r = Coeficiente de Pearson; r<sup>2</sup> = Coeficiente de determinación; p = nivel de significación; IC = Intervalo de confianza; NS = No significativo.

TABLA 4.— Resultados del análisis de regresión múltiple.

Constante	Variable	t	p
ΔEUA	ΔVOP	5.76	< 0.001
ΔEUA	ΔPAS	1.05	0.29 (NS)
ΔEUA	ΔPAD	0.12	0.90 (NS)
ΔEUA	ΔPP	0.84	0.39 (NS)
ΔEUA	ΔPAM	0.83	0.40 (NS)
ΔEUA	ΔCrP	1.38	0.16 (NS)
ΔEUA	ΔEdad	1.17	0.24 (NS)

Δ = Diferencia entre el período basal y el sexto mes; EUA = Excreción urinaria de albúmina; VOP = Velocidad de la onda del pulso; PAS = Presión arterial sistólica; PAD = Presión arterial diastólica; PP = Presión de pulso; PAM = Presión arterial media; CrP = Creatinina plasmática.

## Discusión

En este estudio de pacientes con hipertensión esencial inicial no tratados previamente, se observó la normali-

zación de la presión arterial con un inhibidor de la ECA después de seis meses de tratamiento. Asimismo, la CA, medida por medio de la VOP, y los parámetros renales, evaluados mediante la EUA y el clearance de creatinina, revelaron una mejoría sustancial en comparación con los datos basales.

El daño de las grandes arterias es un factor importante que contribuye a la morbilidad y a la mortalidad cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial<sup>23-25</sup>. La VOP, aceptada actualmente como un marcador confiable de la CA, ha probado ser un indicador de riesgo cardiovascular, ya que una VOP superior a 13 m/seg representa un índice predictor de mortalidad cardiovascular con altos niveles de correlación<sup>26</sup>. Por otra parte, el vínculo real entre los trastornos de la CA y valores elevados de la EUA no ha sido elucidado hasta la actualidad. La PP, otro índice de la CA, tiene una estrecha relación con la EUA anormal. La EUA aumentó junto con los quintiles de la PP en los modelos de regresión logística corregidos por edad, donde la PP fue mejor predictor de la EUA elevada que la PAS e independiente de la presión arterial media<sup>11</sup>. Además, cuando se graficó la condición de la EUA elevada contra las diferentes variables, como la condición de fumador activo, edad, PP, PAM, índice de masa ventricular o colesterol HDL y LDL, solamente la PP y el índice de masa ventricular izquierda y la condición de paciente fumador fueron predictores independientes.

Los determinantes de la PP son el volumen sistólico, la velocidad de descarga sistólica y la rigidez del árbol arterial<sup>27, 28</sup>. Como las mediciones del volumen sistólico no influyen en los valores de la EUA, el endurecimiento vascular elevado es la causa más probable del aumento de la PP, probablemente debido al grado de degeneración aterosclerótica de las arterias de capacitancia<sup>29</sup>.

La aterosclerosis, una enfermedad en la que las lesiones macrovasculares segmentarias y las anomalías microvasculares difusas tienden a coexistir con diferentes

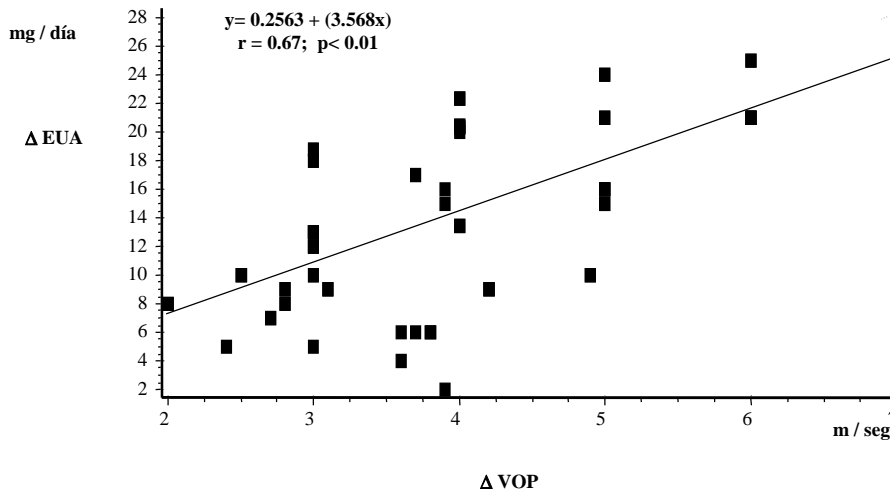


Fig. 1.— Relación entre  $\Delta$  (basal sexto mes) excreción urinaria de albúmina ( $\Delta$ EUA) y  $\Delta$  velocidad de la onda de pulso ( $\Delta$ VOP). La correlación positiva significativa ( $p < 0.01$ ) entre estas dos variables sugiere que los cambios de *compliance* arterial podrían estar asociados a la EUA y que el tratamiento con el inhibidor de la ECA parece modificar ambos parámetros en forma similar.

grados de afectación en la mayoría de los pacientes hipertensos, también puede aumentar la EUA por el daño generalizado del endotelio vascular<sup>10, 30</sup>. De acuerdo con esto, recientemente, se ha demostrado cierta mecánica anormal de la aorta torácica, asociada con EUA elevada<sup>31</sup>.

Debido a que la enfermedad arterial de los miembros inferiores se reconoce actualmente como signo de macroangiopatía extendida<sup>32</sup>, esta situación también podría estar asociada con la microalbuminuria por la disfunción endotelial. Por esta razón decidimos en este trabajo excluir a los pacientes con enfermedad vascular periférica y centrarnos sólo en aquellos hipertensos esenciales de reciente comienzo.

La relación entre la EUA y la VOP en sujetos hipertensos no fumadores, no diabéticos, que se describe aquí por primera vez, puede ayudar a explicar por qué los niveles elevados de EUA son predictores de eventos cardiovasculares en tales pacientes. Además de la independencia de otras enfermedades vasculares concomitantes, esto también sugiere que la VOP, en lugar de representar un sencillo marcador de la CA, es más sensible que la PP en la predicción de cambio de la EUA, como se ve claramente en el análisis de regresión múltiple en nuestro estudio.

La disfunción endotelial descrita en la hipertensión arterial, produce fugas de albúmina hacia la pared aórtica y hacia la orina<sup>33, 34</sup>. El exceso de albúmina y el fluido asociado pueden endurecer la pared aórtica y, posiblemente, contribuir a la relación observada entre la EUA y la VOP. La inhibición de la ECA con perindopril puede corregir la función de la células endoteliales y por esta

vía contrarrestar el proceso patológico. Por lo tanto, como la EUA, incluso dentro de su valor normal, está relacionada con el riesgo de complicaciones cardiovasculares, la medición de la albúmina urinaria podría aportar información clínica importante para el manejo de pacientes con hipertensión esencial<sup>34</sup>. Vale la pena hacer hincapié en que los pacientes de nuestro estudio eran no fumadores y padecían de hipertensión arterial inicial. Como resultado, el hallazgo de la EUA dentro de valores microalbuminúricos indica la importancia de detectar cambios renales subclínicos, morfológicos o funcionales, tan precozmente como sea posible. Asimismo, estos datos sugieren una asociación entre los trastornos de la CA y ciertos cambios microvasculares renales que coexisten con la hipertensión arterial y que producen daños renales subclínicos. Además, la correlación positiva y significativa entre la CrP elevada y la VOP aumentada al inicio así como después del tratamiento con el inhibidor de la ECA indica, en primer lugar, cierto vínculo entre la pared vascular y los cambios en la función renal y, en segundo lugar, la interacción en este proceso de un tratamiento específico, como el de la inhibición de la ECA. Por esta razón es importante identificar tempranamente estas alteraciones y comenzar tratamiento antihipertensivo adecuado para revertir precozmente los cambios funcionales y estructurales en las paredes de las arterias, como asimismo en el riñón.

Los datos que surgen de la función del sistema renina-angiotensina (SRA) tisular mejoran nuestro conocimiento sobre la fisiopatología de la hipertensión y sobre otros trastornos vasculares como, por ejemplo, el remodelado

vascular. Algunos investigadores han proporcionado un sorprendente número de datos que indican que el SRA del tejido está realmente presente en todos los órganos más importantes de la economía: corazón, cerebro, vasos sanguíneos, adrenales, riñón, etc. El impacto del SRA en los glomerulos renales y en los vasos ya ha sido reconocido ampliamente<sup>35</sup>. Los cambios que se producen en la estructura de las grandes arterias asociados a la hipertensión y a la edad tardan en revertirse cuando desciende la presión arterial, según se observó recientemente en un modelo animal<sup>36</sup>. El tratamiento antihipertensivo de ratas espontáneamente hipertensas con inhibidores de la ECA ha demostrado la regresión dosis-dependiente de la relación media/lumen de las arterias pequeñas y arteriolas<sup>37,38</sup>. Los estudios clínicos han demostrado también que cuando los pacientes con hipertensión esencial, no tratados previamente, reciben perindopril, la estructura anormal de los vasos de resistencia revierte a la normalidad; por el contrario, el tratamiento con bloqueadores  $\beta$ , como el atenolol, no es efectivo en ese aspecto<sup>39-40</sup>. Vale la pena mencionar que el tratamiento antihipertensivo con inhibidores de la ECA puede normalizar la estructura alterada de los vasos de resistencia que se observa en la hipertensión esencial; un efecto que no solo depende de la capacidad de los mismos para reducir la presión arterial, sino además de interactuar con algunos mecanismos neurohumorales complejos<sup>41-43</sup>.

Para finalizar, si bien la relación entre VOP y EUA fue inicialmente descrita en pacientes con diabetes mellitus y angiopatía<sup>15</sup>, consideramos que nuestro estudio es la primera comunicación del interesante vínculo entre la EUA y la VOP en una población de pacientes no diabéticos, no fumadores, con hipertensión arterial inicial sin previo tratamiento, según lo sugerido por la significativa asociación entre  $\Delta$ EUA y  $\Delta$ VOP observada en el presente trabajo. Asimismo, el tratamiento con los inhibidores de la ECA mejora ambos parámetros, probablemente al interactuar tanto con la pared de los vasos como con las estructuras renales.

## Bibliografía

- Viberti GC, Hill RD, Jarret RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; 1: 1430-2.
- Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, Verter J. The prognostic significance of proteinuria. The Framingham study. *Am Heart J* 1984; 108: 1347-52.
- Sammuelsson O, Wilhelmson L, Elmfeldt D, et al. Predictors of cardiovascular morbidity in treated hypertension. Results from the primary preventive trial in Goteborg, Sweden. *J Hypertens* 1985; 3: 167-76.
- Bulpitt CJ, Beevers DG, Butler A, et al. The survival of treated hypertensive patients and their causes of death: A report from the DHSS hypertensive care computing project (DHCCP). *J Hypertens* 1986; 4: 93-9.
- Kaplan N.M.: Microalbuminuria: A risk factor for vascular and renal complications of hypertension. *Am J Med* 1992; 92: 8S-12S.
- Haffner SM, Stern MP, Gruber KK, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Microalbuminuria: Potential markers for increased cardiovascular risk factors in non-diabetic subject? *Arteriosclerosis* 1990; 10: 727-31.
- Pontremoli R, Viazzi F, Sofia A, et al. Microalbuminuria: A marker of cardiovascular risk and organ damage in essential hypertension. *Kidney Int* 1997; 52 (Suppl 63): S163-S165.
- Rodon J, Gomez-Sanchez MA, Baldo E, et al. Microalbuminuria is correlated with left ventricular hypertrophy in male hypertensive patients. *J Hypertens* 1991; 9 (Suppl 6): S148-S149.
- Pedrinelli R, Di Bello V, Catapano G, et al. Microalbuminuria is a marker of left ventricular hypertrophy but not hyperinsulinemia in nondiabetic atherosclerotic patients. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 900-6.
- Decker T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevolden A. Albuminuria reflects widespread vascular damage: the Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 75: 71b-74b.
- Pedrinelli R, Dell'Omo G, Penno G, et al. Microalbuminuria and pulse pressure in hypertensive and atherosclerotic men. *Hypertension* 2000; 35: 48-54.
- Mykkanen L, Zaccaro D, O'Leary D, Howard G, Robbins DC, Haffner SM. Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness in nondiabetic and NIDDM subjects. The insulin resistance atherosclerotic study (IRAS). *Stroke* 1997; 28: 1710-6.
- Bigazzi R, Bianchi S, Nenci R, Baldari D, Baldari G, Campese VM. Increase thickness of carotid artery in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hum Hypertens* 1995; 9: 827-33.
- O'Rourke MF, Mancia G. Arterial stiffness. *J Hypertens* 1999; 17: 1-4.
- Takegoshi T, Hirai J, Shimada T, Saga T, Kitoh C. The correlation between pulse wave velocity and diabetic angiopathy. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1991; 28: 664-7.
- Sagar ME, van Bortel LM, Struijker Boudier HA. Resistance and conduit arteries following converting enzyme inhibition in hypertension. *J Vasc Res* 1997; 34: 67-81.
- Sica DA, Gehr TWB. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. In: Oparil S, Weber M.A. (Eds), *Hypertension: a companion to Brenner and Rector's The kidney*. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 2000, pp 599-609.
- The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Ach Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
- Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. *Hypertension* 1995; 26: 485-90.
- Bland J, Altman G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurements. *Lancet* 1986; 8: 307-11.
- Branwell JC, Hill AV. Velocity of transmission of the pulse wave and elasticity of the arteries. *Lancet* 1922; 1: 891-92.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
- Kannel WB, Stokes J. Hypertension as a cardiovascular risk factor. In: Robertson J.I.S. (Ed.). *Handbook of hypertension: epidemiology of hypertension*. Vol. 6, Amsterdam: Elsevier Science Publishing. Amsterdam, 1985, pp 15-

- 34.
24. Dame B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional and prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1999; 13: 392-400.
25. Fang J, Madhavan S, Cohen H, Alderman MH. Measures of blood pressure and myocardial infarction in treated hypertensive patients. *J Hypertens* 1995; 13: 413-9.
26. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1111-7.
27. Smulyan H, Safar ME. Systolic blood pressure revisited. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1407-13.
28. Glasser SP, Arnett DK, Mc Veigh GE, et al. Vascular compliance and cardiovascular disease: a risk factor or a marker? *Am J Hypertens* 1997; 10: 1175-89.
29. Benetos A, Laurent S, Asiriari RG, Lacolley P. Large artery stiffness in hypertension. *J Hypertens* 1997, 15 (Suppl 2): S89-S97.
30. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995; 75: 71b-74b.
31. Tsioufis CP, Lambrou SG, Steganas CI, et al. Microalbuminuria is associated with abnormal thoracic aortic mechanics in essential hypertension. *Am J Cardiol* 2000; 86: 797-801.
32. Criqui MH, Denenberg JO. The generalized nature of atherosclerosis: How peripheral arterial disease may predict adverse events from coronary artery disease. *Vasc Med* 1998; 3: 241-5.
33. Tedgui A, Merval R, Esposito B. Albumin transport characteristics of rat aorta in early phase of hypertension. *Clin Res* 1995; 71: 932-42.
34. Cottone S, Vadala A, Magnano MT, et al. Endothelium-derived factors in microalbuminuric and non-albuminuric essential hypertensives. *Am J. Hyperten* 2000; 13: 172-6.
35. Fliser D, Ritz E. Does essential hypertension cause progressive renal disease? *J Hypertens* 1998; 16 (Suppl 4): S13-S15.
36. Giummelly P, Lartaud-Idjouadiene I, Marqué V, et al. Effects of aging and antihypertensive treatment on aortic internal diameter in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1999; 34: 207-11.
37. Thybo NK, Korsgaard N, Eriksen S, Christensen KL, Mulvany MJ. Dose-dependent effects of perindopril on blood pressure and small-artery structure. *Hypertension* 1994; 23: 659-66.
38. Skov K, Fenger-Gron J, Mulvany MJ. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a calcium antagonist, and an endothelin receptor antagonist on renal afferent arteriolar structure. *Hypertension* 1996; 28: 464-71.
39. Schiffrin EL, Deng LY, Larochelle P. Effects of a beta blocker or a converting enzyme inhibitor on resistance arteries in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 23: 83-91.
40. Thybo NK, Stephens N, Cooper A, Aalkjaer C, Heagerty AM, Mulvany MJ. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 474-81.
41. Intengan HD, Schiffrin EL. Role of endothelium in modulation of structural changes of small arteries in hypertension: effects of therapeutic intervention. *J Hypertension* 1998; 16 (Suppl 8): S97-S101.
42. Nankervis A, Nicholls G, Kilmartin G, Allen P, Ratnaik S, Martin F. Effects of perindopril on renal histomorphometry in diabetic subjects with microalbuminuria: a 3- year placebo-controlled biopsy study. *Metabolism* 1998; 12 (S1): 12-15.
43. Schwartkopf B, Brehm M, Mundhenke M, Strauer B. Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2000; 36: 220-5.

----

LA PORTADA

**Oscar Levaggi**

**Pareja en el jardín, 1992**

Oleo sobre tela, 70 x 70 cm. Cortesía de la Comisión Nacional de Energía Atómica, Predio TANDAR, Centro Atómico Constituyentes. Presidente de la Comisión Organizadora de la Exposición Permanente: Dr. A.J.G. Maroto. La exposición permanente está abierta al público.

Oscar Levaggi, pintor argentino, ha expuesto sus obras desde 1952. Miembro fundador del Grupo Diálogo. Fundador del "Taller Levaggi" en 1976. Ha participado en más de 300 muestras, entre ellas se encuentra la Colectiva de Pintores Latinoamericanos (Casa de Latinoamérica), Museos Municipal y Provincial (La Plata), Fra Angélico de Arte Moderno (Buenos Aires), de Arte Contemporáneo (Curitiba, Brasil) y muestras en Bonn, Berlín y Hamburgo (Alemania)<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Extractado de: *Comisión Nacional de Energía Atómica. Artistas Plásticos con la CIENCIA*, 101. Centro Atómico Constituyentes, Predio TANDAR, Buenos Aires, 1999; p 112.