

11230  
2 ej 1



# Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina  
División de Estudios Superiores

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

**PAPEL DE LOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA COVERTI-  
DORA EN EL TRATAMIENTO ACTUAL DE LA HIPERTEN-  
SION ARTERIAL**

**TESIS DE POSTGRADO**

**Que para obtener el Título de  
ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA**

**P r e s e n t a**

**Dra. Lilian Encalada Alvarado**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## C O N T E N I D O

I. INTRODUCCION

II. INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA

A. CAPTOPRIL

1.- Mecanismo de acción antihipertensivo.

2.- Efectos hemodinámicos.

3.- Efectos secundarios.

B. ENALAPRIL

1.- Mecanismo de acción antihipertensivo.

2.- Efectos hemodinámicos.

3.- Efectos secundarios

III. OBJETIVOS

IV. MATERIAL Y METODOS

V. RESULTADOS

VI. COMENTARIO

VII. CONCLUSIONES

VIII. BIBLIOGRAFIA

## DEDICATORIA

A mis padres, y, en ellos,  
a todos aquellos que esperan  
alientan e inspiran,

A mis hermanos Centroamericanos  
por su lucha continua.

Al Dr. Jaime Herrera-Acosta.  
Por su labor de investigador  
y Maestro en la difícil  
tarea de la Nefrología.

Al Dr. Héctor Pérez Grovas  
por compartir sus conoci-  
mientos y por su invalora-  
ble apoyo en la realiza-  
ción de mi tesis.

## I. INTRODUCCION

La hipertensión arterial se define como la elevación crónica de la presión arterial sistólica, diastólica ó de ambas (1) y es la enfermedad cradiovascular más frecuente en la actualidad ya que la presenta del 15 al 20% de la población general (2), de tal manera que representa un riesgo para la salud que generalmente se traduce en una reducción en la calidad y esperanza de vida de quien la sufre (3).

Sólo en 5-15% de los casos la hipertensión arterial se reconoce como secundaria a otras enfermedades ya sea renales, de origen endócrino neurógeno, vascular u otras causas. Mientras que en el resto no se ha definido claramente su fisiopatología. Parecería representar una situación en la que se imbrincan múltiples factores tales como predisposición genética, retención de sodio y agua en las paredes arteriolas, aumento de la reactividad vascular, estrechamiento de la luz arteriolar, etc (4, 5).

En la actualidad está bien establecido que el sistema renina angiotensina (SRA) además de ser un regulador primario de la presión sanguínea, es un factor contribuyente tanto en la patogenesis de la hipertensión arterial esencial como en la mayoría de las formas de la hipertensión secundaria, de tal manera que los productos que interfieren con el SRA prometen ser agentes terapéuticos centrales en el tratamiento antihipertensivo (6,7).

En los últimos años aparecieron y se han desarrollado inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I a II que han permitido manipular el SRA y controlar la presión desde este nuevo enfoque terapéutico.

## II. INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA

### A. CAPTOPRIL

En 1976, aparece el captopril como el primer inhibidor de la enzima convertidora, activo por vía oral, en el tratamiento de la hipertensión arterial (8).

A partir de entonces se ha acumulado una gran experiencia clínica y experimental que ha permitido establecer su mecanismo de acción, efectos hemodinámicos y sus efectos colaterales.

#### 1. MECANISMO DE ACCION

Es un inhibidor competitivo, potente y selectivo de la enzima convertidora que cataliza la conversión de angiotensina I a angiotensina II y la transformación de bradikina en fragmentos inactivos (6).

Se ha pensado que su principal efecto antihipertensivo se debe a la reducción de angiotensina II circulante y por lo tanto a la disminución del efecto vasoconstrictor del péptido, de la resistencia vascular periférica, de la producción de aldosterona y de la retención de sodio y agua, y por tanto a la contracción del volumen plasmático. Además se conoce que limita la secreción de catecolaminas (9).

El captopril a nivel del sistema Kalikreina-kinina inhibe la kininasa 2 que es semejante a enzima convertidora, y evita así la degradación de bradikina que directamente o a través de prostaglandinas provoca vasodilatación periférica (9).

El efecto antihipertensivo del captopril queda claramente establecido en hipertensión arterial asociada a hiperreninemia como en ratas con hipertensión renovascular aguda (10), y pacientes con hipertensión renovascular (11). Pero también es muy claro su efecto sobre hipertensión asociada a renina periférica normal o baja que incluye ratas con hipertensión renovascular crónica (10), ratas espontáneamente hiperten-

sas (10) y pacientes con hipertensión esencial (12).

Hay acuerdo general en que el captopril tendría su acción antihipertensiva a través de su potente efecto inhibitor de enzima conversora en modelos experimentales y en pacientes con hipertensión arterial que cursan con reninas periféricas elevadas, sin embargo no existe una explicación clara sobre su efecto antihipertensivo en los casos de hipertensión arterial asociados a renina periférica normal o baja, sobre todo si se considera que los antagonistas de angiotensina II como la saralasin no reducen la presión arterial en ratas con hipertensión renovascular crónica de dos riñones o de ratas espontáneamente hipertensas que cursan con renina periférica normal y en las que el captopril ha resultado ser muy efectivo (13,14).

Esto ha llevado a considerar la posibilidad de que los niveles de renina periférica no sean un indicador fiel del estado funcional del SRA en ciertas formas de hipertensión, especialmente si se toma en cuenta que la renina vascular puede jugar algún papel en mantener la hipertensión (15).

Se ha demostrado que los niveles de renina vascular están elevados en ratas hipertensas renovasculares, tanto en la etapa aguda donde la renina periférica esta alta como en la etapa crónica donde la renina periférica permanece normal (16,18). También se ha demostrado niveles altos de renina vascular en ratas espontáneamente hipertensas donde los niveles de renina periférica son normales (17,18).

Los niveles vasculares de renina responden claramente a manipulaciones, ya que aumentan con la administración de captopril y depleción de sal y disminuyen con las cargas de sal y la expansión de volumen (16,18).

Por lo tanto, se concluye que el sistema renina angiotensina vascular es funcional y contribuye al desarrollo y/o mantenimiento de la hipertensión arterial, a través de dos formas.

1.- Por su acción vasoconstrictora directa de angiotensina II sobre la musculatura lisa vascular, y

## 2.- Interfiriendo con la vasoconstricción neurogénica.

Sobre este último punto, varios investigadores han establecido que la angiotensina II facilita la liberación de noradrenalina de las vesículas presinápticas y al mismo tiempo inhibe la recaptación sináptica de noradrenalina y concluyen que captopril tiene su efecto por acción sobre el sistema renina angiotensina vascular y que incluso este podría ser su principal efecto antihipertensivo (19).

## 2. EFECTOS HEMODINAMICOS

El captopril provoca una reducción del 18 al 30% de resistencia periférica. Reduce las cifras tensionales sistólicas y diastólicas en un 20 a un 25%, tanto en decúbito supino como en posición erecta. En pacientes con cardiopatía hipertensiva el tratamiento a largo plazo reduce las paredes hipertrofiadas del ventrículo, provoca un ligero aumento del gasto cardíaco (15%) y del volumen latido (16%) sin alterar la frecuencia, aumenta el flujo sanguíneo renal y en pacientes depletados de sodio aumenta la filtración glomerular hasta en un 50% (20).

## 3. EFECTOS COLATERALES

Se ha descrito exantema hasta en un 1.9%, náuseas y vómitos hasta en un 0.6%, proteinuria en un 0.5%, disgeusia en el 0.5%, leucopenia en el 0.3%. Existen reportes aislados de edema angioneurótico y retención azoada (20,21). Debido a que este tipo de complicaciones son similares a las que se presentan con penicilamina y se atribuyen al grupo sulfhidrilo libre que comparten las moléculas de ambas drogas. Se han sintetizado inhibidores de enzima convertidora en los que este grupo ha sido reemplazado, siendo uno de ellos el enalapril (7,23).

## B. ENALAPRIL

El maleato de enalapril (MK-421) es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina I a II en etapa de investigación, con acciones farmacológicas similares al captopril (22).

A diferencia de éste último y con el fin de ser biológicamente más activo, el enalapril debe ser desesterificado en vivo a su diácido similar el N-S-L-etoxicarbonil-L-alanina-L-prolina (MK-422), para poder desarrollar completamente su actividad farmacológica (23).

El enalapril posee una estructura compleja que contiene un modelo hipotético del sitio activo de la enzima convertidora de angiotensina I a II, el grupo carboxilo que junto al grupo amino podrían interactuar con el ión zinc de enzima convertidora en forma similar a como lo hace el grupo sulfihidrido del captopril (Fig. 1) (24).

### 1. MECANISMO DE ACCION

Su mecanismo de acción es similar al captopril, después de su absorción el enalapril es hidrolizado a ácido enalaprílico (MK-422) que -- inhibe la enzima convertidora, enzima peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de angiotensina I a la substancia presora angiotensina II de tal manera que la inhibición de la enzima convertidora resulta en una baja en los niveles de angiotensina II periférica, inhibición dependiente de dosis; y potencia la respuesta depresora de bradikina (25). Tal vez su mecanismo de acción más importante dentro del rango de dosis usada terapéuticamente al igual que otros inhibidores de enzima convertidora sea la supresión sobre la acción facilitadora de angiotensina II -- sobre vasoconstricción neurogénica (19). También con enalapril se ha demostrado una baja de angiotensina II generada localmente dentro de tejidos tales como pared vascular, riñón y cerebro (19).

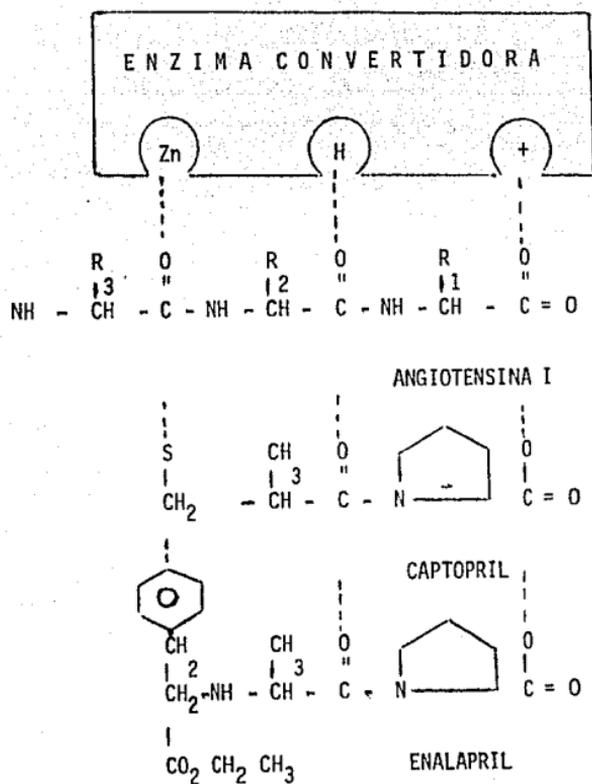


Fig. 1. Posible interacción bioquímica entre la enzima convertidora, angiotensina I, - captopril y enalapril.

## 2. EFECTOS HEMODINAMICOS

El enalapril tiene una acción inhibitoria sobre angiotensina II - leve in vitro pero es más efectivo in vivo (23,26), puesto que después de la administración oral a ratas depletadas de sodio provoca una disminución de la presión arterial 8 veces más potente que el captopril.

En 155 sujetos normales con 10 mg de enalapril se inhibió casi completamente la respuesta presora de la angiotensina administrada por vía parenteral y disminuyó la presión arterial (6,28,24,26,27,29). La misma dosis provocó inhibición máxima de enzima convertidora entre 4 y 10 hs - después de la administración oral, 24 hs después de la ingesta de la - droga la enzima convertidora persistió suprimida y no tuvo una completa recuperación sino hasta 72 hs de haberse administrado el enalapril (26), o sea es un inhibidor de la enzima convertidora de mayor duración en comparación con el captopril.

En pacientes hipertensos una dosis de 10 mg de enalapril fué suficiente para producir una caída máxima de la presión sanguínea la cual se hace aparente después de 4 hs y es más pronunciada alrededor de 12 a 18 hs.

Después de administrada una dosis de 20 mg este efecto dura más de 24 hs (30). El enalapril muestra mayor potencia, duración y similar - eficacia antihipertensiva.

Se ha encontrado que la presión sanguínea se normaliza en la mayoría de los pacientes durante la hospitalización y después de ser dados de alta sólo alrededor del 50% requirieron diurético, lo que indica que la depleción de sal potencia claramente su efecto (31).

## 3. EFECTOS COLATERALES

Actualmente se encuentra en etapa de investigación, sin embargo varios cientos de seres humanos han recibido enalapril y hasta el momento

no se han descrito efectos indeseables de importancia, no obstante se requieren estudios más extensos y en mayor número de pacientes para poder evaluar si la ausencia del grupo sulfhidrilo lo hace más apto al provocar menos efectos colaterales similares al captopril (32).

Se ha informado sólo un caso de leucopenia reversible (33) y un caso asociado a uremia reversible y glucosuria (34).

### III. OBJETIVOS

La finalidad del presente estudio es **evaluar** los siguientes aspectos del efecto antihipertensivo de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina I a II en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

1. Comparar el efecto de enalapril sobre la hemodinámica renal en hipertensión arterial esencial con el de propranolol.
2. Comparar el efecto antihipertensivo como droga única del enalapril y propranolol, en hipertensión arterial esencial a corto plazo.
3. Comparar enalapril con propranolol, en relación a su efecto antihipertensivo, dosis y requerimientos de diurético adicional para normalizar la tensión arterial a largo plazo (48 semanas) en pacientes con hipertensión arterial esencial.
4. Determinar el efecto y tolerabilidad de 20 mg de enalapril como -- droga única en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial esencial leve o moderada.
5. Evaluar el efecto antihipertensivo adicional y la tolerabilidad de -- una mezcla de enalapril y dosis bajas de tiazida.

#### IV. MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron pacientes con hipertensión arterial no complicada ambulatorios, de ambos sexos, con un rango de edad entre 33 y 68 años con una media de  $52 \pm 6.2$  años. La duración de la hipertensión arterial en promedio fué de  $100 \pm 20.1$  meses, con un rango entre 7 y 280 meses.

En cuanto a la severidad de la hipertensión arterial todos los pacientes presentaron un fondo de ojo normal o grado I-II según la clasificación de Keith Wagner (en el 27.3% la exploración fué normal, en el 61.4% presentaron alteraciones retinianas grado I y el 11.3% grado II). Electrocardiograficamente las 2/3 partes de nuestros pacientes presentaron algún grado de hipertrofia ventricular (generalmente incipiente) - mientras que el tercio restante fueron normales. En ningún caso se detectó alteración de la función renal.

Se excluyeron pacientes con hipertensión arterial secundaria o maligna, insuficiencia cardíaca, infarto al miocardio reciente, trastornos de conducción auriculoventricular, historia de encefalopatía hipertensiva, diabetes mellitus, asma bronquial, insuficiencia hepática o renal, - historia de rash en piel u otras alergias.

Una vez que aceptaron participar en el estudio se suspendió el tratamiento antihipertensivo que venían recibiendo durante un mínimo de - dos semanas y se les dejó con su dieta habitual.

El estudio comprendió 4 fases que se siguieron de acuerdo al siguiente protocolo:

##### Fase 1

En este primer grupo fueron estudiados 24 pacientes con hipertensión arterial esencial. Después de suspender los antihipertensivos los pacientes recibieron placebo dos tabletas dos veces al día por cuatro semanas.

Al terminar el período de placebo los pacientes fueron designados -

al azar a enalapril o propranolol. El grupo de enalapril recibió diariamente dos tabletas de 5 mg de enalapril y dos tabletas de placebo de igual forma a las tabletas de 40 mg de propranolol. Los pacientes del grupo de propranolol recibieron dos tabletas de 40 mg de propranolol y dos tabletas de placebo de igual forma a las tabletas de 5 mg de enalapril.

Después de cuatro semanas de tratamiento activo, los pacientes que tenían tensión arterial diastólica de más de 90 mmHg fueron tratados con una dosis máxima de 20 mg de enalapril o 120 mg de propranolol dos veces al día durante 8 semanas.

Durante el período placebo y de tratamiento activo se practicaron los siguientes exámenes de laboratorio cada dos semanas: citología hemática, química sanguínea, urianálisis, electrolitos séricos, calcio y fósforo, pruebas de función hepática, colesterol y triglicéridos, proteínas en orina de 24 hrs. y anticuerpos antinucleares. Cada cuatro semanas se practicó filtración glomerular, flujo plasmático renal, actividad plasmática de renina, aldosterona, noradrenalina y ac. vainillilmandélico urinarios.

## Fase 2

Posteriormente en un estudio abierto y comparativo 7 pacientes del grupo anterior que recibieron enalapril y 6 pacientes que recibieron propranolol se siguieron por un período de 48 semanas, agregando tiazidas para el control de la presión arterial.

Los pacientes fueron vistos quincenalmente por dos semanas y luego mensualmente hasta completar las 48 semanas.

Se tomó la presión arterial en la misma forma que a los pacientes de la fase anterior, así como pulso y peso. Se realizó examen físico y se interrogó intencionalmente sobre efectos colaterales. A las 24 y 48 semanas se les practicó filtración glomerular.

### Fase 3

A un tercer grupo de 20 pacientes en quienes la tensión arterial - diastólica se mantuvo por arriba de 90 mmHg después de dos semanas de recibir placebo se les dió tratamiento con 20 mg de enalapril, una tableta diaria por la mañana durante seis semanas.

En la primera visita, antes de iniciar el placebo, antes de iniciar el enalapril y a la tercera y sexta semana de tratamiento se les tomó la presión arterial en decúbito supino y en posición erecta en dos ocasiones después de 10 minutos en cada posición. Así mismo, se practicó exámen físico completo, se registró pulso, peso, citología hemática, - cuenta plaquetaria, urea, creatinina, ac. úrico, glucosa, transaminasa glutamoxalacética, fosfatasa alcalina, bilirrubinas totales, sodio, potasio, bicarbonato y proteínas en orina.

Se interrogó intencionadamente en busca de posibles efectos colaterales.

### Fase 4

En esta fase se incluyeron 18 pacientes, con presión arterial mayor a 90 mmHg después de haber recibido 20 mg de enalapril al día durante 6 semanas. Se comparó el efecto antihipertensivo adicional de placebo, de 12.5 mg y de 25 mg de hidroclorotiazida (HCTZ) adicionados a enalapril. Se designaron al azar en tres grupos, recibiendo por un período de 4 semanas en forma doble ciego:

Grupo 1: enalapril 20 mg más placebo.

Grupo 2: enalapril 20 mg más 12.5 mg de HCTZ, y

Grupo 3: enalapril 20 mg más 25 mg de HCTZ

En la primera visita, antes del enalapril y antes y después del -- tratamiento combinado se les tomó tensión arterial, exámen físico, pulso, peso y se interrogó sobre efectos colaterales.

### Análisis Estadístico.

Las cifras de tensión arterial están expresadas como media + error estandar, mientras que los resultados como el promedio + desviación -- estandar. Para el análisis estadístico se llevó a cabo la prueba t de student y los resultados fueron considerados significativos cuando - -  $p < 0.05$  (56).

## V. RESULTADOS

### Fase 1

En una primera fase fueron tratados 12 pacientes con enalapril y 12 pacientes con propranolol a dosis crecientes durante 12 semanas.

#### a) Efecto sobre presión arterial.

La tensión arterial media de ambos grupos está graficada en la figura 2, como podemos observar, con enalapril en el período basal la tensión arterial media promedio  $117 \pm 2$  y con tratamiento bajo a  $108 \pm 1$  mmHg ( $p < 0.05$ ), o sea en promedio disminuyó 9 mmHg. Con propranolol en el período basal la tensión arterial media promedio  $115 \pm 2$  y con tratamiento disminuyó a  $104 \pm 2$  ( $p < 0.05$ ), en promedio disminuyó 11 mmHg, no hubo diferencia estadística cuando se comparó la tensión arterial media después del tratamiento activo con ambas drogas.

La tensión arterial sistólica y diastólica de ambos grupos se observará en la figura 3, con enalapril en el período basal la tensión arterial sistólica fué de  $148 \pm 5.5$  y bajó a  $139 \pm 3.1$  ( $p < 0.025$ ), mientras que la diastólica de  $98 \pm 1.8$  bajó a  $89 \pm 2.2$  ( $p < 0.005$ ). Con propranolol la sistólica de  $149 \pm 3.8$  bajó a  $137 \pm 2.7$  ( $p < 0.025$ ) y la diastólica de  $102 \pm 2.1$  a  $88 \pm 1.4$  ( $p < 0.0005$ ).

En la tabla I se muestra la dosis requerida de antihipertensivos en ambos grupos después de 12 semanas de tratamiento.

La presión se controló en 8 de los 12 pacientes que recibieron enalapril y en 10 de los 12 pacientes que recibieron propranolol.

#### b) Efecto sobre Hemodinámica.

La frecuencia cardíaca con enalapril en el período control fué de  $69 \pm 3$  y aumentó a  $73 \pm 3$  (ns), mientras que con propranolol de  $68 \pm 2$  disminuyó a  $65 \pm 1$  (ns). La diferencia de frecuencia cardíaca entre ambas drogas durante el tratamiento activo fue estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ).

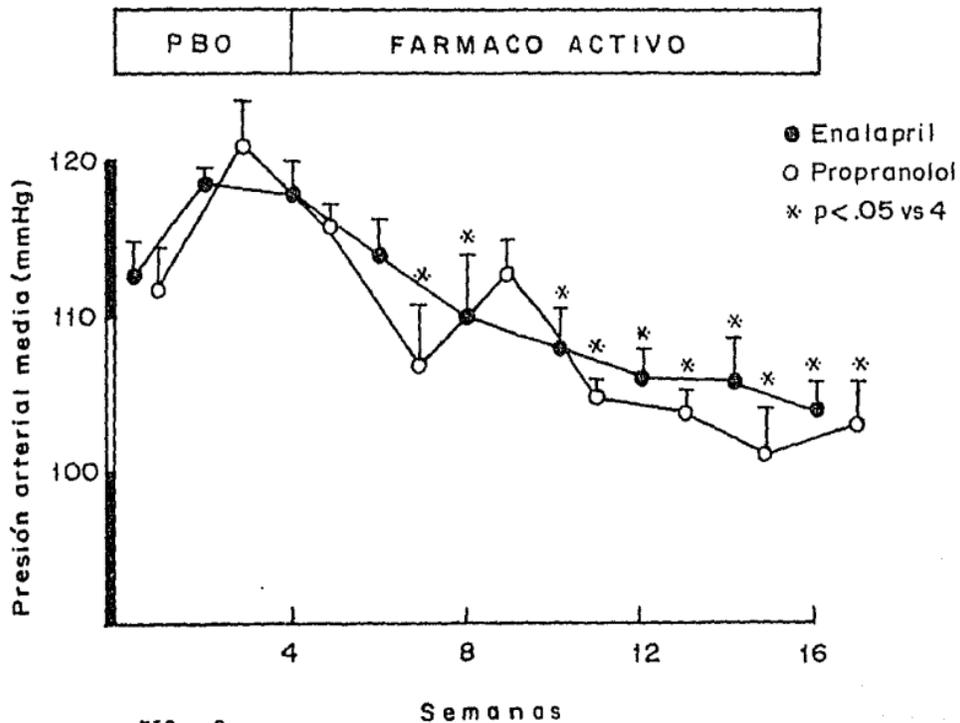


FIG. 2

TAM CON PLACEBO (PBO), ENALAPRIL Y PROPRANOLOL DURANTE LA FASE 1 DEL ESTUDIO.

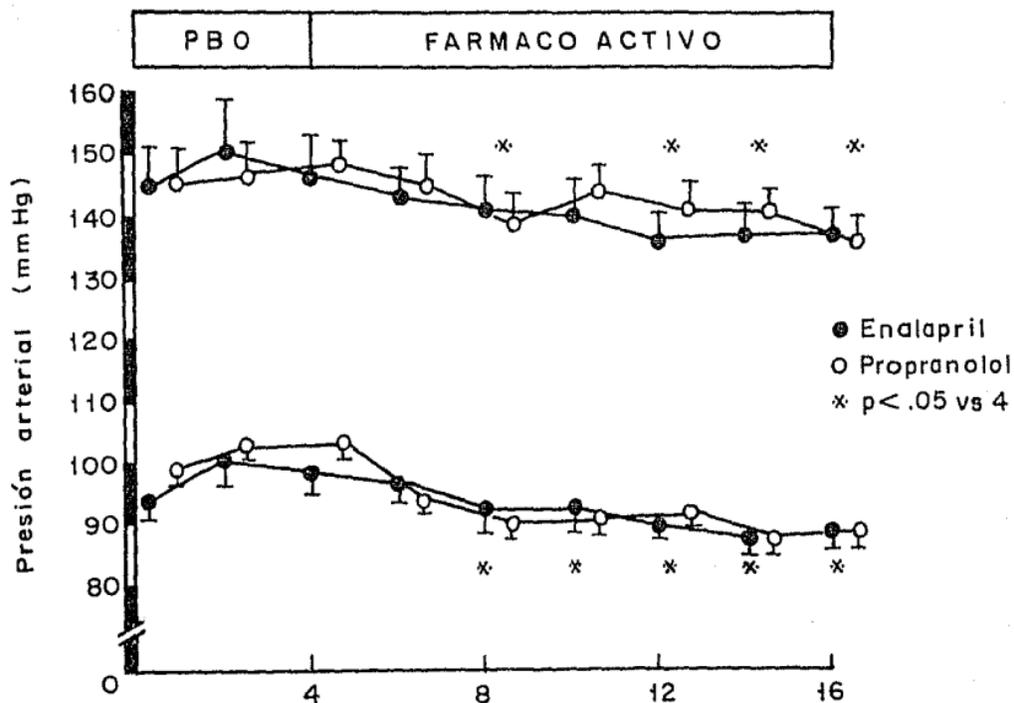


FIG. 3

Semanas

TA SISTOLICA Y DIASTOLICA CON PLACEBO (PBO) PROPRANOLOL Y ENALAPRIL A CORTO PLAZO.

TABLA I.

ENALAPRIL vs PROPRANOLOL  
EN HIPERTENSION ESENCIAL

REQUERIMIENTOS DESPUES DE 12 SEMANAS:

ENALAPRIL	5MG	10MG	20MG
NO. DE PTES.	3	7	2
PROPRANOLOL	40MG	80MG	120MG
NO. DE PTES.	3	5	4

Los valores de filtración glomerular se puede ver en la figura 4, - con enalapril en el período control fué de  $102 \pm 6.7$  y con tratamiento bajó a  $98 \pm 8.9$  ml/min, mientras que con propranolol de  $105 \pm 7.2$  disminuyó a  $87 \pm 4.9$  ml/min siendo estadísticamente significativa la diferencia cuando se compararon los resultados de filtración glomerular - entre ambas drogas durante el tratamiento activo ( $p < 0.05$ ).

El flujo plasmático renal con enalapril durante el período control fué de  $358 \pm 25.7$  y con tratamiento de  $368 \pm 32.9$  ml/min. Con propranolol de  $368 \pm 38.4$  y con tratamiento  $365 \pm 44.3$  ml/min, estas diferencias no fueron significativas.

c) Efecto sobre renina y aldosterona.

La actividad plasmática de renina en posición de pie con enalapril durante el período basal de  $1.87 \pm 0.34$  aumentó a  $6.53 \pm 2.16$  ( $p < 0.05$ ), y con propranolol varió de  $4.72 \pm 1.47$  a  $1.59 \pm 0.49$  (ns).

La aldosterona con enalapril varió de  $8.32 \pm 6.6$  a  $7.4 \pm 1.16$  (ns) y con propranolol de  $10.6 \pm 1.61$  a  $9.09 \pm 1.64$  (ns). La noradrenalina con enalapril cambió de  $21 \pm 3$  a  $15 \pm 3$  ( $p < 0.05$ ), mientras que con propranolol de  $19 \pm 2$  a  $21 \pm 3$  (ns).

El ácido vainillilmandélico, se modificó con enalapril de  $3.7 \pm 0.4$  a  $2.3 \pm 0.3$  ( $p < 0.001$ ) y con propranolol de  $3.7 \pm 0.3$  a  $2.4 \pm 0.4$  ( $p < 0.005$ ) No se detectaron cambios en la citología hemática, nitrógeno de urea, - creatinina, pruebas de función hepática, anticuerpos antinucleares y - - colesterol.

d) Efecto sobre lípidos.

Los triglicéridos se comportaron en forma diferente de acuerdo a la droga activa empleada, con enalapril de  $157 \pm 50.4$  disminuyeron a - -  $121 \pm 15.2$  ( $p < 0.05$ ) y con propranolol de  $179 \pm 75.7$  aumentaron a - -  $231 \pm 134.5$  mg/dl ( $p < 0.05$ ). La diferencia entre los valores de triglicéridos después del tratamiento activo entre ambas drogas también fue - estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) (Fig. 5).

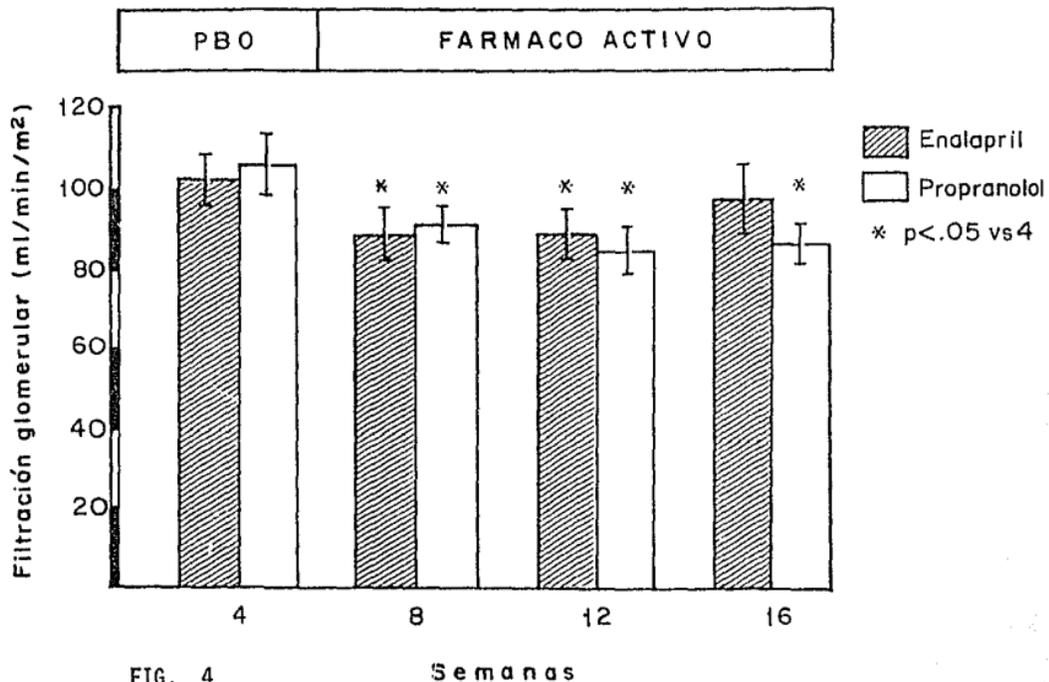


FIG. 4

FILTRACION GLOMERULAR DURANTE EL PERIODO CON PLACEBO Y TRATAMIENTO CON ENALAPRIL Y PROPRANOLOL A CORTO PLAZO.

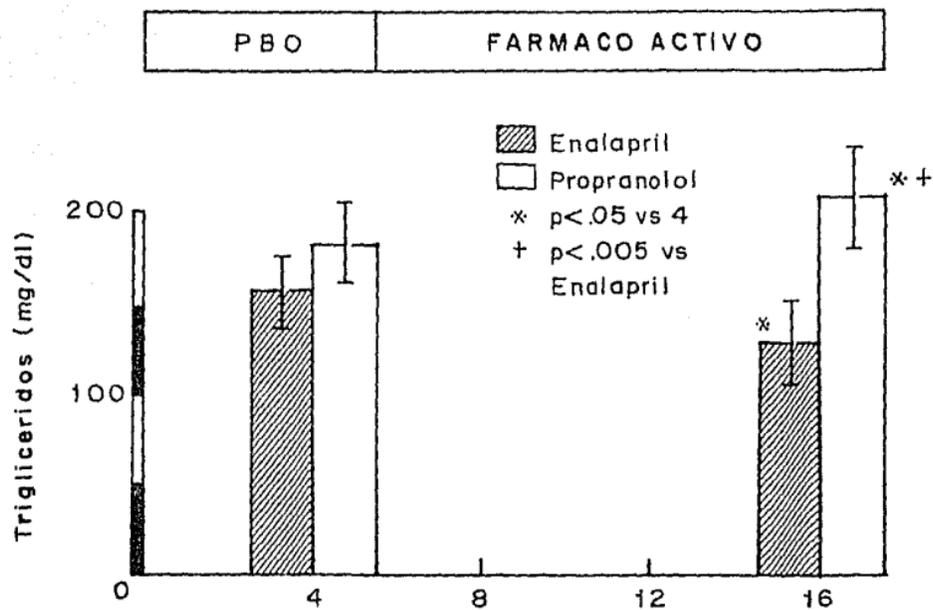


FIG. 5

Semanas

DETERMINACION DE TRIGLICERIDOS DURANTE EL PERIODO DE PLACEBO Y DURANTE EL TRATAMIENTO CON ENALAPRIL Y PROPRANOLOL.

e) Efectos colaterales.

En la tabla II, se muestran los efectos colaterales detectados durante esta fase. Con enalapril un paciente refirió mareo y en otro se detectaron extrasístoles fugaces. Además en 2 pacientes se encontró - albuminuria leve y transitoria que desapareció espontáneamente (200 y - 500 mg/día respectivamente). Cabe señalar que en ambos casos la protei- nuria coincidió con un episodio de urosepsis. Con propranolol 4 pa- cientes refirieron mareo y uno cefalea.

Fase 2

Se estudiaron 7 de los pacientes que recibieron tratamiento con - enalapril y 6 pacientes que recibieron propranolol. Durante esta fase la droga se administró a dosis crecientes agregando tiazidas en caso - necesario para el control de la presión arterial, los pacientes fueron seguidos por 48 semanas.

Los requerimientos del medicamento pueden verse en la tabla III. - La tensión arterial en esta fase puede verse en la figura 6. La sistó- lica en los 7 pacientes que recibieron enalapril más tiazidas disminuyó de  $150 \pm 6.6$  a  $132 \pm 5.4$  ( $p < 0.05$ ) y la diastólica de  $97 \pm 1.5$  a  $83 \pm 1.4$  ( $p < 0.0005$ ). En los 6 pacientes que recibieron propranolol más tiazida la presión arterial sistólica varió de  $150 \pm 7.6$  a  $140 \pm 8.5$  (ns) y la diastólica de  $99 \pm 2.5$  disminuyó a  $84 \pm 3.2$  ( $p < 0.0025$ ) (Fig. 6).

La tensión arterial media bajó de  $116 \pm 2.2$  a  $100 \pm 2.3$  ( $p < 0.025$ ) con enalapril, disminuyendo en promedio 16 mmHg. Con propranolol bajó de  $115 \pm 2.1$  a  $103 \pm 4.2$  ( $p < 0.05$ ) disminuyendo 12 mmHg. En ambos -- grupos y en todos los casos se controló la presión arterial al finali- zar las 48 semanas.

La frecuencia cardiaca con propranolol disminuyó de  $73.2 \pm 2$  a --  $69 \pm 2$  (ns) mientras que con enalapril no se modificó  $77 \pm 2$  antes y - después del tratamiento.

La filtración glomerular después de 24 a 48 semanas con tratamiento

TABLA II.

ENALAPRIL vs PROPRANOLOL EN  
HIPERTENSION ARTERIAL

EFFECTOS COLATERALES

	ENALAPRIL N-12	PROPRANOLOL N-12
PROTEINURIA TRANSITORIA	2	0
MAREO	1	4
EXTRASISTOLES	1	0
CEFALEA	0	1

TABLA III.

ENALAPRIL vs PROPRANOLOL  
EN HIPERTENSION ESENCIAL

REQUERIMIENTOS DESPUES DE 48 SEMANAS:

ENALAPRIL	5MG	10MG	20MG	20MG+ HCTZ
NO. DE PTES.	1	1	1	4
PROPRANOLOL	40MG	80MG	120MG	120MG+ HCTZ
NO. DE PTES.	2	1	1	1

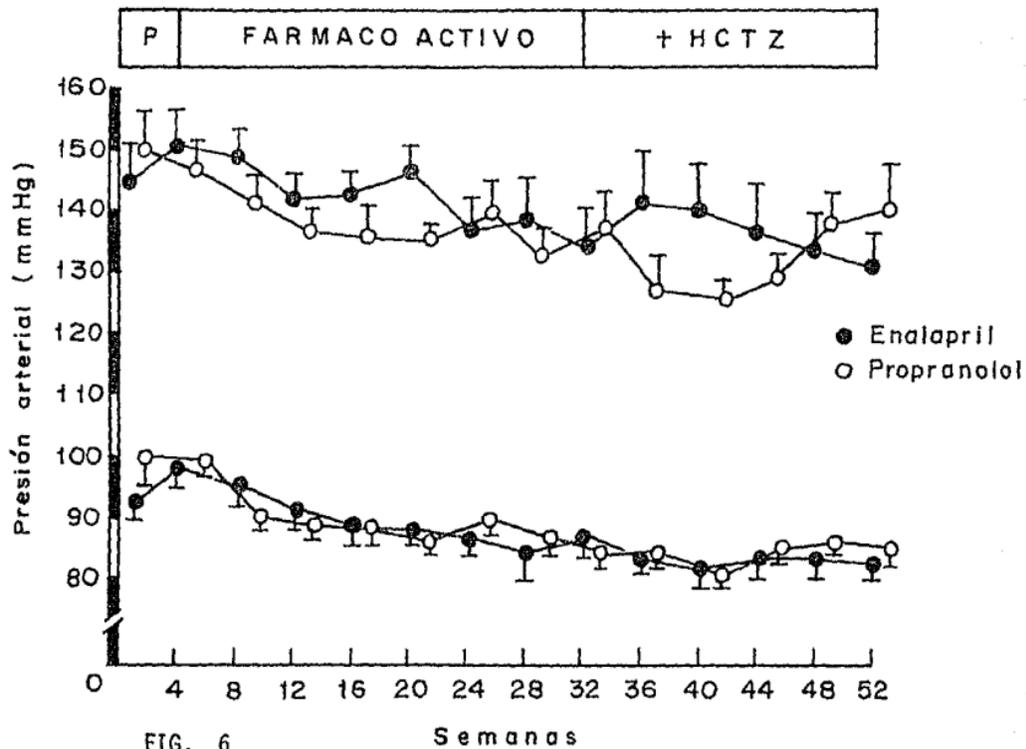


FIG. 6

TA SISTOLICA Y DIATOLICA DURANTE TRATAMIENTO CON  
PLACEBO ENALAPRIL Y PROPRANOLOL A LARGO PLAZO.

se muestra en la figura 7. En este grupo de pacientes con enalapril en el período control fue de  $92 \pm 6.3$  ml/min, a las 24 semanas de  $86 \pm 7.6$  ml/min y a las 48 semanas de  $77 \pm 9.3$  ml/min. Con propranolol en el período control fue de  $90 \pm 6.1$  ml/min a las 24 semanas de  $86 \pm 6.3$  ml/min y a las 48 semanas de  $90 \pm 7.7$  ml/min, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

En esta fase no se detectaron efectos colaterales atribuidos al tratamiento.

### Fase 3

Después de 6 semanas de tratamiento con enalapril como droga única, la presión arterial disminuyó en los 20 pacientes que se estudiaron en esta fase como se muestra en la tabla IV y figura 8.

La tensión arterial sistólica disminuyó en decúbito de  $165.6 \pm 4.5$  a  $158.7 \pm 5$  (ns), mientras que de pie  $164.7 \pm 2.9$  a  $153.6 \pm 4.8$  (ns), - la diastólica disminuyó en decúbito de  $104 \pm 2.9$  a  $97 \pm 3.5$  ( $p < 0.005$ ) y de pie de  $105 \pm 2.6$  a  $97 \pm 3.5$  ( $p < 0.005$ ). En promedio la tensión arterial diastólica disminuyó 8 mmHg. La tensión arterial media disminuyó en decúbito de  $125.7 \pm 3.2$  a  $116 \pm 4.1$  ( $p < 0.005$ ) mientras que - de pie de  $124.3 \pm 3$  a  $114.8 \pm 3.9$  ( $p < 0.005$ ).

Al dividir a los pacientes según el grado de hipertensión arterial observamos que 11 pacientes correspondieron al grado 1 (tensión arterial entre 90 y 104 mmHg) y 8 pacientes al grado 2 (tensión arterial diastólica entre 105 y 114 mmHg).

Como se puede observar en la figura 9, el efecto del enalapril fue más marcado en el grupo de pacientes con hipertensión grado 1 donde la diastólica control fue de  $99.5 \pm 1.5$  y con placebo  $100 \pm 1.5$ . En este grupo después del enalapril bajó a  $90 \pm 2.1$  ( $p < 0.005$ ), o sea disminuyó 10 mmHg en promedio. Mientras que el grupo de pacientes con hipertensión grado 2 el promedio de las diastólicas en control fue de  $108 \pm 2.3$  y después de placebo  $110 \pm 0$ , luego de 6 semanas de enalapril bajó a -

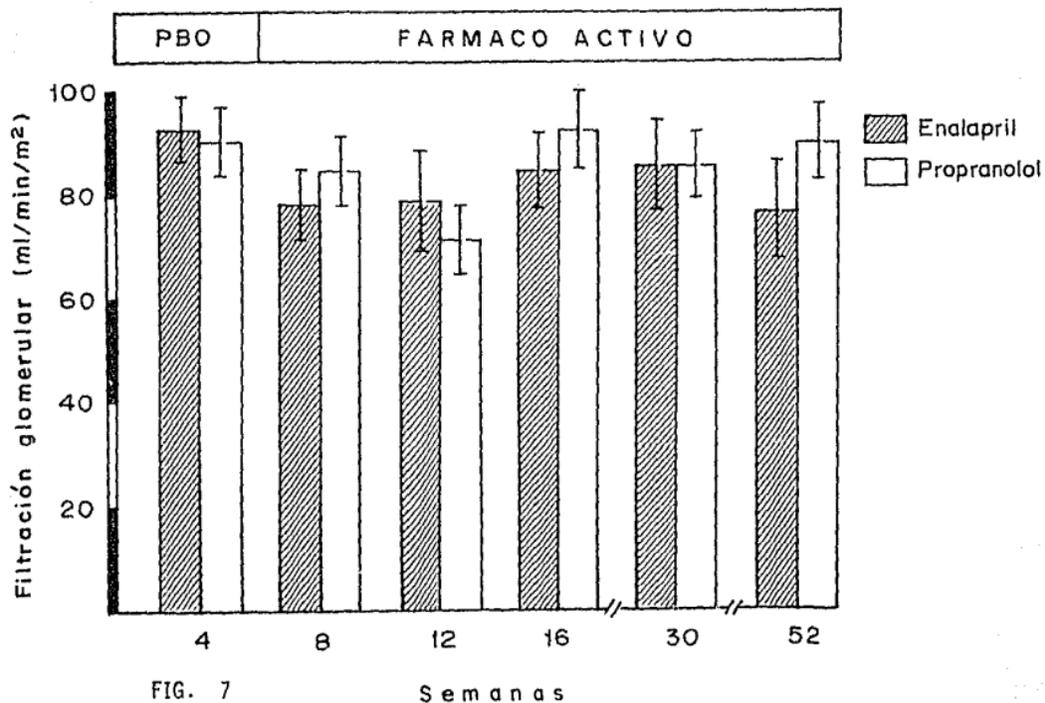


FIG. 7

Semanas

FILTRACION GLOMERULAR DURANTE EL PERIODO DE  
 PLACEBO Y TRATAMIENTO CON ENALAPRIL Y PROPRANOLOL  
 A LARGO PLAZO.

TABLA IV. EFECTO DE ENALAPRIL COMO DROGA UNICA SOBRE PRESION ARTERIAL MEDIA  
 SISTOLICA Y DIASTOLICA EN DECUBITO Y DE PIE EN 20 PACIENTES CON  
 HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL.

	DECUBITO		DE PIE	
	CONTROL	TRATAMIENTO	CONTROL	TRATAMIENTO
TAM	125.7 ± 3.2	116.4 ± 4.1*	124.3 ± 3	114.8 ± 3.9*
TAS (mmHg)	165.6 ± 4.5	158.7 ± 5	164.5 ± 4.5	153.6 ± 4.8
TAD	104.7 ± 2.9	97.2 ± 3.5*	105 ± 2.6	97.1 ± 3.5*

\* p < 0.05 (vs control)

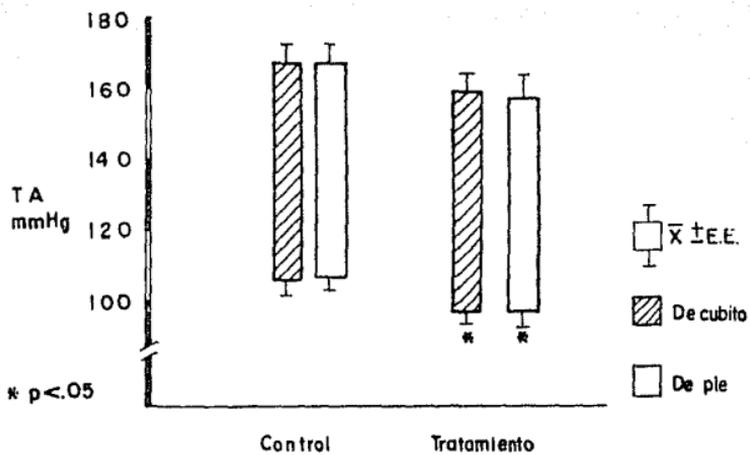
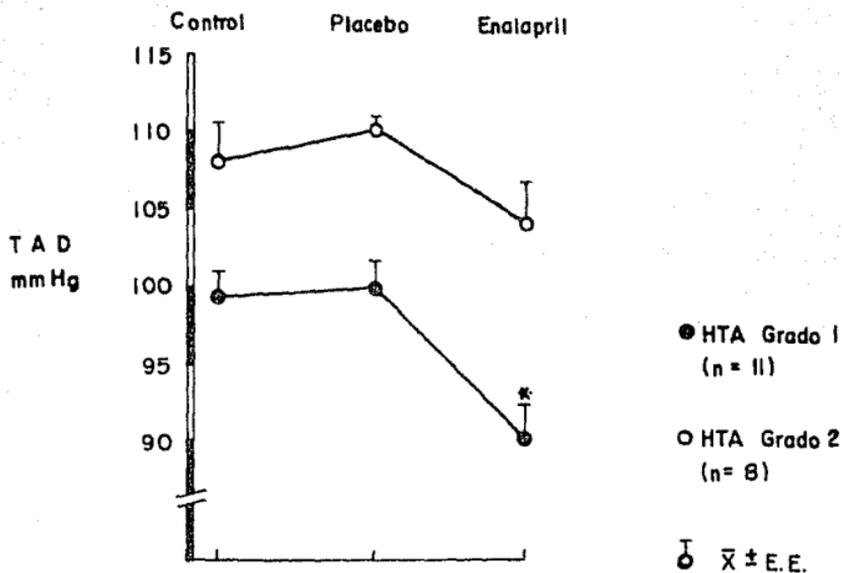


Fig. 6

Efecto hipotensor de Enalapril en decubito y de pie.



\*  $p < .005$  (vs placebo)

Fig. 9

Efecto hipotensor del Enalapril de acuerdo al grado de hipertension en los pacientes estudiados en la fase 3.

104  $\pm$  2.3 (ns), o sea el enalapril disminuyó en promedio 6 mmHg.

De los 20 pacientes estudiados después de 6 semanas con tratamiento activo a 6 de ellos (33%) se les controló la presión arterial (tensión arterial diastólica menor de 90 mmHg). Cabe señalar que estos 6 pacientes correspondieron al grupo de 11 pacientes con hipertensión grado 1.- Con esta dosis de enalapril ningún paciente del grupo 2 se controló. - Un paciente presentó una diastólica de 130 (tensión arterial grado 3) y con enalapril disminuyó 12 mmHg.

La frecuencia cardiaca y el peso no cambiaron en forma significativa. El pulso en el período control fue en promedio de 74.6  $\pm$  7.4 y disminuyó a 70  $\pm$  6.8 por minuto después de 6 semanas de enalapril (ns). - El peso durante el período control en promedio fue de 67.2  $\pm$  12.1 y varió a 66.6  $\pm$  8.9 Kg después del enalapril (ns).

Los parámetros de laboratorio en esta fase del estudio no mostraron alteraciones de importancia y sólo hacemos notar que en 4 pacientes se detectó un ligero aumento en la proporción de eosinófilos (entre 5 y 6%) si bien en ningún caso el número absoluto fue 600 eosinófilos o más por  $\text{mm}^3$ .

Como efectos indeseables se reportaron dos pacientes con náuseas y tres pacientes con cefalea durante el tratamiento con enalapril. En todos estos casos los síntomas fueron de intensidad leve y no requirieron suspender el tratamiento o tomar algún medicamento para su control.

#### Fase 4

En esta última fase se valoró el efecto antihipertensivo adicional al agregar un placebo, 12.5 mg de HCTZ o 25 mg de HCTZ a 18 pacientes - que después de recibir 6 semanas de enalapril no se habían controlado - la presión arterial. Fueron designados al azar en tres grupos de 6 pacientes cada uno (tabla V).

Al grupo 1 se le agregó placebo, en ellos la tensión arterial media

control fue de  $125.9 \pm 2.8$ , con enalapril bajó a  $119.7 \pm 3.6$  ( $p < 0.05$ ) y con enalapril más placebo disminuyó en forma adicional 4 mmHg en promedio.

Al grupo 2 se les agregó 12.5 mg de HCTZ, la tensión arterial media control fue de  $128.4 \pm 3.4$  con enalapril bajó a  $122.1 \pm 3.6$  (ns) y al agregar 25 mg de HCTZ bajó a  $112.8 \pm 3.4$  ( $p < 0.05$ ) disminuyendo adicionalmente 10 mmHg.

En el grupo 3 que recibió en forma adicional 25 mg de HCTZ, la tensión arterial media control fue de  $129.2 \pm 3.2$  con enalapril bajó a  $116.7 \pm 3.6$  ( $p < 0.05$ ), o sea la tiazida a esta dosis provocó una disminución adicional promedio de 10 mmHg.

La frecuencia cardiaca no se modificó en forma significativa en ninguno de los tres grupos. Excepto en el grupo 3 (tabla V).

En la tabla VI podemos observar el efecto que produjo la HCTZ a dosis bajas asociado al enalapril sobre el potasio y el ácido úrico. En cuanto al potasio no se modificó, mientras que el ácido úrico si bien aumentó discretamente en relación al grupo que recibió placebo, se mantuvo dentro de límites normales con las dos dosis empleadas y solo dos de los 12 pacientes desarrollaron hiperuricemia.

TABLA V. EFECTO SOBRE PRESION ARTERIAL Y FRECUENCIA-CARDIACA DE ENALAPRIL SOLO O ASOCIADO A PLACEBO (PBO), 12.5 mg y 25 mg de HIDROCLOROTIAZIDA (HCTZ).

	GRUPO 1 PBO	GRUPO 2 HCTZ 12.5 mg	GRUPO 3 HCTZ 25 mg
NO. DE PACIENTES	6	6	6
TAM CONTROL	125 $\pm$ 2.8	128.4 $\pm$ 3.4	129.2 $\pm$ 3.2
TAM ENALAPRIL SOLO	119.7 $\pm$ 3.6*	122.1 $\pm$ 3.6	126.3 $\pm$ 3.6
TAM ENALAPRIL MAS PBO 6 DIURETICO	115.6 $\pm$ 3.*	112.8 $\pm$ 3.8**,+	116.7 $\pm$ 3.6**,+
PULSO CONTROL	64.8 $\pm$ 3.6	76 $\pm$ 5.3	76.6 $\pm$ 3.3
PULSO ENALAPRIL SOLO	63.6 $\pm$ 3	67 $\pm$ 5.6	67.2 $\pm$ 7*
PULSO ENALAPRIL MAS PBO 6 DIURETICO	62.4 $\pm$ 2.1	73.3 $\pm$ 5	70 $\pm$ 6.4*

\*  $p < 0.05$

\*\*  $p < 0.05$  (vs control)

+  $p < 0.05$  (vs enalapril)

## VI. COMENTARIO

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I a II, representan sin duda una innovación importante en el concepto fisiopatogénico y en el tratamiento de la hipertensión arterial. Uno de los medicamentos de este grupo de antihipertensivos es el enalapril, actualmente en etapa de investigación clínica.

### MECANISMO DE ACCION

Además de su acción de supresión periférica de la enzima convertidora se reconoce un efecto marcado a nivel de la pared vascular con el consiguiente bloqueo en la generación de angiotensina II y disminución de su acción facilitadora sobre la liberación y recaptación de noradrenalina (15,19).

Thurston encontró en ratas depletadas de sal que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina provocan disminución de la presión arterial aun en presencia de un bloqueador de angiotensina II como la saralasin (35), lo que sugiere que su efecto antihipertensivo no se trata simplemente de una reducción de angiotensina II circulante sino que hay que considerar otras posibilidades como son la inhibición local de la enzima convertidora en tejidos como la pared vascular, el riñón y el cerebro, sitios en los que se ha demostrado la presencia de la enzima así como de los demás componentes del sistema renina angiotensina. De tal manera que en estos tejidos se puede conseguir una reducción de la biosíntesis de angiotensina II con la consiguiente disminución de la presión arterial (19).

Por otro lado existen evidencias tanto experimentales como clínicas que sugieren que los inhibidores de la enzima actúan suprimiendo la acción facilitadora de angiotensina II sobre el sistema nervioso simpático (36).

Estudios llevados a cabo en vasos mesentéricos de rata mostraron que captopril suprimió el efecto potenciador de angiotensina I pero no el de angiotensina II sobre la contracción provocada por estimulación nerviosa simpática, mientras que saralasin como antagonista del receptor de angiotensina II disminuyó el efecto potenciador tanto de angiotensina I como de angiotensina II. Esto permitió concluir que existe conversión local de angiotensina I en angiotensina II en el lecho vascular, la cual puede ser bloqueada con captopril (Fig. 10) (19,37,38).

Observaciones en preparaciones de riñones aislados de rata demuestran que captopril a dosis terapéuticas bloquea la respuesta vasoconstrictora provocada por angiotensina II, noradrenalina y vasopresina (19,39,40).

Una aproximación más cercana de las condiciones que ocurren en vivo, se obtuvo utilizando ratas espontáneamente hipertensas decapitadas donde las conexiones entre el sistema nervioso central y periférico son destruidas. Con este modelo experimental se confirmó que captopril suprime la respuesta presora por estimulación nerviosa simpática y por infusiones de angiotensina I, pero no la respuesta vasoconstrictora por infusiones de angiotensina II y noradrenalina y esto no se evita con nefrectomía bilateral que como se sabe elimina la angiotensina II periférica (15).

Finalmente se ha reportado que captopril y enalapril interfieren también en la generación local de angiotensina II en otros tejidos que poseen enzima convertidora de angiotensina como son glándulas suprarrenales, corazón y cerebro. Incluso en ratas espontáneamente hipertensas se ha encontrado que la inhibición de enzima convertidora cerebral mediante la aplicación de captopril intracerebroventricular disminuye la presión arterial a un mayor grado que cuando se aplica captopril intravenoso a las mismas dosis (19).

En resumen, todos estos datos proporcionan evidencias que sugieren que la aplicación sistémica de captopril y enalapril no solo producen -

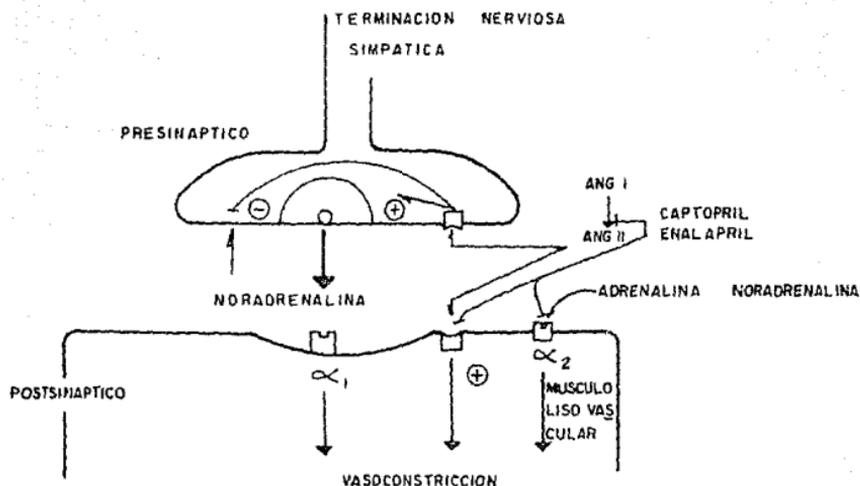


Fig.10

Efecto neurogénico de los inhibidores de la enzima convertidora.

una inhibición del sistema renina angiotensina periférica sino también del sistema renina angiotensina de varios tejidos y órganos que son relevantes en la regulación de la presión arterial y esto lo hacen a través de la supresión de la generación local de angiotensina II.

#### EFFECTOS HEMODINAMICOS

Nuestros resultados demuestran que a diferencia del propranolol, el enalapril no modifica la frecuencia cardiaca como se observa en el grupo de hipertensos estudiados en la fase 1. Con propranolol la frecuencia cardiaca disminuyó como era de esperarse ya que produjo bloqueo de betareceptores cronotrópicos (41), mientras que el enalapril no modificó la frecuencia cardiaca en forma significativa, lo cual llama la atención ya que los inhibidores de la enzima convertidora disminuyen la presión arterial al reducir las resistencias vasculares periféricas totales, efecto que ocurre después de la administración aguda y se mantiene durante el tratamiento crónico, y a pesar de la reducción de la presión sanguínea la frecuencia cardiaca no aumenta aunque la sensibilidad de los baroreceptores no parece estar alterada (15,19,37,42).

En relación a la hemodinámica renal en este mismo grupo de hipertensos esenciales observamos que propranolol y enalapril aumentan el flujo plasmático renal, si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa. A pesar de la caída de la presión arterial, 7 de los 12 pacientes que recibieron enalapril durante 12 semanas no presentaron disminución de la tasa de filtración glomerular. Lo cual esta de acuerdo a lo informado en la literatura en el sentido de que los inhibidores de la enzima convertidora en pacientes con hipertensión arterial esencial aumentan el flujo plasmático renal y en algunos casos la velocidad de filtración glomerular (43,44), aunque no esta claro si esto pueda deberse a la reducción de la angiotensina II y su efecto sobre la permeabilidad glomerular o bien estar involucrados en ello kininas, prostaglandinas o factores aun no reconocidos. Ahora bien, a largo plazo --

(fase 2) tanto enalapril como propranolol provocaron una tendencia a disminuir la filtración glomerular (Fig. 7). Recientemente en nuestro laboratorio en hipertensos esenciales se ha demostrado que la hipertensión arterial induce un aumento sistemático de la filtración glomerular que impide la respuesta a una carga oral de proteínas utilizada como medida de la reserva funcional renal (45). Al normalizar la presión arterial de estos hipertensos se recupera esta respuesta, lo que sugiere que la hipertensión arterial da lugar a un mecanismo de daño renal al provocar aumento del flujo glomerular. De acuerdo con esto la reducción de la filtración glomerular que se presenta al controlar la hipertensión arterial constituye un mecanismo que teóricamente evitaría el daño renal y permitiría una evolución más favorable.

La importancia de la enzima convertidora en la formación de angiotensina II queda manifiesta por su interacción con el sistema renina - angiotensina, con el sistema kalikrina-kininas y con el sistema de prostaglandinas (Fig. 11).

Enalapril administrado en forma aguda reduce la actividad de la enzima convertidora, la cual se mantiene disminuida después de la administración crónica (11). Así mismo, la administración prolongada de enalapril y captopril aumenta la concentración de la enzima convertidora en plasma y tejidos que puede ser un reflejo de la estimulación compensadora de la biosíntesis de esta enzima. Como consecuencia directa de la inhibición de la enzima convertidora la concentración plasmática de angiotensina II se reduce y la concentración de angiotensina I aumenta. En nuestros estudios observamos que la actividad de la renina plasmática aumentó con enalapril como consecuencia directa de la inhibición de la enzima convertidora que al reducir la concentración plasmática de angiotensina II provoca una disminución en la inhibición por retroalimentación de la liberación de renina (7) (Fig. 11). Con propranolol como se esperaba hubo disminución de la actividad plasmática de renina ya que las drogas beta bloqueadoras son agentes que inhiben la estimulación de la

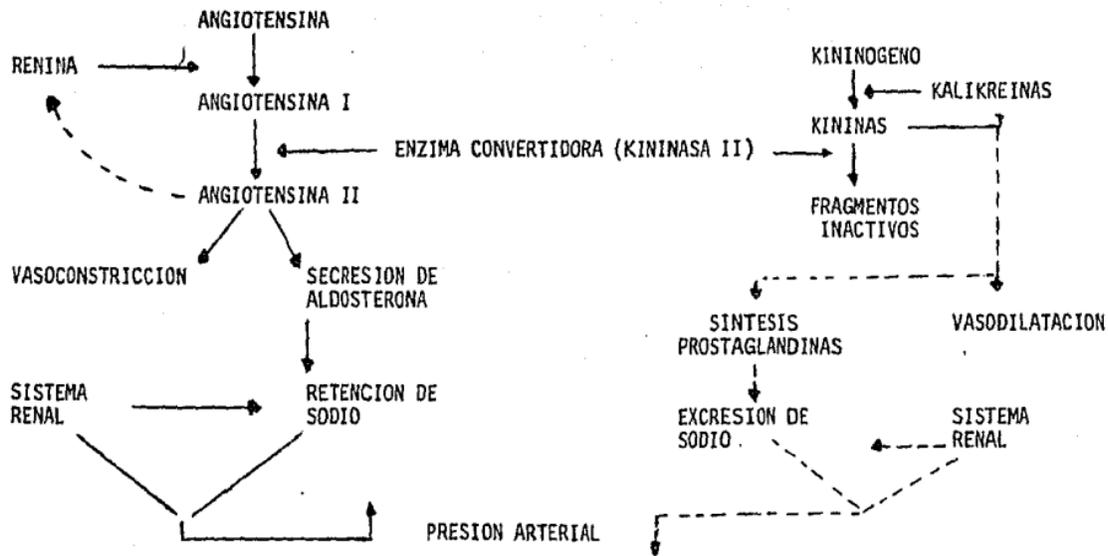


FIGURA 11. INTERACCION DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA, SISTEMA KALIKREINA-KININA Y EL SISTEMA DE PROSTAGLANDINAS.

liberación de renina provocada por los receptores beta adrenérgicos (46). La reducción de angiotensina II circulante también explica la disminución en la excreción urinaria de aldosterona (Fig. 11). Cabe mencionar que posiblemente por este efecto no se manifieste la hipokalemia secundaria a la administración de tiazidas en nuestros pacientes tratados con enalapril y diurético (tabla 3).

Finalmente enalapril disminuyó la excreción urinaria de noradrenalina y ácido vainillilmandélico debido posiblemente a que se ha implicado que angiotensina II es un estimulador de la actividad simpática central y periférica por su efecto sobre la liberación y recaptación de noradrenalina presináptica dentro de la pared vascular (12,15), de tal manera que la inhibición de la conversión de angiotensina I da lugar a una disminución de los niveles de catecolaminas.

#### EFFECTOS COLATERALES

El enalapril fue bien tolerado y no se detectaron efectos secundarios de importancia tanto a corto como a largo plazo puesto que los dos pacientes que presentaron proteinuria tuvieron una clara relación con urosepsis y desapareció espontáneamente. Otras molestias fueron mínimas y no requirieron suspender el tratamiento.

En nuestro estudio con respecto al metabolismo de los lípidos, enalapril provocó una disminución de los niveles de triglicéridos en comparación con propranolol (fase 1, figura 5). Los betabloqueadores como la mayoría de los antihipertensivos actualmente empleados tienden a provocar aumento de los triglicéridos (47,48,49) y esto podría explicar la falta de diferencia de morbimortalidad cardiovascular en la hipertensión arterial en grupos tratados en comparación con el grupo control (50), lo cual podría deberse a que la hipertrigliceridemia y las proteínas de muy baja densidad se han relacionado con coronariopatías y aterogénesis (51), de tal manera que el tratamiento antihipertensivo habitual al dar lugar a hipertrigliceridemia y favorecer así la aterogénesis anu-

laría el efecto contrario esperado al suprimir la hipertensión como factor de riesgo aterogénico. En este sentido el enalapril tendría la ventaja de no modificar el metabolismo de los lípidos.

#### EFFECTO ANTIHIPERTENSIVO

Se demuestra con nuestros resultados que el efecto antihipertensivo del enalapril fue semejante al del propranolol tanto a corto como a largo plazo, ya sea empleadas como drogas solas o bien asociadas a tiazidas. Estos resultados están de acuerdo con lo informado en la literatura cuando se comparó propranolol con otro inhibidor de la enzima (captopril) (12), con la ventaja que el enalapril por su mayor potencia y duración requiere de menos tabletas por día.

En efecto, a corto plazo (fase 1) y empleado como droga única el enalapril disminuyó la presión arterial media en 9 mmHg y con propranolol disminuyó 11 mmHg. Con enalapril se controlaron 8 de los 12 pacientes y con propranolol 10 de los 12 pacientes de características parecidas y habiéndose requerido similares aumentos de dosis con ambas drogas (tabla 1). A largo plazo (fase 2) se controlaron todos los pacientes estudiados tanto con enalapril como con propranolol.

Por otra parte, utilizando enalapril como droga única y administrado una sola vez al día encontramos en el grupo de pacientes estudiados en la fase 3 que la presión arterial diastólica disminuyó 10 mmHg. Se logró normalizar la presión arterial en 14 de 32 pacientes que recibieron enalapril como droga única (20 pacientes de la fase 3 y 12 pacientes de la fase 4), o sea en el 44% de los pacientes que lo recibieron.

El enalapril produjo disminución tanto en la presión sistólica como diastólica, sin embargo en los pacientes estudiados en la fase 3 solo la disminución de la diastólica fue estadísticamente significativa (tabla 4 y Fig. 8). Se ha informado en la literatura un mayor efecto del enalapril sobre la presión arterial diastólica sugiriendo un mayor efecto sobre resistencias periféricas al bloquear la angiotensina II

(11,23,52); aunque esto también puede explicarse por el número reducido de pacientes estudiados en estas series ya que en otros informes con mayor número de pacientes se encontró también un efecto significativo de enalapril sobre la presión arterial sistólica (53) como ocurrió con los pacientes estudiados en la fase I (Fig. 3).

Finalmente hacemos notar que con dosis mínimas de diurético, 12.5 y 25 mg de hidroclorotiazida, se obtuvo un efecto antihipertensivo adicional importante (fase 4), lográndose disminuir en promedio otros 10 mmHg en estos pacientes que recibían enalapril.

A pesar de que en la actualidad se cuenta con un número considerable de medicamentos antihipertensivos el tratamiento de la hipertensión arterial dista mucho de estar adecuadamente resuelto (47). Tradicionalmente se ha conseguido un esquema de tratamiento utilizando como droga inicial un diurético o un betabloqueador (4,54). Los que proponen el diurético como droga única apoyan su uso por que estos resultan más baratos y tan efectivos como otros antihipertensivos. Una tableta diaria de diuréticos aumenta la adaptabilidad y controlan la presión arterial de cerca del 50% de pacientes con hipertensión arterial, mientras que con betabloqueador a menudo requiere de varias tabletas al día (42). En un estudio de 81 pacientes utilizando propranolol como droga única se logró controlar la hipertensión en el 52% de los casos, sin embargo 34 de los 81 pacientes requirieron dosis de 480 mg diarios (55). Con el diurético se necesita una dosis fija mientras que con el betabloqueador es necesario hacer varios ajustes a la dosis (54). En apoyo a los betabloqueadores se dice que los diuréticos producen hipokalemia con hiperuricemia, curva de tolerancia a la glucosa alterada, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia y concluyen que esto puede evitarse utilizando betabloqueador (54), así también se ha encontrado que el betabloqueador tiene efecto cardioprotector mientras que los diuréticos no demuestran reducción de problemas coronarios (49). Por otro lado Berglund y Anderson compararon un diurético y un betabloqueador como droga única -

en 53 pacientes en cada régimen seguidos por 6 años, encontraron que los efectos eran similares y que ambas drogas elevan el ácido úrico y triglicéridos al mismo grado, de hecho la única diferencia fué el potasio sérico que disminuyó con el diurético. Concluyeron que como el diurético es menos caro debería ser la droga de elección (48).

En vista de esta controversia ha continuado la búsqueda de fármacos capaces de disminuir la presión arterial y que puedan ser utilizados como droga de primera elección. Puesto que además de las desventajas enunciadas previamente en relación a los medicamentos habitualmente usados, la mayoría de las otras drogas antihipertensivas producen retención de sal y desarrollo de resistencia a sus efectos hipotensores lo que generalmente lleva a la necesidad de emplear dosis cada vez mayores de la droga hasta llegar a niveles no tolerados por el paciente, o bien a sustituirlos por otro fármaco o a usar combinaciones de varios medicamentos con el fin de mantener un control adecuado de la presión arterial (42,55).

En este sentido enalapril representa una alternativa como droga inicial debido a que resulta tan eficaz como las drogas que se han venido usando habitualmente como primer paso en el tratamiento de la hipertensión arterial leve o moderada, por su mayor potencia y duración no se requiere más de una tableta por día y no es necesario hacer ajustes frecuentes a la dosis, además asociado a dosis mínimas de diurético se consigue un efecto adicional importante como se ha demostrado en nuestro estudio (tabla VI).

Enalapril ha sido bien tolerado y no se han presentado efectos secundarios de importancia hasta la fecha, con la ventaja sobre los demás antihipertensivos de no alterar el potasio sérico, ácido urico u otros parámetros de laboratorio, incluso en cuanto al metabolismo de los lípidos parece provocar una tendencia a disminuir los niveles de triglicéridos (Fig. 5).

## VII, CONCLUSIONES

1. Desde el punto de vista hemodinámico en comparación con el propranolol el enalapril:
  - a) no modificó la frecuencia cardíaca,
  - b) aumentó la actividad plasmática de renina.
  - c) produjo una menor caída de la filtración glomerular.
  - d) disminuyó la excreción urinaria de catecolaminas.
2. La tolerabilidad del enalapril fue adecuada. No produjo efectos indeseables de importancia incluso, se observó que los triglicéridos aumentaron con propranolol y disminuyeron con enalapril.
3. El efecto antihipertensivo del enalapril fue semejante al producido por el propranolol tanto a corto como a largo plazo.
4. Enalapril 20 mg en una tableta diaria como droga única demostró tener un buen efecto en hipertensión leve o moderada.
5. Agregando al enalapril dosis mínimas de tiazida se consiguió un efecto antihipertensivo adicional importante, que a largo plazo permitió la normalización de la presión en el 100% de los casos.
6. Proponemos al enalapril como una alternativa como droga inicial en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial leve o moderada.

### VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Serie de Informes Técnicos #628. Comité de Expertos de la O.M.S. en hipertensión arterial. Ginebra, 1978.
2. Gonzalez A, Alcocer L & Chavez R: La epidemiología de la hipertensión arterial en México. M.S.D. Publicaciones, México 1976.
3. Joint National Comitee on the detection, evaluation and treatment of high blood pressure. JAMA 237: 255, 1977.
4. Kaplan N & Liberman E: Hipertensión clínica. p49. Manual Moderno, México 1980.
5. Peart W: General review of hypertension in Genest J, Kuchel O, Hamet P & Gantin M: Hypertension, 2nd ed, Mc Graw Hill. New York, 1983.
6. Brunner H, Turin B, Waeber J, Nussberg J & Billoz J: Clinical application of converting enzyme inhibitors. Clin Exp Hiper 5: 1. 355, 1983.
7. Hofbauer K, Hulther L & Buhler F: Antagonists and inhibitors of the renin angiotensin system for the treatment of hypertension. in Genest J, Kuchel O, Hamet P & Gantin M: Hypertension. 2nd ed. Mc Graw Hill. New York, 1983.
8. Ferguson R, Brunner H, Turini G, Gavras H & Mackinstry D: A specific orally active inhibitors of angiotensin converting enzyme in man. Lancet 1:775, 1977.
9. McGregor A, Markandu N, Smit J, Sagnella G & Morton J: Angiotensin converting enzyme inhibition reveals an important role for the renin system in the control of normal and high blood pressure in man. Clin Exp Hyper 5:1367, 1983.
10. Antonaccio M, Rubin B & Horovitzs Z: Effects of captopril in animal models of hypertension. Clin Exp Hyper 2:613, 1980.

11. Brunner H, Gavras H, Waeber B, Keshau G, Turini G & McKinstry D: Oral angiotensin converting enzyme inhibitor in long-term treatment of hypertensive patients. *Ann Inter Med* 90:19, 1979.
12. Fernández M, Pulido L, Mendoza J, Lopez E, Arriaga J & Herrera J: Comparación del efecto antihipertensivo de un bloqueador de la ECA captopril con propranolol. Resúmenes de la XXVII Reunión del Instituto Mexicano de Investigaciones Nefrológicas. México, 1979.
13. PaIs D, Masucci F, Deunning G, Sipos F & Fessler D: Role of the pressor action of angiotensin II in experimental hypertension. *Circ Res* 29:673, 1971.
14. Gavras H, Brunner H, Vaughow E & Laragh J: Angiotensin sodium interaction in blood pressure maintenance of renal hypertensive and normal rats. *Science* 180:1369, 1973.
15. Antonaccio M & Kewin L: Pre and Postjunctional inhibition of vascular sympathetic function by captopril in SHR. *Hypertension* 3: 1 54, 1981.
16. Thurston H, Swales J, Bing R, Hurtst B & Marks E: Vascular renin like activity and blood pressure maintenance in the rat. *Hypertension* 1:643, 1979.
17. Gants J, Kolistky S, Wisembough P & Haday M: Arterial wall renin and renal venous renin in the hypertensive rat: *Clin Sci* 56:41, 1979.
18. Asaad M & Antonaccio M: The effects of captopril on vascular tissue renin in spontaneously hypertensive rats and WKJ normotensive rats. *Pharmacologists* 21:212, 1979.
19. Unger T, Gante D & Lang R: Pharmacology of converting enzyme inhibitors. *Clin Exp Hyper* 5:1333, 1983.
20. Heel R, Biogden R, Spergh T & Anery G: Captopril a preliminary review of its pharmacological properties and therapeutics efficacy. *Drugs* 20:409, 1980.

21. Ferguson R & Vlases P: Clinical pharmacology and therapeutics applications of the new oral angiotensin converting enzyme inhibitor captopril. *Am Heart J* 101: 650, 1981.
22. Gross D, Swett C, Ulin E, Badkline E, Morris A, Weetz D & Stone C: Antihypertensive activity of MK422 and MK421 on angiotensin converting enzyme in vitro and angiotensin pressor responses in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 216:552; 1981.
23. Steven G, Ronald D, David C, & Janet G: Antihypertensive and metabolic effects of new converting enzyme inhibitor enalapril. *Clin Pharmacol Ther* 33:741; 1983.
24. Giffing C, Sindler B & Nelly J: Temporal enhancement of renin aldosterone blockade by enalapril angiotensin converting enzyme inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 32:592, 1982.
25. Yang H, Erdes E & Leving J: A dipeptidyl carboxy peptidase that converts angiotensin I and inactivates bradykinin. *Biochem Biophys Act* 214: 374, 1970.
26. Brunner D, Desponds G, Biollaz J, Ferber F, Gavras H, Brunner H & Schilling J: Effects of MK421 and MK422 on the components of the renin system in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 11:461, 1981.
27. Sweets S, Gross D, Arbegast P, Gaul S, Breet P, Ludden C, Weitz D & Stone C: Antihypertensive activity of MK421. *J Pharmacol Exp Ther* 216:558, 1981.
28. Griffing G & Melby J: Concomitant blockade and activation of the renin aldosterone system by an angiotensin enzyme inhibitor (MK421) and hydrochlorothiazide. *Curr Ther Res* 32:396, 1982.
29. Biollaz J, Brunner M, Turinini G, Brunner D, Porcher M & Gones H: The new long active converting enzyme inhibitors. *J Clin Pharmacol Ther* 29:665, 1981.

30. Ferguson R, Vlases E, Swanson B, Mojaverian P, Hichens M, Irvin J & Huber P: Effects of enalapril a new converting enzyme inhibitor in hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 32:48, 1982.
31. Gavras H, Biollaz J, Waeber B, Brunner H, Gavras I & Davies R: Antihypertensive effects of a new oral angiotensin converting enzyme inhibitor. *Lancet* 2:543, 1981.
32. Morato T: Comunicación Personal.
33. Studin A & Vetter W: Reversible leukopenia associated with angiotensin converting inhibitor (MK421). *Lancet* 1: 458, 1982.
34. Cressman M, Vidt D & Acker C: Renal glycosuria and azotemia after enalapril maleate (MK421). *Lancet* 2:440, 1982.
35. Thurston H & Swales J: Converting enzyme inhibitors and saralasin infusion in rats. Evidence for additional vasodepressor property of converting enzyme inhibitor. *Circ Res* 42: 588, 1978.
36. Zimmerman B, Gower S & Hiaco J: Action of angiotensin on vascular adrenergic nerve ending facilitation of norepinephrine release. *Fed Proc* 31:1334, 1972.
37. Malik K & Nasjletti A: Facilitation of adrenergic transmission by locally generated angiotensin II in rat mesenteric artery. *Circ Res* 38:26, 1976.
38. Hoffman B & Lefkowitz R: Alpha adrenergic receptor subtypes. *N Engl J Med* 302:1390, 1980.
39. Biollaz J, Schilling B, Yacoddes C, Brunner G & Brunner H: Enalapril maleate and a lysine analogue (MK521) in normal volunteer. *Br J Clin Pharmacol* 14:363, 1982.
40. Collis M, & Vanhouthe M: Neuronal and vascular reactivity in isolated perfused, kidneys during the development of spontaneous hypertension. *Clin Sci Mol Med* 55:233, 1978.

41. Tarazi R & Dustan H: Beta-adrenergic blockade in hypertension practical and theoretical, implications of long-term hemodynamic variations. *Am J Cardiol* 29:633, 1972.
42. Cody R, Bravo E, Fonad F, Tarazi R: Cardiovascular reflexes during long-term converting enzyme inhibition and sodium depletion. *Am J Med* 426:422, 1981.
43. Brunner H, Gavras H, Weber B, Textor SC, Turinni GA & Wantr J: Clinical use of an orally active converting enzyme inhibitors. *Hypertension* 2:558, 1980.
44. Hallerberg N, Mex L, Williams GM, Kats J, Garnik J & Harrington D: Sodium intake and renal responsess to captopril in normal man and esencial hypertension. *Kidney Int* 20:240, 1981.
45. Moscoso T: Respuesta hemodinámica renal a una carga aguda de protef<sub>1</sub> nas en hipertensión arterial esencial. Tesis UNAM, 1984.
46. Weber M, Stokes G, Bain J: Comparison of the effects on renin release of beta adrenergic antagonist with differing properties. *J Clin Invest* 54: 413, 1974.
47. Vidrio H: Nuevos enfoques en el desarrollo de drogas antihipertensoras. *Rev Fac Med* 17:29, 1974.
48. -Berglund G & Andersson O: Betablockers or diuretics in hypertension *Lancet* 1:744, 1981.
49. Berglund G, Wilhelmsen L, Sannerstedt R, Andersson O, Hansson L, Wedel H, Sivertsson R & Wikstrand J: Coronary heart disease after treatment of hypertension. *Lancet* 1:1,1978.
50. Hypertension detection and follow-up program cooperative group: Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. *JAMA* 242:2562, 1979.
51. Silversnint D: Aterogenesis, a post-prandial phenomenon. *Circulation* 60:473, 1979.

52. Veterans administration cooperative study group on antihypertensive agents: Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension. JAMA 248: 1996, 1982.
53. Millar J, Derky F, Macleand K & Rend J: Pharmacodynamics of converting enzyme inhibition, the cardiovascular, endocrine and autonomic effects of MK421 and MK521. Br Clin Pharmacol 14:347, 1982.
54. Gifford R: Management and treatment of essential hypertension in Genest J, Kuchel O, Hamet P & Cantin M: Hypertension. 2nd ed, Mc Graw Hill. New York, 1983.
55. Veterans administration cooperative study group on antihypertensive agents. JAMA 237:2303, 1967.
56. Croxton FE: Elementary statistic. Dover publication Inc, New York, 1953.