



11205
2ej.
36

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Post-grado
**Hospital Central Sur de Concentración Nacional
de Petróleos Mexicanos**

**INHIBIDORES DE LA ECA EN EL TRATAMIENTO
DE LA ARTERIOESCLEROSIS OBLITERANTE**

T E S I S

Para obtener la Especialidad en
C A R D I O L O G I A
p r e s e n t a

RUBEN VALDES DIAZ

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

México, D. F.

1989



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

I N D I C E

	PAGINA
INTRODUCCION	1
GENERALIDADES	3
FISIOPATOLOGIA	4
OBJETIVOS	8
MATERIAL Y METODOS	9
RESULTADOS	12
FIGURA 1	16
FIGURA 2	17
DISCUSION	18
CONCLUSIONES	22
BIBLIOGRAFIA	23

INTRODUCCION :

La enfermedad arterial oclusiva es una entidad generalmente relacionada a aterosclerosis, que provoca la oclusión de las arterias de grande y mediano calibre, ocasionando crónicamente diversos grados de isquemia en algunos órganos y sistemas entre los que destacan cerebro, corazón, riñón y tubo digestivo, así como las extremidades superiores e inferiores. (1)

La denominación de arteroesclerosis obliterante propiamente dicha se refiere a la enfermedad oclusiva crónica por arteroesclerosis de la aorta y las ramas de ésta que irrigan las extremidades. Sin embargo, existe en la literatura una gran cantidad de sinónimos de esta condición, como son la enfermedad oclusiva aterosclerótica, enfermedad arterial periférica, entre otras.

La arteriosclerosis obliterante es, con mucho, la enfermedad causante de isquemia crónica de las extremidades inferiores más frecuente; estimándose que es la responsable del 95% de los casos. La enfermedad afecta individuos de edad avanzada, a menudo mayores de 50 años, predominantemente varones, en una proporción de 10:1 sobre las mujeres. Se acepta que un 90% aproximadamente de estos pacientes con enfermedad vascular periférica sufren aterosclerosis importante en alguna otra parte de su economía. (2)

La asociación con diabetes mellitus es común ya que en el 20-30 % de estos casos el metabolismo de glicosidos es anormal y los efectos patogénicos vasculares de esta entidad coexisten y/o son posiblemente " sinérgicos " en el deterioro circulatorio que producen. (3)

Es importante considerar también la clara asociación que existe entre el hábito tabáquico y la arteriosclerosis obliterante.

Aproximadamente 90 de cada 100 pacientes con arterioesclerosis obliterante son fumadores cuando se someten a la primera exploración y la progresión de la enfermedad, así como el fracaso de los injertos arteriales es muy superior en aquellos - que continúan fumando. (4)

Otros factores de riesgo conocidos en la arterioesclerosis obliterante, son la hiperlipidemia, hipertensión arterial, la obesidad y la aterosclerosis de cualquier otra localización, en particular de las arterias coronarias, así como la diabetes mellitus ya mencionada.

La lesión aterosclerótica de las arterias de grande y mediano calibre que irrigan las extremidades es similar a la que aparece en cualquier otro territorio y aunado a las lesiones aterosclerosas de arterias más grandes, ocurre proliferación endotelial y engrosamiento de la membrana basal de los lechos capilares que comprometen más la circulación local.

GENERALIDADES :

TEORIAS DE LA PATOGENESIS:

Desde tiempos remotos la preocupación por esclarecer los mecanismos responsables del nacimiento y progresión de la placa aterosclerótica han conducido a la creación de diversas teorías, entre éstas y atribuida al parecer a Virchow se considera que en la lesión temprana el principal factor en la progresión de la placa, es el paso y acumulación de constituyentes plasmáticos desde el lumen arterial hacia la íntima de la arteria (insudación). Alternativamente, para Rokintansky, la existencia de un pequeño trombo mural blanco compuesto de elementos sanguíneos (plaquetas, fibrina y leucocitos) localizados sobre áreas lesionadas de la íntima (por factores hemodinámicos ó de otra causa), ocurriría tempranamente en aterosclerosis (incrustación), y la organización de este trombo por componentes principalmente celulares arteriales también como su crecimiento gradual constituiría un papel definitivo en la progresión de la placa.

En general, todas las teorías sobre patogenesis de la aterosclerosis aceptan que la placa se desarrolla en etapas tempranas de la vida, continuando su desarrollo durante muchos años. Se conoce que la elevación sustancial en los niveles séricos de colesterol conduce a una progresión manifiesta de lesiones ateroscleróticas. Esta evolución puede ser de origen endógeno; inducida por factores metabólicos tales como la nefrosis lipóidea y el hipertiroidismo, o puede ser exógena, producida por dietas ricas en colesterol. En oposición a esto, si los niveles de colesterol séricos se mantienen bajos, la aterosclerosis raramente se desarrolla. Sin embargo, parece necesaria la presencia de un pequeño trombo como núcleo de la lesión aterosclerosa temprana.

Se han considerado otros factores que tienen un papel en la aterosclerosis, como son las células sanguíneas (leucocitos, monocitos y granulocitos), las lipoproteínas de muy baja densidad, las plaquetas y el daño o lesión endotelial arterial. (5)

FISIOPATOLOGIA:

La alteración fisiopatológica fundamental producida por la enfermedad arterial oclusiva crónica, independientemente de su etiología, es la isquemia de los tejidos irrigados por las arterias obstruidas. Su severidad está condicionada por la localización y extensión del proceso, así como de la presencia o no de una adecuada circulación colateral. Una obstrucción arterial anatómicamente significativa se observa, por lo general asociada a una circulación colateral compensadora en el segmento obstruido, donde el estímulo para su desarrollo podría ser el gradiente anormal de presión a través de esa red paralela o bien el aumento de velocidad de flujo en los vasos colaterales. Aún así, después de desarrollar una notable circulación colateral, jamás logrará compensar el existente en la arteria adecuadamente permeable. (6)

Como es de suponerse, la presencia física de la placa aterosclerótica y el deterioro funcional resultante, condicionan una serie de cambios anatómicos y fisiológicos en los territorios comprometidos que han obligado al desarrollo de procedimientos diagnósticos para conocer de manera no invasiva el patrón de perfusión tisular en un sector determinado, un ejemplo de esto, es la pletismografía.

El término de pletismografía se deriva de las raíces pletismo y grafía, que definen el principio fundamental de la técnica, es decir " el registro de los cambios de volumen de un determinado sector del organismo y aunque este determinado-

sector podría ser cualquier parte del cuerpo, (la cavidad torácica, corazón, riñones, hígado o cualquier otro órgano), la pletismografía es usualmente aplicada a las extremidades.

Se considera que los cambios significativos en el volumen en muchas regiones del organismo (excepto pulmones), son secundarios a su contenido sanguíneo, así la pletismografía permite cuantificar variaciones de volumen sanguíneo en el segmento examinado, registrando los cambios volumétricos que ocurren pulso a pulso por la actividad ventricular izquierda.

El registro pletismográfico ha sido agrupado en diferentes categorías:

Algunas miden los cambios de volumen directamente por el principio de desplazamiento de fluidos (water-filled), otras dependen de la compresión de aire en un sistema cerrado para producir cambios de presión (air-filled). También existen los que valoran cambios en la circunferencia de la extremidad (strain-gauge) y modificaciones en resistencias eléctricas (impedancia), o sobre el principio de refracción de la luz a partir de las células sanguíneas (fotoeléctrico) (7)

En la oclusión arterial el flujo sanguíneo en los tejidos (particularmente piel) es variable y responde a cambios de temperatura y tono simpático. (8)

De igual manera, este procedimiento permite conocer variaciones de flujo tisular en diversas circunstancias; como el efecto de manipulaciones farmacológicas para modificar el patrón de circulación regional. En este sentido han sido ensayados múltiples productos con resultados diversos. Así, con el propósito de valorar el efecto que sobre la circulación arterial periférica ejerce el grupo de fármacos inhibidores de la enzima convertidora, conocido por su efecto antihipertensivo, decidimos emplear a dos representantes de éste, comparándolos entre sí y con un período denominado " control " en el paciente.

Los inhibidores de la enzima convertidora es un grupo de fármacos que comparten un peptido de 9 aminoácidos (GLU/TRP/PRO/ARG/GLN/ILE/PRO/PRO) que posee un específico y potente efecto inhibitor de la conversión de la angiotensina I a angiotensina II. (9)

El Captopril y el Enalapril son los inhibidores de la enzima convertidora más estudiados hasta el momento, existiendo entre ambos grandes similitudes. La diferencia consiste en el grupo sulfidrilo que se ha sustituido por un complejo de fenilalanina y le confiere al Enalapril una mayor afinidad para la enzima convertidora y una farmacocinética diferente. (9-16)

El efecto fundamental de estos agentes estriba en impedir la conversión de la angiotensina I (la hormona octapeptida activa del sistema renina angiotensina) a angiotensina II mediadora de vasoconstricción y de la producción de la aldosterona. A largo plazo, tanto Captopril como Enalapril provocan disminución en la excreción de aldosterona urinaria en promedio hasta de 6 años cuando son empleados como monoterapia - (10. El otro efecto interesante de los inhibidores de la ECA ha sido el de inhibir la transformación de kininas a fragmentos inactivos con lo cual contribuye a la disponibilidad de ésta, con el consecuente efecto vasodilatador. (10,12,14)

La administración oral de Captopril o la administración intravenosa del Enalapril produce una reducción en el plasma de angiotensina II a los 30 minutos. El Enalapril administrado por vía oral produce una reducción gradual en la angiotensina II, probablemente porque la droga debe ser primero esterificada en el hígado, con el resultado de una caída en los niveles de angiotensina II, así como una reducción gradual en la concentración de aldosterona en el plasma, simultáneamente al incremento observado de la renina plasmática activa. (10 , 12)

El efecto del Captopril sobre las bradiquininas es controversial; algunos autores han informado que aumenta los niveles sanguíneos, mientras otros no lo han encontrado.(10) - Con los recientes refinamientos en los métodos han observado incremento de la bradiquininas, así como evidencias que la excreción de kininas urinarias son incrementadas durante su tratamiento con Captopril; lo que podría reflejar acumulación de kininas formadas en el riñón por efecto de los inhibidores de la ECA.(10)

Algo semejante ocurre en relación a las prostaglandinas; en algunos estudios se han encontrado incremento plasmático o urinario de prostaglandinas, mientras en otros estudios se han reportado sin diferencias o bien, disminución.(10)

Es comprensible que las modificaciones hormonales a que dan lugar provoquen alteraciones a los iones y líquidos corporales. Se ha identificado con claridad su efecto natriurético y de retención de potasio, aunque la hiperkalemia sólo se observa en aquellos enfermos con disfunción renal. No obstante que a estos efectos, sobre todo el natriurético, las kininas y prostaglandinas contribuyen ligeramente. Por estas razones, recientemente se ha generalizado su uso en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica esencial, renovascular e insuficiencia cardiaca. (10)

OBJETIVOS :

Entre el grupo de pacientes con cardiopatía, especialmente en aquellos con edad avanzada. La aterosclerosis juega un papel fundamental en la etiología del daño cardiovascular. Así mismo, con frecuencia, a los síntomas cardiológicos propiamente dichos se asocia un déficit circulatorio de magnitud diversa que complica y/o limita la capacidad funcional de esta población, bien por insuficiencia arterial manifiesta y en ocasiones tan importante que provoca claudicación intermitente, o en los casos más graves compromiso circulatorio, aún en reposo. En algunas ocasiones a esta eventualidad se suma el deterioro local cutáneo que resulta en la formación de úlceras que en términos generales son rebeldes al tratamiento.

Diseñamos el presente protocolo con la idea de evaluar el compromiso clínico, y la influencia sobre la circulación menor, en este caso, piel (úlceras cutáneas); así como la modificación en el flujo sanguíneo regional, especialmente de miembros inferiores, en respuesta al tratamiento con inhibidores de la ECA (Capotena y Enalapril), asumiendo su capacidad de reducir los niveles de angiotensina II, potente vasoconstrictor periférico y por sus propiedades vasodilatadoras, quizá mediadas a través de su influencia en el metabolismo de las kininas.

M A T E R I A L E S Y M E T O D O S :

En el Hospital Central Sur de Concentración Nacional de Petróleos Mexicanos realizamos un análisis prospectivo, longitudinal y comparativo, durante el período que comprende - del 3 de Agosto de 1987 al 27 de Enero de 1989. Se estudiaron a 22 pacientes asistentes a la consulta externa de los - Servicios de Angiología y Cardiología, que tuvieron hipertensión arterial y/o úlceras cutáneas.

Consideramos criterios de inclusión la existencia de úlcera cutánea en miembros inferiores, asociada o no a la presencia de hipertensión arterial sistémica y en quién no existiese evidencia de disfunción hepática, renal, tiroidea, cardiaca o cerebral manifiesta.

Todos los pacientes contaron para el inicio del estudio con historia clínica completa, exámenes del laboratorio considerados de rutina (Química sanguínea, electrolitos séricos, colesterol, triglicéridos y biometría hemática).

Recibió particular atención la determinación de la tensión arterial mediante baumanómetro de mercurio con registro de ambos miembros superiores en reposo. En un segundo tiempo se efectuó en ambos miembros pélvicos pletismografía foto -- eléctrica, para lo que se colocó un electrodo en el primer -ortejo de cada extremidad, durante un primer registro, posteriormente se intercambiaron los electrodos. El trazo se obtuvo con el paciente en posición decúbito dorsal después de 5 minutos en reposo, en una habitación a temperatura ambiente.

Se utilizó un pletismógrafo marca MEDA SONICS, TWO -- CANNEL RECORDER VASCULAB PA 13 PHOTOPULSE Y OSCILOMETRO (ALTERA) BOSH-SOHN, con registro en el canal X-1 con una velocidad de papel de 5 y 25 mm/seg.

Después de esta etapa considerada " control ", cada enfermo recibió 75 mg. al día de Captopril por vía oral, en tres tomas equidistantes durante un período de 7 días, al final de los cuales se repitió el registro pletismográfico y el examen clínico.

A partir de este momento, fué suspendido el medicamento durante un período considerado de descanso por 7 días más. Al final de este período recibieron Enalapril en dosis de 10 mg. diarios por vía oral en dos dosis equidistantes y al término de éstos nuevamente se repitió el estudio clínico y de pletismografía.

Una vez terminado este último período e independientemente del resultado de la pletismografía, se continuó el tratamiento con Captopril a la dosis mencionada durante un período de 3 meses basado en la tolerancia y la mejoría subjetiva de los síntomas expresada por cada paciente para el producto. El seguimiento se realizó en visitas sucesivas a la consulta externa de Cardiología y Angiología. Al cabo de este período se dió por terminado el estudio.

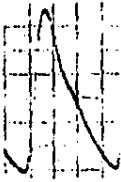
Para la interpretación de los trazos pletismográficos, diseñamos un sistema arbitrario y semicuantitativo, agrupando los diversos tipos de registro obtenidos en 7 grupos de acuerdo al ideograma que se muestra en la Figura A. Los trazos (en ambas piernas) fueron interpretados al final del estudio en tres ocasiones diferentes por los autores en forma conjunta, desconociendo en el momento del análisis, a qué paciente correspondía y la medicación utilizada.

El análisis estadístico se realizó de acuerdo al método de la Ji cuadrada.

I D E O G R A M A

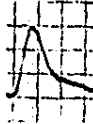
GRUPO

A



CARACTERISTICAS
 AMPLITUD > 15 mm
 ANGULO < 30 GRADOS

B



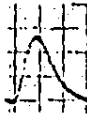
AMPLITUD < 15 mm y > 11 mm
 ANGULO < 30 GRADOS

C



AMPLITUD > 15 mm
 ANGULO > 30 GRADOS

D



AMPLITUD < 15 mm y > 11 mm
 ANGULO > 30 GRADOS

E



AMPLITUD < 10 mm y > 5 mm
 ANGULO > 30 GRADOS

F



AMPLITUD < 5 mm
 ANGULO > 30 GRADOS

G



AMPLITUD < 10 mm y > 5 mm
 ANGULO > 30 GRADOS
 ONDA DICROTA PRESENTE

FIGURA A .- CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS Y DE MEDICION DE CADA TIPO DE ONDA PLETISMOGRAFICA. - 11 -

RESULTADOS :

Nuestra población estuvo constituida por 22 pacientes de los cuales, por diferentes razones, entre las que se incluye, abandono al protocolo, irregularidad en el seguimiento, etc.- sólo fué posible completarlo en 15 casos, que integran propiamente esta comunicación. Pertenecieron al sexo femenino 11 y al masculino 4, con un promedio de edad del grupo total de - 56.6 años, (rango 43 a 79 años).

En todos los casos, no existió compromiso de la circulación venosa, o se consideró desde el punto de vista clínico , poco significativo.

Cuatro de nuestros casos eran diabéticos de larga evolución, estables, aparentemente sin evidencia de infección local o sistémica y los 4 bajo tratamiento con hipoglucemiantes orales. La hipertensión arterial sistémica se documentó en 8 enfermos; en 6 de los cuales considerada como moderada (tensión diastólica entre 110-120 mmHg.) y en los otros como ligera (tensión arterial diastólica entre 100 y 110 mmHg.). El hábito tabáquico, sólo se encontró en 2 casos, - ambos del sexo masculino y poco importante (2-3 cigarrillos diarios).

En relación a la capacidad de esfuerzo, la consideramos poco valorable y/o cuantificable, ya que la mayor parte del grupo limitó importantemente su actividad física como consecuencia de la úlcera cutánea; ésta estuvo presente en todos - los casos, predominando en el miembro pélvico derecho en 8 enfermos. El izquierdo se vió afectado en 3 y en 4 casos la lesión fué bilateral.

De los exámenes de laboratorio, las únicas anomalías encontradas fueron las cifras de glucosa sérica en ayuno ligeramente elevadas de los 4 enfermos diabéticos y que se --

consideraron adecuadas dado el tratamiento con hipoglucemiantes orales recibidos. En un caso se encontró durante el estudio, hipercolesterolemia leve que no se modificó con el tratamiento y que mejoró con dieta baja en grasas y colesterol.

En las figuras 2 y 3 mostramos los 7 grupos que de acuerdo al ideograma elaborado contienen las características-pletismográficas encontradas en la población en los trazos control y sus modificaciones después del tratamiento con los productos utilizados. Nótese cómo en el grupo G que propiamente integraría los trazos normales, no hubo ningún caso.

Resulta evidente que el compromiso circulatorio y la respuesta al tratamiento fué distinto en las 2 piernas, de tal manera que se comentará por separado.

Vale la pena mencionar que en un caso el registro realizado con Enalapril resultó técnicamente poco adecuado, por lo que decidimos no incluirlo para análisis de las modificaciones gráficas. Sin embargo, su comportamiento clínico fué muy satisfactorio por lo que no fué excluido del estudio.

La Figura 2 esquematiza los hallazgos del miembro pélvico derecho. Aquellos casos ubicados en el grupo A, modificaron las características de su trazo con ambos productos en forma considerable, de igual manera que los ubicados en el grupo C que prácticamente normalizaron su registro. Los casos del grupo D no mostraron cambios al recibir Captopril, pero con el Enalapril un paciente se trasladó al grupo E.

Los pacientes del grupo E mostraron cambios interesantes, dos de ellos modificaron su curva hacia los grupos teóricamente más comprometidos, lo que ocurrió también con ambos productos.

En relación al miembro pélvico izquierdo (Figura 3) - aunque la distribución por grupos es distinta, el comportamiento resultó en muchos aspectos semejantes.

En este caso, un porcentaje mayor se ubicó en el grupo A y permaneció en él, a pesar del tratamiento con los dos fármacos en 2 casos. El resto cambió su comportamiento ubicándose a los grupos C y D.

La evolución de aquéllos localizados en el grupo B es también parecida, desplazándose al grupo D con Captopril y al E con Enalapril.

Como en el miembro contralateral, observamos modificaciones quizá interpretables como empeoramiento al apreciar desplazamiento de los grupos C y E a los grupos A y D, respectivamente, con ambos medicamentos. Los enfermos inicialmente establecidos en el grupo F normalizaron su trazo en todos los casos con dos excepciones.

Es importante destacar que la diferencia entre ambos miembros pélvicos, en lo que se refiere a compromiso circulatorio y por lo tanto, en su respuesta al tratamiento es lo esperado, más aún, si consideramos a cada extremidad como su propio control.

Al comparar en cada miembro la respuesta de los 2 fármacos, no encontramos diferencias significativas entre éstos. Pero sí la hubo al comparar la respuesta al tratamiento con ambos medicamentos y el período de control. ($P < 0.05$)

Es de hacer notar que independientemente de las modificaciones en la curva pletismográfica, en todos los casos, excepto uno existe una gran mejoría en el dolor y en la capacidad de esfuerzo, juzgando éste último subjetivamente por lo citado con anterioridad. Así mismo, al fin del seguimiento en todos los casos la úlcera había mejorado considerablemente o había cerrado. La excepción fué una paciente que mostró mejoría inicial pero que una infección agregada en la úlcera, (de la que se cultivó pseudomona) deterioró considerablemente la circulación del miembro, adicionándose una

complicación tras otra hasta provocar la muerte de la enferma en condiciones de sepsis sistémica.

En solamente 3 casos observamos efectos indeseables con sistentes exclusivamente en mareo, 2 de ellos con Captopril y en otro bajo tratamiento con Enalapril.

Miembro Pélvico Derecho

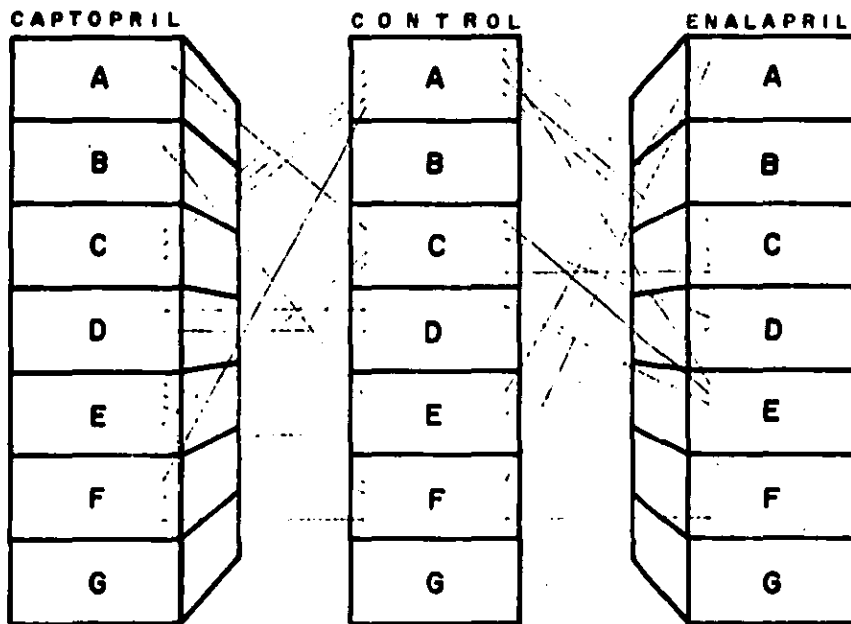


Fig 1: GRUPOS PLETISMOGRAFICOS Y SU EVOLUCION FARMACOLOGICA A PARTIR DEL CONTROL.

Miembro Pélvico Izquierdo

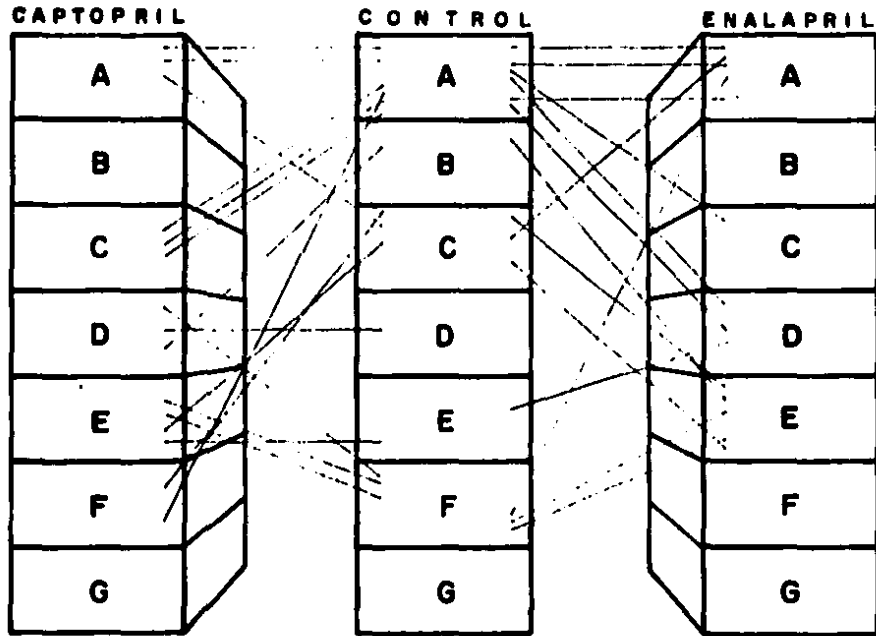


Fig 2: GRUPOS PLETISMOGRAFICOS Y SU EVOLUCION FARMACOLOGICA A PARTIR DEL CONTROL.

DISCUSION :

Existen en la literatura (7,8), amplias referencias del uso de la pletismografía para la evolución de modificaciones del patrón circulatorio regional, practicamente en cualquier sitio del organismo y se ha considerado como de particular trascendencia en el cálculo de flujo y resistencias vasculares, fundamentalmente locales; de lo que se han desprendido inferencias, que no en pocas circunstancias, dado el lenguaje empleado, genera confusión, ya que no necesariamente corresponde éste, a lo que ocurre sistemicamente. Por esta razón, elaboramos un idiograma que ilustra las diferencias encontradas y que agrupamos en función de la amplitud y longitud de onda de la curva, así como del ángulo formado a partir del acmé de la misma.

Con esa base consideramos como normales aquellas curvas de una amplitud comprendida entre 5 y 10 mm. y un ángulo mayor de 30 grados, además de la presencia de onda discrota, que permite suponer una elasticidad vascular en este caso capilar conservadora. (grupo G)

Los trazos de amplitud superior a 10 mm. se interpreta como producidos por un flujo capilar de cierta magnitud; capas de tener representatividad gráfica y en función del mismo, el potencial aumento regional de la presión tisular, cuyo grado sería correlacionable a la amplitud (mayor en este caso) de la curva. Adicionalmente, si el ángulo formado a partir del acmé de ésta es muy estrecho, traduciría, aunado a la amplitud, un patrón de resistencias arteriolas anormalmente alto. Es decir, una curva mayor de 15 mm. de amplitud y un ángulo menor de 30 grados equivaldría a hipertensión capilar-severa con resistencias vasculares elevadas. (grupo A)

El tipo C, igualmente indicaría hipertensión importante, pero resistencias menores, a diferencia del grupo B con resistencias altas pero con hipertensión vascular moderada.

El tipo D ejemplificaría aquellos casos con hipertensión leve y resistencias normales. Por el contrario, los casos con curva muy aplanada, menores de 5 mm. traduciría un flujo pequeño que reduce su representatividad gráfica. (grupo F). Finalmente, un registro capilar de amplitud moderada (entre 5 y 10 mm.) con un ángulo superior a 30 grados sería compatible con flujo casi normal, pero con elasticidad vascular disminuida, a juzgar por la ausencia de dicotismo.

De nuestro estudio obtuvimos tres diferentes respuestas, denominadas: "mejoría", "sin cambios significativos" y "empeoramiento". Estas designaciones arbitrarias se basaron en la comparación entre los trazos pletismográficos de control y los obtenidos después del ensayo medicamentoso, ya que en todos los pacientes estudiados obtuvimos respuesta clínica excelente en las lesiones cutáneas, a excepción del caso complicado con el proceso infeccioso.

Consideramos "mejoría", aquellos casos en que disminuyó tanto la hipertensión arteriolar como las resistencias capilares. Los casos denominados "sin cambios significativos" fueron aquellos en que no observamos diferencias en los trazos pletismográficos de control y los períodos post-tratamiento. Por último, llamamos "empeoramiento" a los casos en los cuales se incrementó la hipertensión arteriolar y las resistencias capilares.

Aunque para fines de análisis se evaluaron los registros de ambas extremidades por separado, la respuesta a los dos medicamentos fue semejante (P=NS), de tal manera que consideramos globalmente el resultado.

Casi dos terceras partes (60% y 53% para Captopril y - Enalapril respectivamente) tuvieron una mejoría notable en el registro pletismográfico ($P < 0.05$), y solamente permanecieron sin cambios (26.6% con Captopril y 16.6% con Enalapril) cerca de una quinta parte; de éstos solamente un caso pertenecía al grupo C y 2 al grupo D (hipertensión moderada y leve respectivamente, ambos con resistencia disminuidas); el resto se encontraban en los grupos E (trazo casi normal-sin dicrotismo) y F (flujo disminuido); de donde, propiamente, solo 3 casos (10%) no tuvieron respuesta.

Es particularmente interesante la observación que podemos considerar hasta paradójica, de los casos con respuesta denominada " empeoramiento " (13.3% con Captopril y 23.3% - con Enalapril). Si aceptamos que la respuesta obtenida procede básicamente de modificaciones en el equilibrio entre - elasticidad de los lechos vasculares y el flujo capilar y la resistencia del mismo, podemos pensar que en estos casos, - donde se observó un trazo post-tratamiento con aumento en - las resistencias vasculares y en la presión capilar, estaríamos autorizados a decir que quizá se debe al aumento de flujo regional que obviamente en vasos rígidos y/o con placas - ateromatosas provocarían mayor presión capilar. Surge entonces la reflexión de si estos casos, que evidentemente tuvieron mejoría clínica, tanto en la reducción del dolor y la capacidad de esfuerzo, como en el cierre de las úlceras, no debieron sumarse al porcentaje que aceptamos como " mejoría ", en cuyo caso el éxito medicamentoso alcanzaría cerca de tres cuartas partes de los casos (Captopril 73.3% vs Enalapril - 79.3%), $P < 0.001$.

Parece evidente que el efecto benéfico observado se debe a las características que como grupo comparten ambos productos, es decir, su capacidad de inhibir la acción de la enzima convertidora.

Experimentalmente se ha podido comprobar que la infusión local de angiotensina I causa vasoconstricción similar a la producida por angiotensina II. Sin embargo, la infusión simultánea de Captopril inhibe la respuesta a la primera, pero no a ésta última (19), lo que indica que puede ocurrir conversión de angiotensina I a angiotensina II periféricamente ya que existe actividad de enzima convertidora en la pared vascular (19), por tanto el potente efecto vasoconstrictor de la angiotensina II, que posiblemente deteriora los mecanismos de control de la pequeña circulación, sería anulado.

Existen algunas evidencias de que la angiotensina II puede ser generada en vasos de resistencia y de capacitancia; modificándose de esta manera el tono vascular, independientemente de sus niveles circulantes (20). Sobre esto existen precedentes en el riñón para la síntesis de renina en vasos de resistencia y posiblemente en el miometrio de coneja y perra (19-21).

No puede omitirse desde luego, la posibilidad que los cambios observados se realicen a través de modificar el intercambio iónico de los vasos de resistencia y sus miocitos. (22)

Por supuesto que los inhibidores de la ECA al impedir la degradación de kininas, permitirían quizá una nueva forma de regulación capilar, tal vez modificando el tono de los esfínteres pre y post capilares favoreciendo un régimen circulatorio local más apropiado.

CONCLUSIONES :

En base a nuestros hallazgos se puede concluir:

- 1).- El empleo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en pacientes con arteroesclerosis obliterante es de gran utilidad y debe considerarse como al ternativas de tratamiento en estos casos.
- 2).- Hasta donde fué posible investigar no encontramos referencias en la literatura de la utilización de este grupo de fármacos en el tratamiento de la insuficiencia arterial crónica por arteroesclerosis en cualquiera de sus formas de presentación.
- 3).- Planteamos la hipótesis de estos efectos benéficos - por su capacidad vasodilatadora de la pequeña circula ción pero ignoramos el mecanismo íntimo de la mejoría.
- 4).- La ausencia de efectos indeseables importantes permite emplearlos con seguridad en aquellos casos en que se consideren útiles.
- 5).- Aún cuando el porcentaje de respuesta satisfactorio es elevado; enfatizamos la necesidad de otras medidas terapéuticas complementarias (suspender tabaquismo , reducir sobrepeso, ejercicio, etc.) en el tratamiento integral de estos casos.

B I B L I O G R A F I A :

- 1) HURST J.W.; BRUCE R.L.; El Corazón, 6th. Edicion, volumen II. pp 1490. McGraw-Hill, 1988.
- 2) JUERGENS J.L.; SPITELL J.A. JR.; FAIRBAIRN J.F. II: ALLEN-BARER-HINES. Peripheral vascular disease, 5th. Ed. W.B. Saunders company, Philadelphia, 1980.
- 3) HERTSER N.R.; BEVEN E.G.; YOUNG J.R.; et al: Coronary artery disease in peripheral vascular patients: A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. Ann Surg 199:223.1984
- 4) KANNEL W.B.; AND SHURTLEFF D.; The framingham study : Cigarettes and the development of intermittent claudication. Geriatrics 28:61. 1973
- 5) BRANWALD E. : Heart disease, volume II 1225 W.B. Saunders company, 1980.
- 6) BARNES R.W. Hemodynamics for the vascular surgeon. Arch surg 115:216, 1980.
- 7) BERNSTEIN E.F.: Noninvasive diagnostic techniques in - vascular disease. The C.V. Mosby company, Saint Louis --- 1978.
- 8) WINSOR T. ; WINSOR D.W.: Plethysmography: History and - recent advances. Angiology, Mar 38 (3): 209, 1987.

- 9) ONDETTI M.S.; RUBIN B. AND CUSHMAN D.W.: Design of - specific inhibitors of angiotensin converting enzyme. New class of orally effective antihypertensive agents. Science 196: 441, 1977.
- 10) STEVEN A.A.; DAVID B.; ZHUNG Y.Y.: Hormonal and metabolic effects of angiotensin converting enzyme inhibitors. Am J Med August 20:1, 1984.
- 11) JOHN H.L.: Concept of anti-renin system therapy historic perspective. Am J Med August 20:1, 1984.
- 12) ROGER K.F.; GUSTAVE A.T.; HANS R.B.: A specific orally active inhibitor of angiotensin-converting enzyme in man. The Lancet, April 9:775,1977.
- 13) GAVRAS H.; BIOLAZ J.; WABER B.: Antihypertensive - effect of the new oral angiotensin converting inhibitor "MK-421". The Lancet, Sept. 12:543, 1981.
- 14) BOGAERT M.S.: Converting enzyme inhibition: Search for additional mechanisms of action. Acta Cardiologica. - Symposium Converting enzyme inhibitions volume XLI (5) 335, 1986.
- 15) BRUNNER H.R.; NUSSBERGER J.; AND WEBER B.: Clinical - pharmacology of the angiotension converting inhibitor Enalapril. Acta Cardiologica. Symposium converting enzyme inhibitions. Volume XLI (5):341, 1986.
- 16) DUPREZ D.; AND CLEMENT D.L.: Vasodilatador effects of Enalapril. Acta Cardiologica. Symposium converting enzyme inhibition. Vol. XLI (5): 359, 1986.

- 17) WILLIAMS G.H.; HOLLENBERG N.K.: Accentuated vascular and endocrine response to SQ 20881 in hypertension. N Engl J Med July 28: 1977.
- 18) HADDY F.J.; MOLANAR J.I.; BORDEN C.W.: Comparison of direct effects of angiotensin and other vasoactive - agents on small and large blood vessels in several - vascular beds. Circulation volume XXV:239, Jan. 1962.
- 19) COLLIER EJ.G.; ROBINSON B.F.: Comparison of effects - of locally infused angiotensin I and II on hand veins and forearm arteries in man: Evidence for converting-enzyme activity in limb vessels. Clinical science and molecular medicine 47: 189-192, 1974.
- 20) DEBOBEN A.; INAGAMI T.; GANTEN D. : Tissue renin in - hypertension physiopathology and treatment. McGraw - Hill. New York pp 194-209, 1983.
- 21) FERRIS T.F.; STEIN J.H.; KAUFFMAN J.: Uterine blood - flow and renin secretion. J Clin Exp hipertension A5-1127-1136, 1983.