

11227

55
2ej.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Post-Grado

"EVALUACION CLINICA DE LOS EFECTOS COLATERALES
Y MODIFICACION EN LA PRESION ARTERIAL MEDIA EN
LOS PACIENTES MANEJADOS CON INHIBIDORES DE LA
ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA"

Tesis Profesional

Que para obtener la Especialidad en
MEDICINA INTERNA
p r e s e n t a

DR. GUSTAVO ADOLFO MARTINEZ RAMIREZ

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



México, D. F.

1989



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 está 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.

HOSPITAL CENTRAL SUR DE CONCENTRACION NACIONAL.

PETROLEOS MEXICANOS.

INDICE GENERAL.-

CONTENIDO:	PAGINA.
ANTECEDENTES	1
JUSTIFICACION	10
OBSERVACIONES PRELIMINARES	12
OBJETIVOS	13
HIPOTESIS	15
PARAMETROS DE INCLUSION	17
PARAMETROS DE EXCLUSION	18
METODOLOGIA	20
PROCEDIMIENTOS	24
CLASIFICACION DEL PROTOCOLO	27
RESULTADOS	28
DISCUSION	81
CONCLUSIONES	90
BIBLIOGRAFIA	95

#####

"EVALUACION CLINICA DE LOS EFECTOS COLATERALES
Y MODIFICACION EN LA PRESION ARTERIAL MEDIA
EN PACIENTES MANEJADOS CON INHIBIDORES DE LA
ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA".
[CAPTOPRIL / ENALAPRIL / LISINOPRIL].

ANTECEDENTES.-

En los inicios de la década de los 70's, aparecieron las primeras publicaciones acerca de las sustancias capaces de incrementar las concentraciones de kininas séricas (1,2) principalmente "bradikina". Las observaciones de Ferreira al respecto, parten de la apreciación un tanto accidental de los efectos promovidos por el veneno del ofidio "Bothrops jararaca", de base peptídica (2,3) y cuya acción es la elevación de sustancias señaladas. El bloqueo específico de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), producía intenso efecto hipotensor, causante de la muerte de los pacientes por el reptil. La investigación dió como resultado a mediados de la década, la introducción del primer medicamento inhibidor de la ECA, con efecto vasodilatador mixto (arterial y venoso).

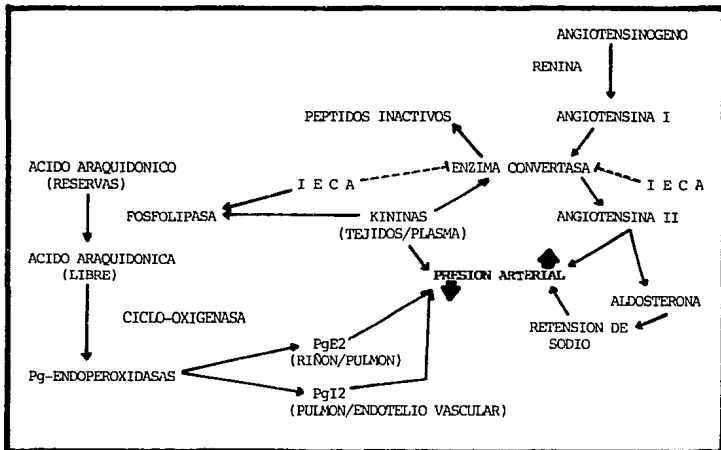
El efecto real de la kininasa II (convertasa)

Inhibidores de la ECA .../ Antecedentes.

...que como resultado valorable es la disminución efectiva de la angiotensina II, consecuentemente de la aldosterona y un incremento señaladamente marcado de las kininas hipotensoras (3,4,5). Lo anterior perfiló a este derivado de la prolina, químicamente conocido como SQ-14225, como un medicamento dirigido a pacientes hipertensos de caracter hiperreninémico; sin embargo, las investigaciones intensamente desarrolladas en la década de los 80's, lo demuestra como un fármaco de ingerencia en el metabolismo de las prostaglandinas, con una señalada acción sobre la PgE2 y modificación ostensible de la PgF2-alfa (3,4,12,15); sin embargo en estudios mas recientes se señala el efecto, un tanto diferente a la inhibición de la producción de angiotensina II, está dirigido a la elevación de la concentración plasmática y urinaria del metabolito principal de la PgE2, que es la PgM, con mayor efecto hipotensor a nivel vascular periférico (12,15). Mas sin embargo la actividad del captopril como hipotensor se intentó comprobar con mecanismos diferentes y no exclusivamente enfocados al sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA), comprobando la interferencia de la biodisponibilidad de catecolaminas a nivel sináptico, con acción directamente relacionada al decremento de la angiotensina II (9,10,11), sin que se afectara la capacidad neta del sistema simpático, para la regulación vasomotora.

EFFECTOS BIOQUIMICOS DE LA INHIBICION
DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA
ANGIOTENSINA.

Inhibidores de la ECA.../ Antecedentes.
Esquema - A.



* MODIFICADO DE ZLSEFN, RM. KIDNEY INT. 25: 969; 1984.

Inhibidores de la ECA .../ Antecedentes.

Esto aunado a la discutida actividad de los - inhibidores de la ECA (IECA) en cuanto a su capacidad natriurética, ya que Hollenberg, Bauer y Hornych, presentaron evidencia de natriuresis efectiva en pacientes tratados con captopril, por hipertensión arterial; en el trabajo de Navis se denota lo contrario, aunque su investigación se centró en un compuesto análogo (4,7,8,15).

Por lo anterior, el captopril, como primer fármaco de la categoría, se desarrolló para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial, no solo de tipo esencial, sino de diversas etiologías, incluyendo a aquellos pacientes con hiperactividad de renina. Actualmente el empleo de este fármaco, también se utiliza como modulador de la pre- y postcarga cardíaca, coadyuvante en el manejo vasodilatador de la insuficiencia cardíaca congestiva (13). Las variantes hemodinámicas del tratamiento, dependen íntimamente de la biodisponibilidad del medicamento, ya sea que se trate de insuficiencia cardíaca aguda o crónica (22). En el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, los IECA se han relacionado al incremento del péptido natriurético auricular, sin efecto comprobado sobre el factor Ouabain-like (23,24,25,26, 27) Los estudios comparativos en cuanto al efecto vasodilatador en el tratamiento de la hipertensión arterial y en la

Inhibidores de la ECA.../ Antecedentes.

... insuficiencia cardiaca han revelado una - adecuada respuesta. se ha demostrado que disminuye la post-carga izquierda y también la derecha, con incremento consecuente del gasto cardiaco (29,30).

Sin embargo, prácticamente desde la aparición del fármaco, las manifestaciones de efectos colaterales se hicieron presentes. Los primeros reportes se enfocaron al incremento en los niveles de creatinina sérica en pacientes con tratamiento crónico del medicamento (31,32), así como la elevación de urea, ambos relacionados con disminución en vasoconstricción glomerular arterial eferente y por lo tanto disminución del flujo de filtrado. Hubo también reportes acerca de las manifestaciones cutáneas (exantema) y neurológicas secundarias al manejo crónico del medicamento (discinesia, cefalea, náusea y fatiga). Así como el controvertido hallazgo de proteinuria de baja escala (3,4,31,32) y que paradójicamente algunos autores reportaron a su vez el empleo de captopril como tratamiento de la proteinuria en el paciente diabético (mediante mecanismo absolutamente opuesto e - igualmente discutido). Además, hacia los inicios de la presente década, se habló repetitivamente en relación a la presencia de glomerulonefritis membranoproliferativa, en pacientes hipertensos tratados en forma crónica con captopril. Los

Inhibidores de la ECA.../ Antecedentes.

... reportes actuales no difieren ni ratifican esa observación (3,7,13).

Dada la variada información relacionada a los efectos colaterales y adversos preconizados para el captopril y aunado a la intensa investigación de los aminoácidos derivados del veneno de la Bothrops jararaca, se desarrolló en esta década la producción de medicamentos, cuya capacidad inhibitoria de la kininasa II, se trata de incrementar, en cuanto a potencia y vida media, con la búsqueda constante de menores respuestas adversas. Esto desprende la investigación inicialmente química y posteriormente clínica del captopril con respecto al RHC-3659, MK-421 y SA-446, de los cuales se desprende por su capacidad hipotensora, así como vasodilatadora mixta a dosis menores y mayor vida media, el MK-421, "enalapril" (33,34). Sustancia químicamente relacionada al SQ-14225; pero que carece del grupo sulfhidrilo, factor al cual se han asociado las manifestaciones adversas del captopril, a manera del llamado "Síndrome Sulfhidrilo"(35).

El enalapril presenta capacidades farmacológicas semejantes a las descritas para el captopril. Inhibe la ECA con elevación notoria del sistema kalicreina-bradikinina, promueve la síntesis de prostaglandinas con potencial vasodilatador, que para este fármaco, se ha demostrado incre-

Inhibidores de la ECA.../ Antecedentes.

...mento notorio del nivel plasmático de Pg-12.

Así también se reporta un bloqueo sináptico de catecolaminas, por un mecanismo semejante al descrito para el captopril con principal acción en los receptores de tipo alfa-adrenérgico. Ocasiona también marcada natriuresis. Sin embargo en forma sorprendente, con este medicamento se logra incrementar el flujo plasmático renal, mediante la acción en la aferencia vascular específica y a su vez, bloqueo alfa-adrenérgico postsináptico (35). El enalapril se enfoca a cumplir tentativamente, mayores objetivos que los alcanzados por el captopril, en cuanto a una menor frecuencia de efectos adversos, con un medicamento, que por su vida media (hasta de 36 horas) y su metabolito activo, el "enalaprilat", requiere dosis inferiores y con menor frecuencia para tratamiento de hipertensión arterial (35,36). El enfoque terapéutico de medicamento, presenta la misma perspectiva que la alcanzada por el captopril (hipertensión arterial sistémica y pulmonar, así como insuficiencia cardiaca). Incluso se ha preconizado el empleo del medicamento para entidades patológicas de fondo vascular y en algunos casos de índole metabólico (autacoides) como son el síndrome de Bartter, Fenómeno de Raynaud, migraña, enfermedad de Takayasu, cirrosis hepática con ascitis, enfermedad de Goldblat y nuevamente el controvertido punto de la nefropatía diabética (35).

Inhibidores de la ECA.../ Antecedentes.

Sin embargo, en las múltiples publicaciones que señalan el efecto terapéutico y positivo del fármaco, se encuentran los reportes de efectos colaterales, principalmente señalados en el tratamiento a largo plazo, tanto de hipertensión arterial sistémica como pulmonar e insuficiencia cardíaca. Estas manifestaciones son principalmente: vértigo, cefalea, astenia, fatiga, hipotensión, náusea, diarrea, exantema, eritema, calambres musculares, proteinuria, ageusia, neutropenia y muy recientemente descrito, la presencia de tos (35, 36, 37, 38, 39, 49, 50). Sin embargo los escasos trabajos dedicados a la determinación específica de las manifestaciones colaterales y adversas del empleo de IECA, han demostrado que las investigaciones comparativas de captopril y enalapril, reportadas en tratamiento crónico (evidentes después de 8 a 12 semanas), son detectadas con frecuencia creciente a tiempo más corto. Se ha encontrado insuficiencia renal funcional (51), hiperkalemia, hipokalemia e incluso "muerte súbita" por alteraciones de tipo electrolítico (52). Se reportan también angioedema y urticaria (53). En determinaciones cutáneas de bradikina, esta se encuentra sumamente elevada en comparación al patrón plasmático, lo que se señala como responsable del proceso (54).

El desarrollo de este tipo de medicamentos, permite la posibilidad de monoterapia antihipertensiva y un trata

Inhibidores de la ECA.../ Antecedentes.

...miento coadyuvante en el manejo de la insuficiencia cardiaca; pero la creciente incidencia de efectos adversos y colaterales obliga a la búsqueda de un fármaco, que iguale o supere las características de los antes descritos, con efectos colaterales mínimos.

En el primer tercio de 1988 es introducido en México el "lisinopril", el cual es presentado como un poderoso inhibidor de la kininasa II y cuya estructura farmacológica se relaciona al enalaprilat, metabolito activo del enalapril y que a diferencia del captopril, así como a semejanza del enalapril, carece de grupo sulfhidrilo. Por tal, se supone y propone ajeno al síndrome sulfhidrilo, señalado previamente. Así también a diferencia del captopril y enalapril no requiere de biotransformación de primer paso, para desarrollar su actividad y con lo cual se logra una vida media útil de 48.7 horas promedio (56). Su actividad es en esencia, semejante a lo descrito para los medicamentos antes detallados, en cuanto a su actividad en la nulificación de la kininasa II, incremento marcado en el sistema kaliceína-bradikinina, bloqueo postsináptico adrenérgico, sin influencia en la regulación simpática neta, así como en la promoción de prostaglandinas, denotandose un incremento marcado de PGE1 y PGE2, con amplia capacidad vasodilatadora central y periférica - (56,57).

Inhibidores de la ECA.../ Antecedentes.

Su actividad vasodilatadora con enfoque antihipertensivo se ha comparado con la hidralazina, atenolol, hidroclorotiazida, así como la combinación de estos; publicándose respuestas superiores de la monoterapia de lisinopril en forma comparativa a lo descrito para los otros medicamentos enlistados (57,58,59). Sin embargo, pese a la escasa vida clínica que tiene el medicamento, los reportes de estudios controlados que provienen de 1987 hasta mayo de 1988, arrojan como efectos adversos al uso de lisinopril: tos, discinesia, astenia, impotencia sexual, elevación de urea y creatinina séricas, fatiga, náusea, vómito, arritmias, exantema, palpitaciones, cefalea, hipotensión y diarrea. Manifestaciones que si bien reportan un porcentaje bajo, han obligado a suspender el tratamiento. Llama la atención que cuando el medicamento se emplea en conjunto con otro antihipertensivo, estos efectos adversos se han visto con menor frecuencia (56, 57,58,59,60).

Tanto el captopril como el enalapril, han sido evaluados extensamente en nuestro país (6,39,44,46,62), en tanto que el lisinopril, tiene poco tiempo de conocerse en nuestro medio.

Inhibidores de la ECA.../ Justificación.

JUSTIFICACION.-

El potencial como fármacos hipotensores de los péptidos derivados del veneno viperino (Bothrops jararaca), se hace evidente en la literatura citada. Mas sin embargo, los efectos colaterales y adversos, generalmente se describen en forma circunstancial, sin una evaluación estadística significativa, que determine en un momento dado el empleo o no de estos medicamentos.

De esta forma, la literatura aportada por los laboratoiros, requiere de una depuración bibliográfica, no tendenciosa y una correlación estadística de grupo, medicamento, respuesta y efecto colateral.

El motivo del presente estudio, fué investigar los efectos colaterales reportados por el uso de estos medicamentos de tal manera, realizar una comparación de la aparición de estos.

Es de importancia, el considerar, que los pacientes estudiados, mexicanos, observan características raciales, nutricionales y sociales diferentes a las determinadas en los sujetos en quienes se realizaron las diferentes investigaciones farmacológicas que aparecen en la literatura. En este caso los parámetros de selección de individuos en el estudio, son estrechos, en cuanto a la definición de

Inhibidores de la ECA.../ Justificación.

... sexo, edad y cierto grado de ocupación. A manera de determinar en un momento dado, una muestra de la población petrolera mexicana, tanto en carácter nutricional, cultural y como se mencionó anteriormente, social. Además, lo estrecho de los márgenes de selección, permite un cierto grado de homogeneidad en cuanto a la actividad de los pacientes seleccionados y más aún, disposición para colaborar en forma disciplinada y organizada en los objetivos y fases del estudio.

EEEEEEEEEE

Inhibidores de la ECA.../ Observaciones.

OBSERVACIONES PRELIMINARES:

En el manejo crónico con IECA, está reportado en la literatura la elevación de azoados. En observaciones efectuadas en nuestro hospital, en pacientes que re reciben estos medicamentos, llegamos a constatar que no necesariamente es la cronicidad del tratamiento lo que influye en la azoemia, ya que dichas elevaciones las llegamos a observar en pacientes con tratamiento de únicamente tres días.

Lo anterior es motivo fundamental de investigación en el presente estudio; básicamente quisimos ver la seguridad de estos medicamentos en enfermos no compli cados con hipertensión severa ni insuficiencia cardiaca.

φφφφφφφφφφ

Inhibidores de la ECA.../ Objetivos.

OBJETIVOS.-

Los objetivos del presente estudio se especifican de la siguiente manera:

- A) Determinación de efectos colaterales objetivos y subjetivos, en pacientes bajo parámetros de inclusión controlados y tratamiento a corto plazo (30 días por medicamento).
- B) Correlación comparativa de los efectos colaterales observados en cada uno de los grupos de pacientes, tiempo de aparición, variantes de dosificación y su relación con la presión arterial media (PAM).
- C) Evaluación comparativa de los efectos colaterales determinados en el estudio, con los reportados en la literatura por tiempo de aparición, intensidad de la manifestación y por medicamento en función de dosificación.
- D) Valoración de resultados por medicamento, tiempo de aparición e intensidad de manifestación en función de tiempo y dosificación.
- E) Efecto neto sobre la PAM, en forma global.
- F) Aplicabilidad clínica de los resultados en la práctica cotidiana del servicio de Medicina Interna del Hospital Central Sur de concentración Nacional de PEMEX, así como en los servicios implicados con el manejo de este tipo de fármacos (Cardiología, Nefrología, Endocrinología y la

Inhibidores de la ECA.../Objetivos.

...consulta externa de Medicina Familiar).

- G) Establecer parámetros para investigaciones futuras derivadas de los resultados obtenidos, a manera de trabajos perpendiculares y paralelos al presente.
- H) Evaluación paralela al trabajo principal, de la monoterapia antihipertensiva a base de vasodilatadores mixtos (arteriales y venosos), como lo son los IECA.

0-0-0-0-0-0

Inhibidores de la ECA.../ Hipótesis.

HIPOTESIS. -

De acuerdo a los diversos reportes de la literatura, los efectos colaterales y adversos se han asociado principalmente a:

- 1) Elevación de las concentraciones séricas del sistema kallikreina/bradikina.
- 2) Decremento en el flujo eferente arterial glomerular.
- 3) Disminución en la respuesta de aldosterona, mediada por el sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA), tanto a nivel pulmonar como tisular periférico (renal, miocárdico, arterial y cutáneo, principalmente).
- 4) Promoción del metabolismo de prostaglandinas, con incremento en la producción de PgE1, PgE2 y PGM, potentes vasodilatadores centrales y periféricos.
- 5) Bloqueo inespecífico de la disposición de catecolaminas a nivel sináptico (post-sináptico), con especial acción sobre el efecto alfa.

Lo anterior se encuentra en las publicaciones de investigación y revisión de Zusman, Irving, Cleary y Armaty (4,32,35,46).

EFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES
DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA*

Efecto.	Captopril	Enalapril	Lisinopril
Exantema.	63.3%	1.5%	0.3%
Disgeusia.	13.52%	0.3%	0.0%
Vértigo	5.0%	6.3%	6.5%
Cefalea.	2.9%	5.6%	5.5%
Fatiga.	1.5%	2.5%	3.5%
Nausea.	2.2%	1.8%	0.0%
Diarrea.	0.9%	1.7%	3.8%
Calambres.	0.6%	1.5%	0.0%
Tos.	2.0%	1.4%	3.4%
Discinesia.	4.4%	4.6%	0.9%
Impotencia.	0.0%	0.0%	0.5%
Palpitaciones.	0.0%	0.0%	0.3%
Dolor precordial.	0.0%	0.0%	0.3%
Hipotensión.	2.3%	2.4%	1.7%
Proteinuria.	5.3%	1.4%	0.0%
Agranulocitosis.	7.1%	0.06%	0.0%
Azotemia.	0.2%	0.0%	0.4%
Arritmias.	0.0%	0.0%	0.3%
Angiedema.	0.1%	0.1%	0.0%

* Modificado de :

- Irvin, JD. Am J Med 81 (Suppl 4C): 46; Oct 1986.
- Cleary, JD. Drug Intell Clin Pharm. 20:177; Mar 1986.
- Ammyer, GM. Drug Intell Clin Pharm. 22: 365; May 1988.

Tabla I.

Inhibidores de la ECA.../ Hipótesis.

Por tanto, es oportuna la detección intencionada de efectos colaterales y adversos (tabla I) que contraindiquen el continuar con un tratamiento a base de esta generación de fármacos. De esta forma, se establece un índice de seguridad que valore la incidencia de colaterales, su severidad y hasta cierto punto su letalidad, con beneficio terapéutico obtenido.

Ademas las variaciones que implican el tipo de pacientes, por su raza, su condición social, alimentación, ocupación y hasta cierto punto, rango de edad.

PARAMETROS DE INCLUSION.-

Estos parámetros se realizan de acuerdo a un margen estrecho de universo de trabajo, a manera de que las variables por determinar, permanescan en un rango de aplicabilidad estadística, descartando factores aleatorios y de sesgo que interfieran la credibilidad de los hallazgos y observaciones.

- A) Se incluyen pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial esencial sistémica leve a moderada.
- B) Exclusivamente pacientes de sexo masculino a manera de

Inhibidores de la ECA.../ Parámetros.

... mantener un grupo homogéneo de estudio.

- C) Los márgenes de edad tentativos en los pacientes se delimitan de 35 a 70 años. Así los pacientes estudiados observaron un rango mínimo de edad de 38 años y un máximo de 70 años, con una media de 60.4 años.
- D) Pacientes ambulatorios o bien hospitalizados; pero sin patología metabólica, hidroelectrolítica, nefrológica o cardiovascular, como causa de internamiento. Los pacientes incluidos en el estudio, se captaron directamente de la consulta externa de Medicina Familiar y del Servicio de Cardiología del HCSCN-PEMEX.
- E) Se seleccionaron pacientes de fácil acceso al servicio médico del HCSCN-PEMEX. Para lo cual se estableció contacto directo y continuo mediante el departamento de Servicio Social y telefónicamente con el investigador.

PARAMETROS DE EXCLUSION.-

Determinantes dirigidas e evitar factores de interferencia en la evaluación clínica del paciente y en los resultados de la investigación.

- A) Pacientes con cualquier tipo de entidad patológica que contraindique el uso de vasodilatadores (hipotensión, -

Inhibidores de la ECA.../ Parámetros.

... shock, etc.).

- B) Pacientes que hayan tomado cualquier tipo de IECA en un lapso de tres semanas previas al inicio del estudio (lapso arbitrario que permite descartar cualquier resquicio de sobrevida biológica de los IECA).
- C) Pacientes que no requieran manejo aditivo de otro tipo de vasodilatador (p Ej: calcioantagonistas en pacientes isquémicos).
- D) Pacientes con hipersensibilidad a algún tipo de medicamento independientemente de su tipo.
- E) Pacientes con historia de diabetes mellitus, nefropatía, malformaciones de vías urinarias, insuficiencia hepática, dermatosis, colagenopatías y padecimientos pleuropulmonares crónicos.
- F) Indisciplina del paciente al tratamiento e indicaciones para su evaluación clínica y paraclínica.

Para efecto de la realización del estudio, se solicitó la aceptación por escrito de cada paciente, para participar en el mismo, previa explicación de ventajas y - potenciales desventajas, que en un momento dado ofrecería el tratamiento dado a base de monoterapia vasodilatadora.

En los pacientes con manejo antihipertensivo establecido (la mayoría con betabloqueador con o sin diurético), fué necesaria la suspensión de la medicación bajo vi-

Inhibidores de la ECA.../ Parámetros.

...gilancia médica, por un lapso de una semana mínimo, antes de iniciar el IECA.

METODOLOGIA: PACIENTES/ RECURSOS/ METODOS.-

Se conformaron tres grupos de pacientes en cuya integración original se determinaron 6 pacientes para el primer grupo y 5 pacientes para los dos restantes. Distribución al azar. En forma global se concentraron 16 pacientes inicialmente y ya en transcurso del estudio se limitó el número a 13 pacientes, dadas dos descersiones y una exclusión por presentar un adverso grave.

Las edades de los pacientes se encontraron en 38 años la mínima y 70 años la máxima, con una media de 60.4 años y una desviación estandar (DS) de +/- 10.4 años.

Se integró un panel de parámetros basales en el estudio, los cuales incluyeron en forma global:

- 1) Presion arterial. Considerada para medición con patrones de primer y quinto ruidos de Korotkoff. Se registró electrónicamente mediante un esfigmomanómetro Welsoon SE-7, con pastilla de alta impedancia para pulsaciones de arteriales , valorandose ambas extremidades torácicas en posiciones de sedente y bipedestación. No se evaluó en decúbito.

Inhibidores de la ECA.../Metodología.

- 2) Presión arterial media (PAM). Parámetro hemodinámico que en este estudio se tomó como guía de evaluación de la evolución de la presión arterial desde sus fases basales, hasta el fin de la rotación medicamentosa; para lo cual se incluyen valoraciones de las fases de "lavado" farmacológico, de las interfases de dosificación. La PAM se estableció mediante la fórmula siguiente:

$$PAM^* = \frac{2 \text{ (presión diastólica)} + \text{Presión sistólica}}{3}$$

*Modificada y adaptada por Moncloa, F (1985) y Perez-Grovas (1986).

- 3) Evaluación sintomatológica. Se registraron datos subjetivos del paciente en forma basal (dentro de la discriminación de selección de pacientes), con relación e intensidad a su padecimiento (hipertensión arterial), factores psicológicos, sociales, económicos y personales, como variantes capaces de inducir error en las observaciones de efecto farmacológico estudiado.
- 4) Fondo de Ojo. Clasificación de retinopatía hipertensiva en caso de estar presente, de acuerdo a los parámetros de Keith-Wagener. Criterio tomado por su conocimiento generalizado, aunque bajo conciencia de no ser el más actual, (tabla II).

Inhibidores de la ECA.../ Metodología.

- 5) Electrocardiograma. Evaluación del estado eléctrico (conducción, ritmo, voltage) del miocardio, enfocado a la verificación de repercusión en cavidades izquierdas por la evolución del padecimiento. Se descartó la presencia de complicaciones miocárdicas inherentes a hipertensión arterial, isquemia o cardiomiopatía, que en un momento dado se comportasen como factores de sesgo en el empleo de un medicamento determinado.
- 6) Laboratorio. Determinación de química sanguínea, electrólitos séricos, lípidos totales, triglicéridos, colesterol, examen general de orina y en casos determinados, la medición de natriuresis y orina de 24 horas. Evaluaciones basales y posteriormente semanales de acuerdo al medicamento. La depuración de creatinina se efectuó antes de iniciar medicamento y posteriormente al final de cada rotación farmacológica.

La evaluación del paciente en forma clínica, se realizó 8 veces al mes (2 por semana en días pre-establecidos y bajo citas controladas). En tanto que el aspecto paraclínico se limitó a 4 veces por mes (una por semana).

Se determinó en forma arbitraria un período de "lavado" farmacológico, en base a la definición de 1.5 vidas medias de cada medicamento.

Inhibidores de la ECA .../ Metodología.

Tabla II.

CARACTERISTICAS GENERALES DE PACIENTES.

	PACIENTE.	EDAD.	OCUPACION.	EVOLUCION*.	K/W.**
GRUPO I	HRA	54a	HOGAR.	10a	I
	JDF	70a	HOGAR.	2a	I
	GEM	62a	HOGAR.	12a	II
	FAJ	68a	HOGAR.	14a	II
	HCU	62a	INVERSIONES.	6a	0
GRUPO II	MFG	38a	INGENIERIA.	10a	II
	RMV	38a	MEDICO.	1/12	0
	MLH	60a	ADMINISTRACION.	1a	0
	SAN	70a.	HOGAR.	00a	NV
	FCM	70a	INGENIERIA.	5a	I
GRUPO III	IMH	68a	POLITICA.	14a	II
	JDRR	57a	ADMINISTRACION.	10a	III
	GAZ	67a	HOGAR.	15a	II
	AMLA	56a	DEPORTE.	12a	II
	GAB	64a	HOGAR.	5a	III

* Evolución desde que se estableció el diagnóstico de HAS.

** Evaluación de retinopatía hipertensiva, según clasificación de Keith-Wagener.

NV: No valorable.

Inhibidores de la ECA.../ Metodología.

A manera de llevar un control estricto de las determinaciones realizadas, tanto en el aspecto clínico como paraclínico, se elaboró una hoja de control para cada paciente, la cual en forma compacta, observa desde los aspectos no patológicos, hasta padecimientos intercurrentes con el padecimiento en cuestión; así como la evaluación específica de cada rotación medicamentosa por paciente. Además cuenta con la dirección y teléfono de cada paciente, con lo que se estableció vigilancia indirecta del paciente y que permitió conocer las causas de ausencia del paciente a una cita específica. Permitted establecer comunicación telefónica directa del paciente con el investigador y viceversa.

PROCEDIMIENTOS.-

Se conjuntaron un total de 16 pacientes de los cuales el estudio pudo ser concluido y verificado unicamente en 13 pacientes. Se dividieron en tres grupo diferentes para facilitar dosificación de medicamentos en tiempos diferentes; pero su rotación medicamentosa siempre se completo por los tres medicamentos en investigación. Como se mencionó en otras líneas, la distribución fue absolutamente al azar y sin repercusión en las evaluaciones estadísticas finales.

Inhibidores de la ECA.../ Procedimientos.

Determinación de Basales:

Evaluación sintomatológica objetiva y subjetiva, del paciente, en fase previa a medicación e incluyendo en este aspecto, los periodos de "lavado" farmacológico. En esta fase se descarto que el paciente se encontrase tomando cualquier otro medicamento relacionado o no a hipertensión arterial. Además se efectuaron estudios de laboratorio bajo estas condiciones.

Dosificación y Rotación de medicamentos:

Se valoraron tres medicamentos diferente (captopril, enalapril y lisinopril) de acuerdo a sus efectos colaterales y modificaciones en la PAM. De acuerdo a esto se hicieron variaciones en la dosificación, partiendo de la mínima terapeutica aceptada para cada fármaco. La división de los pacientes en tres grupo permitió iniciar los medicamentos en tres tiempos diferentes pero que coincidieron en una evaluación global.

Dosis mínimas iniciales de cada medicamento:

Captopril	25 mg/24 hrs, VO.
Enalapril	10 mg/24 hrs, VO.
Lisinopril	10 mg/24 hrs, VO.

Inhibidores de la ECA.../ Procedimientos.

La rotación por cada medicamento se estableció como tratamiento a corto plazo y consistió en 30 días por medicamento.

Las modificaciones progresivas o regresivas por dosificación de medicamento, se efectuaron de acuerdo a evaluación estrecha de las variaciones de la PAM. Así como de la intensidad en un momento dado de los efectos colaterales del medicamento u en caso exteemo de descompensación severa por falta de control tensional o decremento excesivo de la presión arterial. Se contempló el descontinuar el medicamento e incluso excluir al paciente del protocolo.

Metodología Estadística:

Se estableció determinación de Medias numéricas y desviación estandar (DS) como concentración estadística de la información objetiva del paciente. La evaluación de las variaciones en la PAM se realizó por medio de "T" de - Student, a manera de clasificar en forma global la información de esta variable. Los colaterales se cuantificaron en relación al porcentaje de presentación reportado en cada paciente, dado que es un concentrado de datos subjetivos y - objetivos.

Inhibidores de la ECA.../ Clasificación.

CLASIFICACION DEL PROTOCOLO.-

- A) **Prospectivo.** Ya que la información acerca de los efectos colaterales y adversos de los IECA se obtiene de las modificaciones, correlacionadas y observacionales de las variables presentes en los pacientes en un momento determinado de cruzamiento de información concentrada.
- B) **Longitudinal.** Realiza mediciones seriadas durante el estudio, así como de la información obtenida (8 veces por paciente) en condición comparativa, acumulativa e interrelacionada de acuerdo al seguimiento del fármaco y del cohorte.
- C) **Observacional.** Descripción concentrada de las variables presentes durante el estudio, así como de la captura de datos de acuerdo a las manifestaciones clínicas al azar, en función del parámetro hemodinámico base del estudio (PAM).
- D) **Analítico.** Realiza una valoración estadística de la información obtenida del estudio, que permite la equiparación, contradicción o refutamiento de los reportes señalados en la literatura, en cuanto a manifestaciones a largo plazo contra lo especificado a corto plazo. Además de la comprobación de las hipótesis base de la farmacodinamia específica de los medicamentos.

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

RESULTADOS. -

Se recabaron pacientes de la consulta externa de Medicina familiar y del servicio de Cardiología, siendo en total un número global de 23 pacientes enviados para su evaluación a protocolo. Se descartaron 7 pacientes, entre los cuales se determinó la presencia de diabetes mellitus hipertensión renovascular, insuficiencia cardíaca clase II, y dos pacientes foraneos. Todos parámetros de exclusión de este protocolo.

Para fines de la presente investigación, se integraron 16 pacientes en tres grupos, en cuya distribución se realizó absolutamente al azar. Para tal efecto - el primer grupo fué integrado inicialmente con 6 pacientes, el segundo grupo con 5 pacientes y el tercer grupo con 5 pacientes. No se realizó ninguna selección en cuanto a - edad y actividad, ya que no se consideraron determinantes para la distribución.

El grupo I inició manejo con captopril, una vez hecha la evaluación de estado basal, tanto clínica como paraclínica. La dosificación de captopril, se inició con dosis mínima terapéutica aceptada para tratamiento de hipertensión arterial de tipo esencial, como lo determinado paralos pacientes, siendo esta de 25 mg.

Inhibidores de la ECA .../ Resultados.

Los ajustes de dosificación fueron netamente personalizados y de acuerdo a la evolución de presión arterial media.

Las evaluaciones de tipo clínico y por laboratorio, se llevaron a cabo de acuerdo al plan protocolizado de dos entrevistas por semana, con evaluación laboratorial de una vez por semana. Esto de acuerdo a la determinación de verificar las modificaciones tensionales y de parámetros paraclínicos a corto plazo. Por tal efecto, se integraron 8 evaluaciones en el mes de rotación terapéutica por grupo. Esto derivó en 4 valoraciones de laboratorio por mes por paciente.

En el grupo I, se encontró la presencia de disnea progresiva con tos inicialmente aislada y posteriormente en accesos, hasta llegar finalmente al broncoespasmo en un paciente, sin que se identificara alguna causa intercurrente ni se contara con antecedentes de hiper-reactividad bronquial (corroboración por biometría hemática, eosinófilos en moco nasal, en expectoración, cultivos y evaluación radiológica negativos). El evento cedió absolutamente en espacio de 24 horas, posteriores a la suspensión de captopril. Por tal motivo y dado lo incipiente de la manifestación adversa, El paciente fué retirado del protocolo,

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

... para derivarse a otra opción terapéutica antihipertensiva. De tal forma, los datos finales del primer grupo, se centraron en un total de 5 pacientes.

Una vez cumplidos 30 días de tratamiento con captopril, se efectuó un período de "lavado", el cual consistió en 1,5 vidas medias de eliminación del fármaco, que en el caso del captopril, correspondió a 27 horas mínimo, para evaluación de nuevos parámetros basales. La segunda rotación fué iniciada con enalapril, para este grupo de pacientes. La dosis mínima terapéutica utilizada para este fármaco fue de 10 mg, con adecuaciones de acuerdo a PAM. Se realizaron 8 evaluaciones clínicas y 4 de laboratorio en un lapso de 30 días. La suspensión del fármaco se realizó por 36 horas mínimo (período de "lavado"), para nueva determinación de basales e inicio de la nueva determinación medicamentosa la cual correspondió al lisinopril, fármaco cuya dosis mínima terapéutica fué de 10 mg para modificaciones determinadas por fluctuaciones de la PAM. Los pacientes recibieron este medicamento por un lapso de 30 días, con evaluaciones clínicas y paraclínicas semejantes a las realizadas para el captopril y enalapril.

En el grupo II, se integraron 5 pacientes, de los cuales se excluyó un paciente al término de la segun-

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

...da rotación, por incumplimiento de las normas del protocolo. Este grupo inició su rotación medicamentosa con enalapril, previa determinación de basales. La dosificación mínima terapéutica de enalapril fué de 10 mg, para correcciones de dosificación de acuerdo a respuesta de la PAM.

Su primer período de "lavado", correspondió a 36 horas, previo al inicio de la segunda rotación medicamentosa, con su respectiva evaluación de parámetros basales. En este caso, el medicamento correspondiente a la segunda rotación fué el lisinopril, fármaco cuya dosis inicial fué de 10 mg para adecuación posterior, de acuerdo a evolución clínica del paciente. Una vez transcurridos 30 días de tratamiento se realizó un segundo período de "lavado" el cual para el caso y teniendo en cuenta que el lisinopril, se ha reportado una determinante sérica de eliminación hasta de 96 horas, se verificó que los pacientes permanecieran con un mínimo de 144 horas de suspensión medicamentosa, antes de una nueva determinación de basales e iniciar la tercera rotación, misma que consistió en dosificación de captopril a dosis mínima de 25 mg con sus respectivas modificaciones, de acuerdo a lo señalado con anticipación, para un período final de 30 días de medicación.

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

El grupo III, se determinó en la primera rotación medicamentosa en un total de 5 pacientes y con inicio farmacológico con lisinopril a dosis mínima terapéutica de 10 mg en 24 horas, por un lapso de 30 días. Posteriormente, como sucedió en los grupos I y II, se llevaron a cabo períodos de "lavado" con los parámetros de vida media de eliminación máxima, señalados con anterioridad para los mismos medicamentos. De tal forma que terminada la primera rotación con lisinopril para el grupo III de este estudio, se inició previa evaluación de basales, la medicación de captopril, a dosis mínima de medicación y adecuación posterior. Después del período de "lavado" correspondiente, se inició medicación a base de enalapril a dosis mínima terapéutica por un lapso determinado de 30 días. Desafortunadamente en este grupo de pacientes, se verificaron un par de descersiones, al término de la primera rotación (lisinopril), lo que determinó variaciones sumamente importantes de las cuantificaciones numéricas de tipo clínico, en cuanto a la verificación de colaterales, que es bien establecido, como objetivo de este estudio.

El total de pacientes excluidos a lo largo del estudio, en base a reacción adversa severa, riesgoza (un paciente), falta de apego a las indicaciones de medicación y normas del protocolo (un paciente del grupo II ---

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

...hacia el término de la segunda rotación correspondiente al lisinopril) y 2 descersiones ya señaladas, en los pacientes del grupo III hacia el término de la primera rotación medicamentosa (lisinopril). Por tal motivo, el estudio contó con limitaciones de tipo tiempo/persona que obligó a parámetros estadísticos mas bajos a manera de obtener un valor aceptable de dispersión e hipótesis.

Manifestaciones Colaterales y Adversas:

De acuerdo a la evaluación clínica de los tres medicamentos y según el objetivo de identificación de colaterales a corto plazo en relación a su respuesta terapéutica esperada y de esta forma establecer en un momento dado su indicación precisa y corroborada de acuerdo a lo reportado en la bibliografía. De tal forma, que los efectos colaterales advertidos en el presente estudio determinados globalmente en: cefalea, mareo, acúfenos, parestesias, palpitaciones, prurito, exantema, disnea, tos y poliuria. Sin embargo la distribución de sintomatología y signología en la población estudiada, presentó variantes interesantes, las cuales se expresan para su mejor estimación en porcentaje de reportes recibidos por mes de rotación en cuanto

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

... a este respecto. Para tal efecto y en el caso de cefalea, acúfenos y mareo, los reportes determinados, se definen en cuanto a la respuesta de presión arterial media, manejada en el momento de la identificación de la variante clínica. Para tal efecto, los porcentajes de distribución determinados para el captorpil son: pacientes asintomáticos en un 38.48% de los reportes; cefalea en el 16.12 % de los reportes totales por mes de los pacientes que en un tiempo determinado de la rotación, se encontraron bajo tratamiento con este fármaco. Señalándose que la cefalea, característicamente fué de tipo global, no pulsátil, predominantemente pesantez y que se exaceruó en la porción occipital de craneo. No se evidenciaron cambios en el fondo de ojo de los pacientes, con respecto a lo determinado en los estudios basales. Las fluctuaciones de PAM no fueron importantemente diferentes a las evaluaciones previas y -posteriores a la aparición de la manifestación que nos ocupa. Se descartó obligadamente a los pacientes que presentasen cefalea de estas características o de otro tipo y que curasaran en forma intercurrente con algún otro padecimiento (viral, bacteriano, emocional, etc), para lo cual se requirió de evaluaciones microbiológicas que sugirieran un proceso infeccioso o febril que determinara cefalea en el paciente y no asociarlo a la ingestión del medicamento en

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

... rotación. En ningún paciente se determinaron alteraciones neurológicas o psiquiátricas que en cierto momento, modificara la apreciación.

En el caso del enalapril, previo descarte de un 27.14% de reportes valorados como pacientes asintomáticos se encontró cefalea en un 12.90% de los reportes correspondientes. Para tal efecto y al igual que lo estudiado para el captopril, la cefalea se identificó con las mismas características clínicas y se excluyeron las mismas variables que como se señaló con anterioridad.

Para el lisinopril, el porcentaje de reportes calificados como asintomáticos fué del 16.47 %, en tanto que la cefalea se determinó en un 22.82% de pacientes evaluados clínicamente. La cefalea se estudió bajo los parámetros y determinantes señaladas previamente y se encontró con características clínicas indistinguibles de los tipo de cefalea reportada para los medicamentos previos.

El mareo se determinó para los tres medicamentos en escalas variables, desde sumamente intenso, que propició una franca discinesia en los pacientes, hasta sumamente leve, que no condicionaba incapacidad en los afectados, para la realización de las actividades habituales. Para la determinación de este síntoma y la asociación a la ingestión de un IECA , se descartó que los pacientes se encontraran to-

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

...mando algún otro fármaco que diera esta manifestación; así también se verificó intencionadamente en los pacientes la ausencia de manifestaciones de tipo insuficiencia vascular cerebral, desde los parámetros basales (ver parámetros de inclusión y exclusión). Además se descartaron alteraciones vestibulares para este efecto y desechando las posibilidades de patología intercurrente, no se documentaron complicaciones infecciosas, metabólicas ni vasculares en los pacientes afectados de esta manifestación clínica. Del tal forma, se identificó en un 4.83% de los reportes clínicos de pacientes que en su oportunidad se encontraron manejados con captopril (independientemente del grupo al cual pertenecieran); en tanto que para el enalapril, se encontró un 9.67% de reportes al respecto. El lisinopril - contó con un 14.13% de reportes relacionados a mareo.

Los acúfenos fueron manifestaciones reportadas por los pacientes quienes recibieron en este estudio a los IECA. Para que se consideraran procedentes dentro de los puntos investigados en este estudio, se descartó obligadamente la presencia de alteraciones de oído externo en los pacientes, así como el antecedente de daño auditivo previo o presente que afectase oído medio. Así, se descartó que los pacientes afectados de esta manifestación, se encontrasen recibiendo algún medicamento en el cual se presente este tipo de alteraciones. Los acúfenos reportados, se verificó que estuviesen directamente relacionados a elevaciones

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

ostensibles de la PAM y que se considerasen manifestaciones de hipertensión arterial descontrolada. -- Para el efecto se compararon las cifras de PAM establecidas en los valores basales y en las previas a la presentación de las manifestaciones, con las que se encontraron al momento de la evaluación clínica. Esto se expresó en un porcentaje relativamente bajo de reportes al respecto. Por tal motivo se verificó que la incidencia de reportes relacionados a acúfenos y que de acuerdo a lo antes previsto, fué posible relacionarlo a la ingestión de un IECA, se expresó en un 4.83% para captopril, en tanto que para el enalapril, se encontró un 3,22% de los reportes y para el lisinopril, la cifra detectada fué mas alta de los tres medicamentos y correspondió al 7.60%.

Otra manifestación clínica colateral detectada en esta investigación, fué la parestesia, la cual evidentemente tendrá un valor relativo en su estimación, ya que los reportes clínicos, difícilmente pueden ser corroborados - mediante un estudio de laboratorio y gabinete sensible y - específico. Sin embargo, en los pacientes detectados con esta manifestación clínica, se corroboró que no se encontrarán tomando medicamentos capaces de desarrollar este tipo de alteraciones neurológicas. Así también, se verificó que los pacientes afectos de parestesias, no se encontrarán con alteraciones de tipo psicosocial, electrolíticas, en espe-

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

...cial potasio, calcio y en los que fué posible, magnesio. A este respecto, llama la atención la presencia de porcentajes similares de presentación de parestesias en los pacientes que recibieron captopril y enalapril, ya que no coincidió en los mismos pacientes la manifestación, que permitiera el sesgo de una tendencia idiosincrática o de hipersensibilidad a los IECA.. De los reportes de parestesias, en pacientes tratados con captopril, se determinó una incidencia del 4.83%, misma cifra registrada en los reportes de pacientes que en un momento del programa de rotaciones medicamentosas, se encontraron con enalapril.

De los tres grupos de pacientes en los que se efectuó la investigación, al momento en el cual rotaron por lisinopril, determinaron un total de reportes de 1.06% que correspondieron a la presencia de parestesias.

Las palpitaciones fueron tomadas en cuenta en los pacientes quienes carecían de antecedentes de tipo arritmias cardíacas y que no presentasen datos de hipotensión o psicosis. De tal forma que la incidencia de esta manifestación fué baja y correspondió al 1,61% de los reportes de los pacientes con captopril, de los cuales cabe señalar que únicamente en una ocasión, uno de los pacientes valorados, se encontró efectivamente la relación

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

... con lateraciones del ritmo, que fueron evidentemente en la primera semana del tratamiento con caop-topril y que no estaban presentes en la valoración por ECG previo (dentro de la evaluación basal electrocardiografica efectuada en todos los pacientes) y estas alteraciones correspondieron a la presencia de extrasístoles ventriculares aisladas, mismas que revirtieron en un lapso de 6 días, sin empleo de antiarritmicos y sin que se encontrasen de nueva cuenta en el paciente a lo largo del estudio. Por otro lado, para el enalapril, la presencia de palpitaciones correspondió al 1.61% y en ningún paciente se asoció a ---arritmias. No se reportaron palpitaciones en los pacientes manejados con lisinopril, (Figura 1).

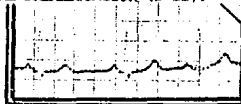
Dentro de las manifestaciones de tipo cutaneo se encontraron principalmente dos variantes clínicas, de las cuales el prurito fué una, colateral que para hacerlo valorable, se consideró en los pacientes que lo reportaron, cuando no se demostró ninguna otra causa de dermatopatía o manifestación de hipersensibilidad alimentaria, o medicamentosa previa o actual. Así, se evaluó las biometrías hemáticas de los pacientes que presentaron prurito, en donde no se encontró eosinofilia en ningún momento. Esta alteración se detectó en el 1.61% de los reportes de los --

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

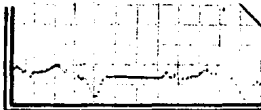
Figura No. 1.

TRAZO ELECTROCARDIOGRAFICO DE UN PACIENTE
TRATADO CON CAPTOPRIL.

TRAZO BASAL PREMEDICACION (D-II).



TRAZO EN LA PRIMERA SEMA DE TRATAMIENTO (D-II).



TRAZO EN LA TERCERA SEMANA DE TRATAMIENTO (D-II).



* EL PACIENTE NO REQUIRIO MANEJO ANTI-
ARRITMICO NI REAJUSTE DE DOSIFICACION
DE CAPTOPRIL.

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

... pacientes que en su oportunidad se manejaron con captopril. En tanto que los pacientes en rotación con enalapril, nunca aquejaron esta manifestación y de los pacientes en tratamiento con lisinopril, únicamente se detectó en el 1.08% de los reportes recibidos. Así también, en relación a las manifestaciones cutaneas de los efectos colaterales de la administración de IECA, se determinó la presencia de exantema en un 3.22% de los reportes obtenidos de los pacientes tratados a base de captopril en su rotación correspondiente. El exantema fué negativo en los reportes de los pacientes al momento de ser tratados con enalapril y lisinopril en su oportunidad de rotación. Para darle credibilidad a la presencia de exantema en los pacientes dentro de su rotación con captopril, se descartó toda causa medicamentosa, infecciosa, parasitaria, química o inmunológica que pudiese relacionarse a la presencia de este colateral cutaneo. El tipo de exantema determinado en los pacientes en los cuales se presentó y se asoció a la ingestión de captopril, fué de tipo máculo-papular eritematoso, sin una distribución específica (centípeto o centrífugo) y con una duración de 4 días en promedio desde su aparición hasta su total desvanecimiento.

Las manifestaciones colaterales respiratorias por empleo de IECA, han recibido importancia creciente a raíz de la detección de tos en pacientes tratados con es-

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

...tos fármacos. En nuestro estudio no fué la excepción y notoriamente, la presencia de manifestaciones de tipo respiratorio, no se asociaron a la presencia de alteraciones infecciosas, estructurales, de hipersensibilidad a otros fármacos o alimentos ni factores ambientales. A este respecto (medio ambiente), es un tanto difícil, determinar en que momento esta influyendo en forma decisiva en la presencia de alteraciones de tipo respiratorio en los pacientes que se encuentran tomando algún IECA, ya que para nuestros resultados, fué difícil el excluir esta variante de sesgo y exclusivamente se enfocó al aspecto clínico previo y concomitante a la presencia del dato clínico. En materia, las manifestaciones encontradas en este terreno, fueron disnea y tos, como el caso de broncoespasmo que determinó la exclusión del paciente ya en otras líneas comentado. La disnea se presentó en un 3.22% de los reportes y se encontró únicamente en los pacientes bajo manejo de captopril (como en el caso del paciente con broncoespasmo). Para el enalapril y lisinopril, no se encontraron reportes de disnea.

Tos es uno de los colaterales de tipo respiratorio que actualmente ha tomado relevancia dentro de los adversos presentes en los pacientes quienes reciben IECA's.

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

PORCENTAJE DE REPORTE POR MEDICAMENTO *

(%)	Medicamentos.		
	CAPICRIL	ENLAPRIL	LISINAPRIL
ASINTOMÁTICO.	35.48	27.14	18.47
CEFALEA.	16.12	12.9	22.82
MAREO.	4.83	9.67	14.13
POLIURIA.	16.12	24.19	16.30
PALPITACIONES.	1.61	1.61	0.00
PARESTESIAS.	4.83	4.83	1.08
ACUFENOS.	4.83	3.22	7.60
PRURITO.	1.61	0.00	1.08
EXANTEMA.	3.22	0.00	0.00
TOS.	8.06	16.12	18.47
DISNEA.	3.22	0.00	0.00

* Acumulativo global de reportes sintomáticos por rotación medicamentosa.

Tabla III.

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

La tos detectada en los pacientes de este estudio, se caracterizó por ser siempre seca (sin expectoración) y oscilante de aislada a accesos, que incluso llegó a ser disneizante, mas nunca emetizante en algunos pacientes. Obligadamente se descarto toda posibilidad de que la presencia de tos en los pacientes quienes la aquejaron, se relacionara a procesos infecciosos, alergénicos o estructurales; pero como en el caso de la disnea, no es posible el precisar, hasta que punto puede haber estado relacionado a la influencia del medio ambiente prevalente en la Ciudad de México.

La presencia de tos se verificó bajo los parámetros antes señalados, en un 8.06% de los pacientes tratados con captopril. Para la rotación de pacientes con enalapril, la proporción de presentación en reportes relacionados a tos, fué mayor y correspondió al 16.12% de estos. Sin embargo el numero máximo de pacientes que reportaron este dato, se encontró en la rotación medicamentosa por el lisinopril, ya que alcanzó hasta un 18.47% de los reportes recaídos a este respecto.

Una de las manifestaciones colaterales advertidas en esta investigación y que resultó sorprendente hasta cierto punto, fué la presencia de poliuria en gran parte

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

... de los pacientes estudiados. Manifestación que se delineó a lo largo del trabajo, que sin embargo no fue difícil el establecer los volúmenes urinarios de los pacientes afectados mas por no estar protocolizado en los lineamientos del estudio, no se contó con basales a este respecto de cada paciente. Por tal, los pacientes que aquejaron poliuria (y que hasta cierto punto polaquiuria), se llegó a determinar volúmenes urinarios hasta de 4680 cc en 24 horas (lo que correspondió a un promedio de 195 cc por hora) y que verificó un nictámero en los pacientes con este dato clínico, hasta de 5 veces; sin que se documentara infección de vías urinarias o alteraciones prostáticas (a excepción de un paciente, en el cual se determinó mediante tacto rectal, crecimiento prostático, que al ser valorado e intervenido por el Servicio de Urología de este Hospital resultó ser unicamente hiperplasia prostática sin implicaciones de malignidad); por tal motivo, la poliuria y polaquiuria de este paciente no se consideró para los fines de esta investigación. El resto de los pacientes no se encontró con padecimientos ni medicaciones intercurrentes que se reinsabilizasen de este dato clínico.

Es de importancia el señalar, que en todos los pacientes en los cuales se reportó clínicamente poliuria, se solicitó la determinación de natriuresis por muestreo; pero desafortunadamente no se contó con la evalua-

Inhibidores de la ECA .../ Resultados.

...ción adecuada por el laboratopiro del Hospital, ya que gran parte de los reportes recabados carecieron de esta determinación; motivo por el cual la asociación sospechada de poliuria, con hipernatriuria no fué posible establecer en este estudio y se propone para una investigación posterior. Sin embargo, en los escasos pacientes en los cuales se lograron reportes adecuados, se encontró una natriuresis hasta de 197 mEq por litro y por muestra, que para los valores manejados por el laboratorio de este Hospital, son amplyamente significativos y elevados.

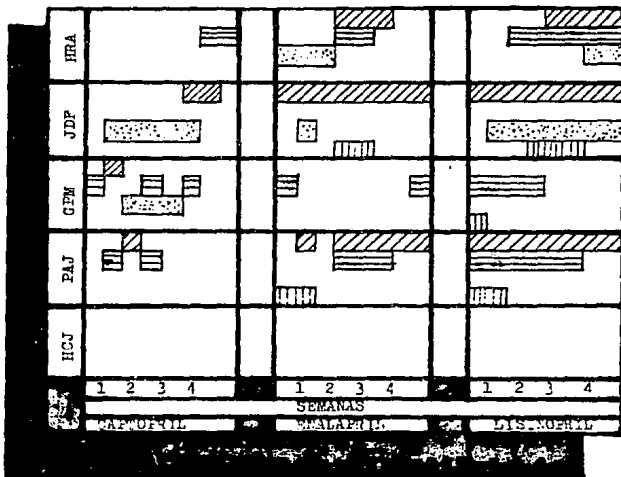
Otro punto importante en la poliuria determinada en estos pacientes, es la autolimitación de esta en algunos pacientes, así como la aparición un tanto progresiva en otros (ver cuadros de persistencia sintomatológica), al grado que al momento del corte del estudio, para efectos de evaluación específica y protocolizada, algunos de estos pacientes persistían con esta manifestación. De tal forma, la presencia de poliuria se detectó en el 16.12% de los reportes de pacientes en rotación por captopril. En los pacientes al momento de la rotación por enalapril, denotaron un 24.19% de los reportes al respecto. El lisinopril, se relacionó a esta manifestación; pero no en la magnitud del enalapril y sí equiparó a lo obtenido con el captopril, ya





Inhibidores de la ECA.../Resultados.

PERSISTENCIA SINTOMATOLOGICA

GRUPO I.

PACIENTES.



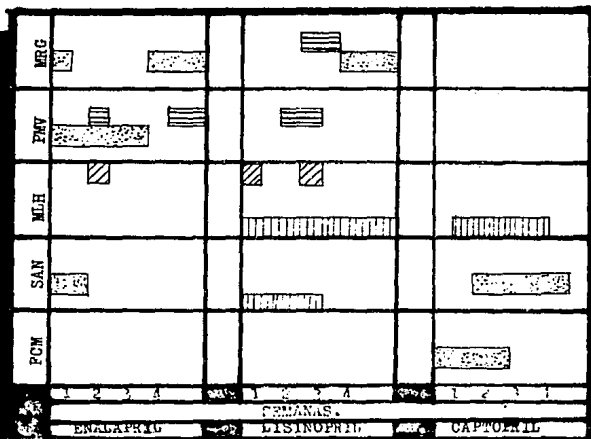
TOS 
 CEPALEA 
 POLIURIA ... 
 MAREO 

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

PERSISTENCIA SINTOMATOLOGICA.

GRUPO II.

PACIENTES.



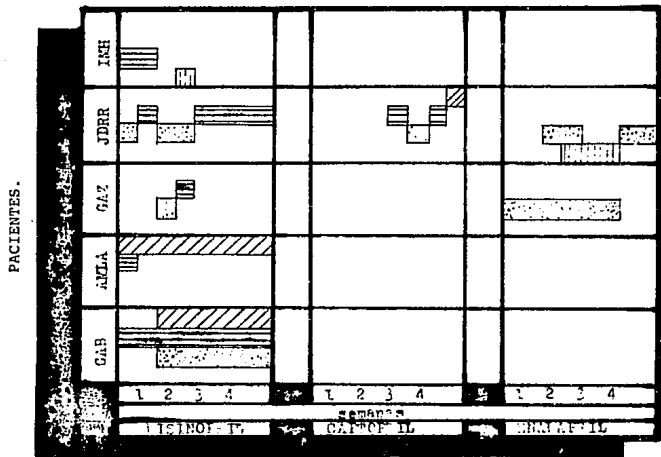
TOS
 CEFALEA
 POLIURIA
 MAREO



Inhibidores de la ECA.../Resultados.

PERSISTENCIA SINTOMATOLOGICA.

GRUPO III.



TCS [Diagonal lines]

CEFALEA [Horizontal lines]

POLIURIA [Dotted pattern]

MAREO [Vertical lines]

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

... que se encontró un 16.30% de los reportes generales y relacionados a la poliuria con las características ya determinadas para el respecto.

En base a todas estas manifestaciones clínicas observadas en los pacientes quienes recibieron IECA, se determinaron en base a su índice de presentación (porcentajes de reporte), las principales alteraciones de tipo colateral y hasta cierto punto adversas del total de observaciones recabadas, se recapitularon a manera de establecer la persistencia de las mismas, en los pacientes particulares, desde su aparición hasta autolimitación o persistencia de estos datos, incluso al momento del corte del estudio.

Estas manifestaciones se centraron en la persistencia de tos, cefalea, poliuria y mareo, a lo largo de las 4 semanas que duró la rotación medicamentosa y esta a su vez en la relación guardada con el medicamento en turno.

Para una mejor perspectiva de este aspecto, remitimos al lector a los cuadros de persistencia en los cuales se diseñó la evolución en base a los datos clínicos, la presencia de las manifestaciones antes señaladas a travez del tiempo y medicamentos, así como su expresión de acuerdo a cada paciente en particular. Señalando que para el caso de los pacientes en los cuales su cuadro de persistencia se describe en blanco, no significa que el paciente haya cursado

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

... totalmente asintomático a lo largo de la observación, sino que para los fines de la determinación de colaterales en relación a su persistencia, no se presentaron en estos pacientes en el momento del muestreo. Además, para los fines de una identificación un tanto fidedigna de la localización de estas alteraciones en el tiempo de observación, se desarrollaron en base a las determinaciones clínicas específicas (6 evaluaciones por mes que corresponden a 2 evaluaciones por semana).

En ningún momento ni en paciente alguno, fue necesaria la suspensión del medicamento a causa de las manifestaciones colaterales señaladas, a excepción del caso ya citado.

Manifestaciones Paraclínicas:

En base a las diversas alteraciones reportadas a nivel laboratorial con uso de medicamentos del tipo de IECA, se dirigió la investigación hacia la búsqueda de estas modificaciones expresadas a corto plazo. De lo cual se desprende que en este estudio lo más importante encontrado correspondió a creatinina, urea y colesterol.

Inhibidores de la ECA .../ Resultados.

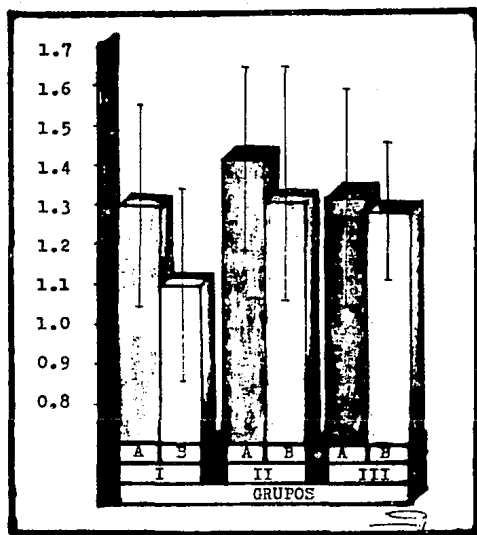
Creatinina: Las modificaciones valoradas en cuanto a creatinina, se enfocaron principalmente por lo relacionado a la retención de azoados por empleo de captopril y enalapril - principalmente. Sin embargo, en este estudio se determinó que el empleo de captopril, los valores del grupo I (previos a la medicación), correspondieron a una media global de - 1.3 mg (DS +/- 0.25), posterior al empleo del medicamento se determinó un promedio global de valores de creatinina - sérica en 1.1 (DS +/- 0.24)mg, una baja poco significativa numéricamente, pero importante en el aspecto de lo señalado en la literatura. En lo concerniente al grupoII, la determinación basal de creatinina sérica fue de 1.42 (DS +/- 0.23) mg, para una valoración posterior a la administración de captopril, de 1.32 (DS +/- 0.34)mg; lo cual nuevamente corresponde a regresión en los valores de azoados en un grupo diferente de pacientes y en condiciones diversas (posterior a un periodo de "lavado" medicamentoso). Una observación similar correspondió al grupo III, cuyos valores basales fueron de 1.32 (DS +/- 0.27) mg, para unos valores determinados al final de la rotación farmacológica (media global) con captopril, correspondientes a 1.29 (DS +/- 0.17)mg.

Por otro lado, en las evaluaciones realizadas para el enalapril, bajo los mismos parámetros de medición empleados en la evaluación de captopril, determinaron resul-

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

Figura No. 2.

COMPORTAMIENTO DE CREATININA SERICA.
CAPTOPRIL.



A: BASAL

B: POSTMEDICACION.

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

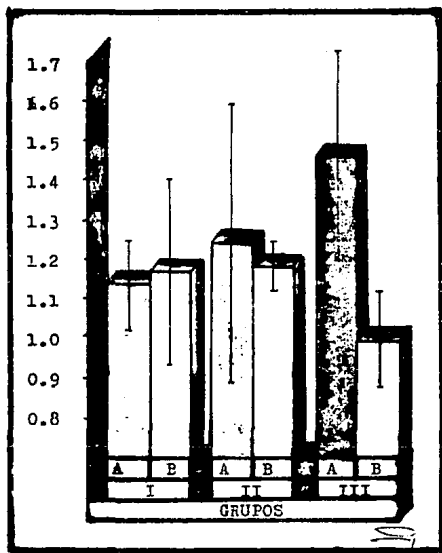
...taños sumamente variados, los cuales se denotan en basales del grupo I en 1.14 (DS +/- 0.11) mg y postmedicación de 1.17 (DS +/- 0.23) mg, variación al alza, pero poco significativa. El grupo II presentó una media de basales de 1.24 (DS +/- 0.35) mg, con evaluación posterior a la medicación con enalapril y que correspondió a una media de variables de 1.16 (DS +/- 0.06)mg, donde nuevamente se presenta descenso en las cifras de creatinina, semejantes a lo descrito previamente para el grupo I y que es diametralmente opuesto a lo descrito en la literatura en relación a este fármaco. Sin embargo, la variante mas ostentosa correspondió al grupo III, en el cual se realizó una determinación de basales de 1.46 (DS +/- 0.26) mg con una determinación posterior a la rotación medicamentosa en la cual se observó una media de valores de 1.0 (DS +/- 0.12) mg, lo que nuevamente corresponde a descenso en las cuantificaciones de la creatinina sérica de los pacientes tratados con IECA a corto plazo.

Por otro lado, en lo correspondiente a los pacientes evaluados durante su rotación con lisinopril, la creatinina sérica demostró un comportamiento diferente a lo señalado para los fármacos antes descritos. De tal forma que, el grupo I se encontró con valores basales de 1.26 --

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

Figura No. 3.

COMPORTAMIENTO DE CREATININA SERICA.
ENALAPRIL.



A: BASAL.

B: POSTMEDICACION.

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

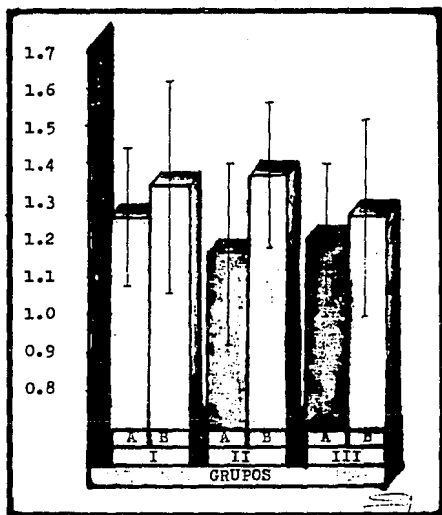
...(DS+/- 0.18) mg, para una determinación post-rotación de 1.34 (DS+/- 0.28) mg, que denota incremento en las cifras evaluadas, mas este es poco significativo. El grupo II se encontró con valores basales de 1.16 (DS+/- 0.24) mg y posterior a ser manejados con lisinopril, los pacientes se encontraron con una media de determinaciones de 1.37 (DS+/- 0.19) mg, lo que de acuerdo a la dispersión se torna en significativo. En el grupo III, pacientes cuya rotación medicamentosa de lisinopril fué la primera de las determinaciones para el protocolo, se observaron valores basales de 1.20 (DS+/- 0.20) mg y posterior a terminada la medicación con este IECA, se encontró 1.26 (DS+/- 0.26) mg, cifras cuya variación y dispersión son poco significativas, (Figuras 2, 3 y 4).

En estos interesantes comportamientos de los valores séricos de creatinina, en los pacientes estudiados en este protocolo, fué notorio que ningún momento, los valores estimados, tanto en forma individual, como global por vía de valores de "media" y aún con las determinantes de desviación estandar (DS), nunca sobrepasaron a los valores anormales (mas de 1.70 mg), que se considerasen como una real e importante retención de azoños, ya que por el contrario, es este manejo cuyo monitoreo de corto plazo

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

Figura No. 4.

COMPORTAMIENTO DE CREATININA SERICA.
LISINOPRIL.



A: BASAL.

B: POSTMEDICACION.

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

... demuestra un comportamiento inverso a lo conocido para estos medicamentos.

Urea: Las determinaciones laboratoriales de urea, se esperaron con un comportamiento semejante a lo determinado para la creatinina. Demostraron una distribución inversa e interesante en su evaluación.

En los pacientes tratados con captopril, la evaluación basal de urea para el grupo I fué de 40.6 -- (DS+/- 15.8) mg y despues de tratamiento en promedio de evaluaciones semanales, correspondió a 40.51 (DS+/- 6.26) mg lo que es prácticamente comportamiento de meseta. En el grupo II, la conducta de esta variable no se modificó con respecto a lo detectado en el grupo anterior, ya que se determinó una basal de 40.08 (DS+/- 16.71) mg y la observación de urea despues de la medicación, se estableció en 41.83 - (DS+/- 9.45) mg.

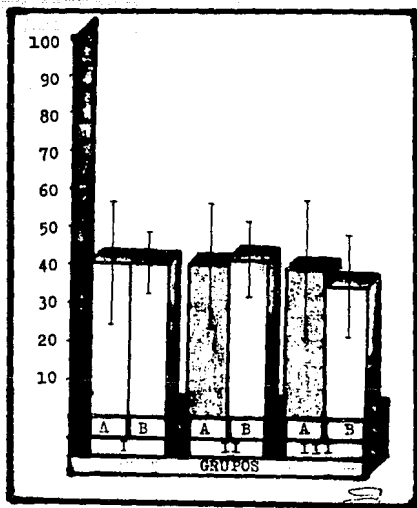
Para el grupo III, la evaluación de basales arrojó una cifra de 39.8 (DS+/- 18.19) mg y una determinación de valores promedio de urea posterior al uso de captopril, 32.32 (DS+/- 13.41) mg.

En lo que respecta a las valoraciones en promedio de urea en los pacientes en rotación con enala-

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

Figura No. 5.

MODIFICACIONES EN UREA SERICA.
CAPTOPRIL.



A: BASAL.

B: POSTMEDICACION.

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

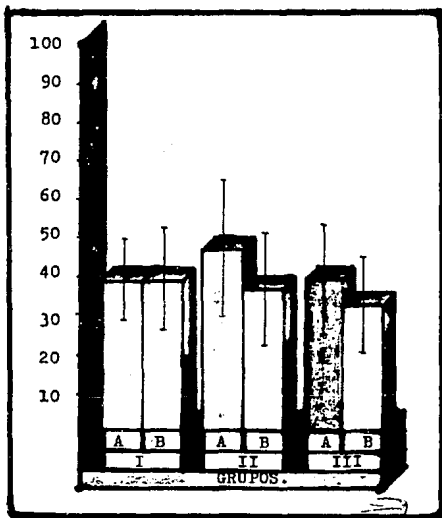
...pril, se determinaron valores basales en el grupo I los cuales fueron de 39.4 (DS+/- 10.41) mg, sin variación de importancia despues de ser tratados con el IECA, ya que la media de valores muestreados despues -- de tratamiento correspondió a 39.55 (DS+/- 12.82) mg. Por otro lado, la media de muestras basales se encontró en - 47.06 (DS+/-17.73)mg de urea; para posterior al tratamiento con enalapril, determinar una media de valores de ures en 36.62 (DS+/- 14.29) mg, lo que de acuerdo a la dispersión se encuentra con descenso de escasa importancia para la apli cabilidada clínica; pero con comportamiento notorio. En lo respectivo a las determinaciones efectuadas en el grupo III, se tiene que la evaluación basal se encontró en 39.20 (DS+/- 14.32) mg, en tanto que los valores posteriores a la rota ción con el fármaco, determinaron una media de valores se manales de 32.58 (DS+/- 11.62) mg, que si bién corresponde a descenso en las cifras obtenidas, este no es valorable - representativamente, (Figuras 5 y 6).

La rotación medicamentosa con lisinopril, como fármaco en invstigación para efecto del presente estudio, determinó que las observaciones con respecto a las modificaciones en las cifras de urea, corresponden a los resul tados siguientes: para el grupo I la media de basales fué

Inhibidores de la ECA .../Resultados.

Figura No. 6.

MODIFICACIONES EN UREA SERICA.
ENALAPRIL.



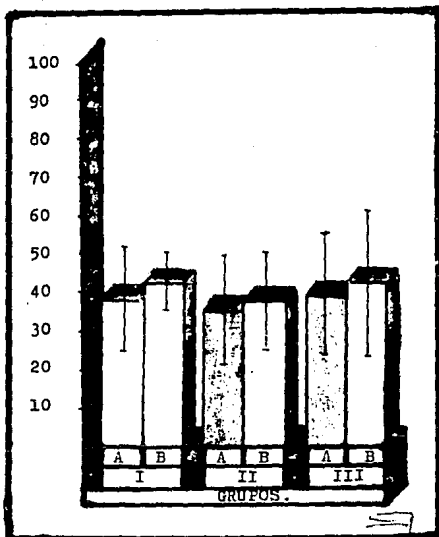
A: BASAL.

B: POSTMEDICACION.

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

Figura No. 7.

MODIFICACIONES EN UREA SERICA.
LISINOPRIL.



A: BASAL.

B: POSTMEDICACION.

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

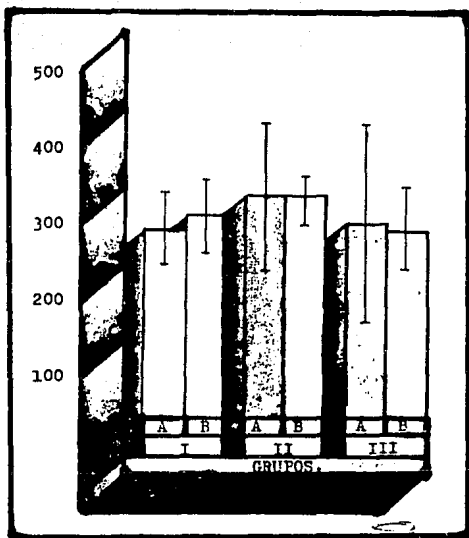
... de 38.20 (DS+/- 13.64) mg y postmedicación de 42.47 (DS+/- 7.15). Para el grupo II, la media de evaluaciones semanales basales fué de 35.90 (DS+/-14.35), con cifras medias de muestreo semanal, posterior al empleo de lisinopril, determinadas en 37.67 (DS+/- 12.59) mg. En tanto que el grupo III, las basales se expresaron en 39.76 (DS+/- 15.55) mg y los valores de urea sérica despues de ser manejados con el IECA, mediante muestreo semanal, se obtuvieron en 42.45 (DS+/- 19.44) mg. Todos estos valores tendieron a incremento en cifras de urea que si bién es en relación a las cifras basales, no presentan amplia viariación clínica,; la dispersión de cifras observadas resulta ampliamente variable entre sí, (Figura 7).

Colesterol: De acuerdo a lo reportado en la literatura médica, así como lo preconizado por los laboratorios farmacéuticos, se ha hecho del conocimiento del práctico, que el empleo de IECA promueva descenso en las cifras de colesterol sérico. Esta aseveración cuyo mecanismo aún permanece un tanto obscuro, se investigó dentro de las variaciones paraclinicas promovidas por los IECA, manejados a corto plazo y en terapia de monoósis, como se ha programado de acuerdo a los estudios citados en la bibliografía de esta obra.

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

Figura No. 8.

VARIACION GLOBAL DE COLESTEROL.
CAPTOPRIL.



A: BASAL.

B: POSTMEDICACION.

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

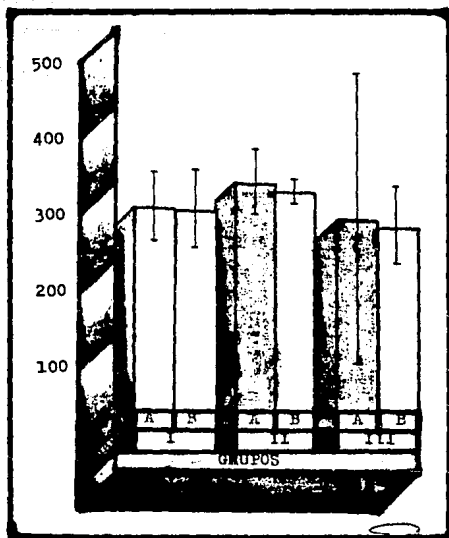
El captopril, al ser recibido por los - pacientes del grupo I, previos basales de 239.6 (DS+/-48.66) mg, determinó cifras promedio de colesterol en las evaluaciones semanales de 260.2 (DS+/- 45.28) mg. El grupo II en su oportunidad de rotación con captopril, se encontró con una media de basales de 281.25 (DS+/-94.45) mg, así como una media de valoraciones posteriores a la medicación en 281.0 - (DS+/- 32.76) mg. En tanto que el grupo III, se encontró con una media de basales en 249.0 (DS+/- 126.21) [dispersión sumamente alta de valores muestreados, en base a su variación ostensible en registro semanal], en tanto que los valores determinados para los pacientes de este grupo, posterior a haber recibido el medicamento, fueron de 239.0 - (DS+/- 57.31) mg., (Figura 8).

En la rotación correspondiente a enalapril, las evaluaciones de colesterol sérica se encontraron, de acuerdo a sus datos basales, de la forma siguiente: grupo I cuyos basales en promedio se identificaron en 262.4 ---- (DS+/- 45.68) mg, después de medicación, se encontraron en 260.25 (DS+/- 50.23) mg. Para el grupo II, los valores basales registrados fueron en 292.4 (DS+/- 37.12) mg y las cifras posteriores a la medicación se encontraron en 277.1 (DS+/- 15.75) mg. En el grupo III, los valores de la ---

Inhibidores de la ECA .../ Resultados.

Figura No. 9.

VARIACION GLOBAL DE COLESTEROL.
ENALAPRIL.



A: BASAL.

B: POSTMEDICACION.

Inhibidores de la ECA .../ Resultados.

... media basales fueron de 249.0 mg (DS+/- 182.26) mg [desviación sumamente elevada] y los valores posteriores a la administración de enalapril, fueron de 238.81 (DS+/- 44.95) mg. Todos los valores no se encontraron con diferencia estadística significativa, entre las determinaciones basales y las encontradas posterior a medicación en los pacientes, (Figura 9).

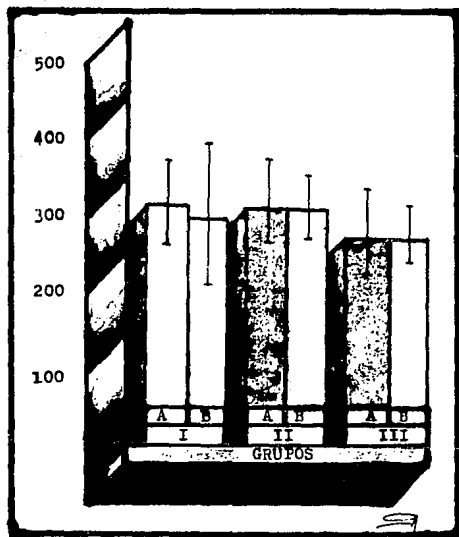
En la rotación con lisinopril, los valores de tipo basal en relación a su media, fue de 260.4 (DS+/-57.56) mg y las determinaciones postmedicación, correspondieron a 247.8 (DS+/- 91.57) mg en el grupo I de pacientes. En lo que respecta a las determinaciones realizadas en el grupo II de pacientes, durante su rotación con lisinopril, se determinó una basal de 259.0 (DS+/-53.75) mg y en el muestreo con medicamento, se encontró 259.7 (DS+/- 40.19). Para el grupo III, la evaluación de basales se encontró en 223.4 (DS+/- 53.26) mg y posterior a tratamiento con este IECA. los valores en media fueron de 222.8 (DS+/- 36.25) mg., (Figura 10).

Como lo observado con el captopril y enalapril, los valores determinados en la rotación de lisinopril denotan que no hay reducción en las cifras de colesterol sérico en pacientes tratados a corto plazo con IECA.

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

Figura No. 10.

VARIACION GLOBAL DE COLESTEROL.
LISINOPRIL.



A: BASAL.

B: POSTMEDICACION.

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

Comportamiento de Presión Arterial Media Durante el Tratamiento con Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina:

Uno de los objetivos de la presente investigación, fué el determinar que medicamento de los IECA, ofrecía una mejor respuesta a dosis mínima en el manejo de presión arterial, conservando el programa de establecer tratamiento mediante monodosis (una sola dosificación del medicamento en 24 horas), a manera de ofrecer al paciente una alternativa en el tratamiento antihipertensivo, sin recurrir a la dosificación fraccional de fármacos en el transcurso del día, Por tal, en base a las especificaciones documentadas en la literatura, en cuanto a las vidas medias útiles de los medicamentos y su biodisponibilidad, tanto por su estructuración, como por metabolitos activos (como en el caso del enalaprilat), se verificó el comportamiento de presiones arteriales medias (PAM) en los pacientes estudiados y se realizó estudio comparativo a la presión arterial óptima a la cual se intentó llevar al paciente, así como el comportamiento en respuesta al medicamento en una rotación de 30 días, lo que correspondió a 8 evaluaciones clínicas y 4 por laboratorio, que permitieron seguir estrechamente al paciente en cuanto a su respuesta al fármaco y -

Inhibidores de la ECA.../Resultados.

... y modificaciones en el parámetro utilizado en la monitorización de cada paciente.

La determinación evaluatoria de los medicamentos se registra independientemente de los grupos integrados, ya que en un momento determinado, todos los pacientes se encontraron bajo tratamiento del fármaco en rotación, lo que permite un análisis comparativo entre medicamentos, en forma estadísticamente significativa.

Captopril: Medicamento que fué recibido por un total de 13 pacientes (excluyendo al No 14, por el colateral de broncoespasmo, referido anteriormente). Correpondió a la primera rotación del grupo I, a la segunda rotación del grupo - III y a la última rotación del grupo II.

En forma global, media de PAM registrada fué de 106.18 (DS+/- 14.71) mmHg, cuya relación a la PAM ideal (93.33 mmHg) fué de $p < 0.025$. Hacia la primera semana de tratamiento, la modificación en la media registrada de PAM, se verificó en 102.23 (DS+/- 8.35) mmHg, cuya relación a la ideal correspondió a una $p < 0.45$, que definitivamente, restó significancia estadística en la evolución de las cifras tensionales esperadas. En la segunda semana de tratamiento, la media de PAM registrada para los pacientes en rotación por el medicamento, varió a 105.35 (DS+/- 12.7) mmHg, que

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

... pese a su incremento global en forma promedio para el comportamiento tensional esperado, la significancia estadística se encontró con mejora de una $p < 0.25$, sin embargo es notorio este comportamiento paradójico registrado en los paciente bajo manejo con captopril, aunque no se determinó un disparto tensional riesgozo. Para la tercera semana de tratamiento con este IECA, la media de PAM obtenida globalmente, descendió a 104.44 (DS+/- 10.4) mmHg, que correspondió a una $p < 0.25$, relativamente no modificada con respecto a la evaluación de la segunda semana. Una vez alcanzada la cuarta semana de tratamiento con captopril, las cifras registraron un promedio de PAM menor a todos los registros anteriores, ya que fué de 98.95 (DS+/- 11.66) mmHg, que perasistentemente correspondió a una $p < 0.025$, con relacion a determinaciones previas y a la ideal.

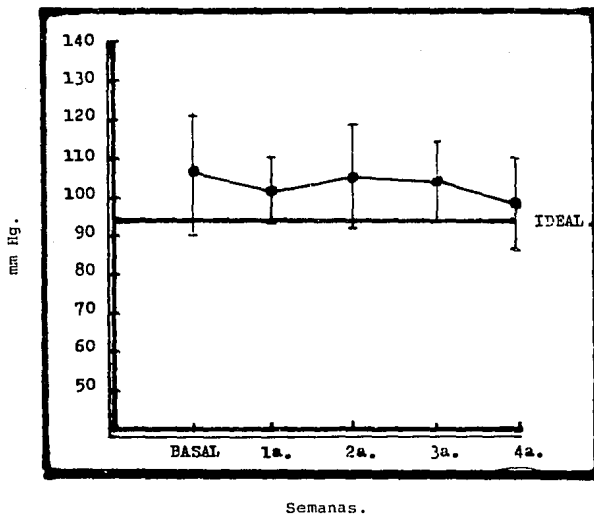
Para tal efecto, las dosis utilizadas fueron de 12.5 mg la mínima en un paciente en 24 horas y 100 mg /24 horaas en un paciente, como la máxima utilizada; los trece restantes, fueron controlados aceptablemente con 25 mg/ 24 hrs., (Figura No. 11).

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

Figura No. 11.

PRESION ARTERIAL MEDIA GLOBAL.

CAPTOPRIL.



Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

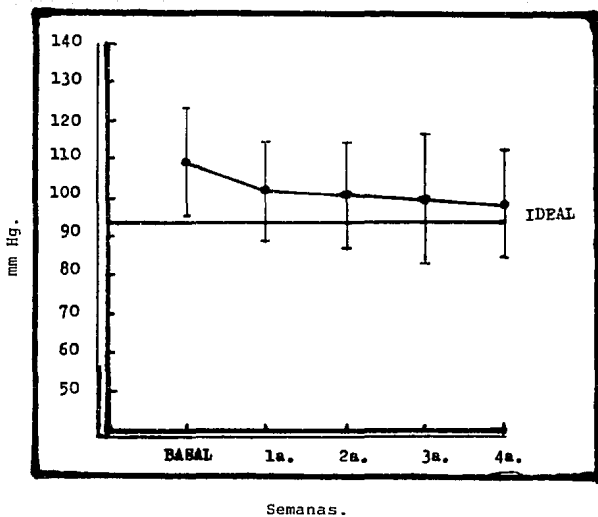
Enalapril: Medicamento recibido por un total de 13 pacientes, distribuidos entre los tres grupos definidos. Para el efecto, se determinó una media global de PAM basal en 109.45 (DS+/- 14.02) mmHg, para una $p < 0.035$, poco significativa para los valores ideales establecidos de PAM. Sin embargo, para la primera semana de tratamiento con esta variedad de IECA, la media de PAM presentó un descenso poco notorio de 101.98 (DS+/- 12.40) mmHg, lo cual determinó una $p < 0.025$, ya con mejor significado estadístico esperado. En la segunda semana de tratamiento establecido con enalapril, los valores dieron un promedio de PAM en 100.89 (DS+/- 13.53) mmHg [$p < 0.25$], significativo para los valores deseados y en relación a los previos. Para tal efecto, la evolución de la tercera semana se verificó favorable, en cuanto a las cifras obtenidas, ya que la media de PAM se encontró en -- 99.82 (DS+/- 16.81) mmHg, [$p < 0.025$]. Tendencia a la estabilización tensional demostrada fehacientemente con este medicamento, ya que las cifras de presión arterial determinadas en la evolución correspondiente a la última semana de rotación con el medicamento, denotaron la presencia de una media de 98.72 (DS+/- 13.81) mmHg, con una $p < 0.025$, -- persistentemente significativa, para los resultados esperados de control y mantenimiento de presión arterial de la manera

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

Figura No. 12.

PRESION ARTERIAL MEDIA GLOBAL.

ENALAPRIL.



Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

... mas adecuada posible, en el contexto de una monodosis diaria del medicamento. Para el efecto, la dosis promedio manejada en los pacientes fué de 20 mg, con las excepciones correspondientes a un paciente que unicamente requirió 10 mg en 24 horas como dosis diaria y un paciente, el cual fué manejado con 40 mg de enalapril en - 24 horas, dada la dificultad para mantener una PAM adecuada, (Figura 12).

Lisinopril: Este medicamento, el cual es uno de los mas recientes dentro de la familia de los IECA, introducido al mercado mexicano y el cual se le ha realizado una numerosa propaganda como variante de mayor potencia, eficacia y menor cantidad de efectos colaterales y que dada la información obtenida, representa el fármaco de mayor vida media y biodisponibilidad de los tres investigados en este estudio.

El lisinopril en el presente estudio fué recibido por un total de 15 pacientes sin que se hubiesen registrado descerciones ni modificaciones en el tratamiento. Correspondió a la primera rotación medicamentosa del grupo III, la segunda rotación del grupo II y la tercera rotación del grupo I, para estos dos últimos grupos, fué indispensable la realización de período de "lavado", descrito en otro sitio de esta redacción.

Inhibidores de la ECA.../Resultados.

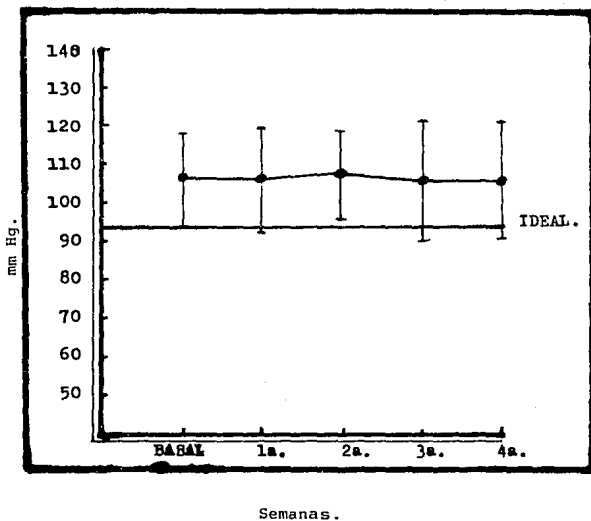
La determinación de basales mediante promedio de PAM, fué de 106.52 (DS+/- 12.26) mmHg [$p < 0.025$]. Una vez concluida la primera semana de tratamiento a base de lisinopril, los valores de PAM determinaron una media de 106.07 (DS+/- 13.72) mmHg. lo cual, prácticamente no representó variación significativa con respecto a las determinaciones basales y disminuyó significancia estadística, en relación al ideal buscado [$p < 0.35$]. Además, denotó una -- respuesta paradójica hacia la segunda semana de tratamiento ya que la media de PAM registrada en forma global, demostró una cifra de 107.62 (DS+/- 11.50) mmHg [$p < 0.35$], demostración clara de una separación entre lo esperado y lo obtenido con el tratamiento a base de lisinopril. Hasta la tercera semana, se registró un descenso global de PAM en los pacientes observados, con una media de 105.68 (DS+/- 15.48) mmHg, para lo cual la significancia estadística, mejoró con relación a los valores buscados y comparados [$p < 0.25$]. Sin embargo, la respuesta de la última semana no presentó variación detectable, con respecto a los valores previos, ya que la media de PAM fué de 105.46 (DS+/- 15.32) mmHg, -- que si bien permitió persistencia en la evaluación estadística, no fue una respuesta adecuada de tipo hipotensor, -- acorde con lo esperado de un medicamento de las características que lo integran de acuerdo a la bibliografía, (Figura 13).

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

Figura No. 13.

PRESION ARTERIAL MEDIA GLOBAL.

LISINOPRIL.



Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

El comportamiento del lisinopril, fué definitivamente poco satisfactorio, para el manejo de hipertensión arterial a corto plazo y en programa de monodosis.

Ademas, debe hacerse constar, que la dosis promedio empleada fué de 20 mg en 24 horas, en tanto que - en dos pacientes fué necesario el manejo hasta de 60 mg en 24 horas (sin que se llegara a la dosis máxima referida por Armayor en el manejo de este medicamento).

Dados los resultados de comportamiento global de PAM, es notorio que el medicamento cuya respuesta antihipertensiva no fue aceptable, es el caso del lisinopril; en tanto que la respuesta mas rápida y con mayor índice de mantenimiento con tendencia a la estabilización de las cifras tensionales del paciente ha sido el enalapril; dejando al captopril con un efecto benéfico a plazo mayor, mas no satisfactorio en corto tiempo de tratamiento.



Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

Tabla IV.

CURSO DE PRESION ARTERIAL MEDIA.

(CIFRAS GLOBALES).

CUANTIFICACION BASAL.

MEDICAMENTO.	MEDIA.	DS.	P
CAPIDRIL	106.16	14.71	0.045
ENALAPRIL.	109.45	14.02	0.035
LISINAPRIL.	106.52	12.26	0.025

PRIMERA SEMANA.

CAPIDRIL.	102.23	8.35	0.25
ENALAPRIL.	101.23	12.40	0.025
LISINAPRIL.	106.07	13.72	0.35

SEGUNDA SEMANA.

CAPIDRIL.	105.35	12.70	0.45
ENALAPRIL.	100.65	13.53	0.25
LISINAPRIL.	107.62	11.50	0.35

Inhibidores de la ECA.../ Resultados.

Tabla IV-a.

CURSO DE PRESION ARTERIAL MEDIA.

(CIFRAS GLOBALES).

TERCERA SEMANA.

MEDICAMENTO.	MEDIA	DS.	P
CAPTOPRIL.	104.44	10.40	0.25
ENALAPRIL.	99.62	16.81	0.025
LISINAPRIL.	105.66	15.48	0.25

CUARTA SEMANA.

CAPTOPRIL.	98.95	11.66	0.025
ENALAPRIL.	98.72	13.61	0.025
LISINAPRIL.	105.46	15.32	0.25

* Metodología estadística utilizada:
"t" de Student, para p significativa
unilateral de 0.05.

Inhibidores de la ECA.../ Discusión.

DISCUSION:

Desde fines de la década pasada, se ha utilizado el captopril como único fármaco disponible como inhibidor de la ECA. Su papel dentro del manejo de la hipertensión arterial, se ha ubicado perfectamente, por su comprobada actividad sobre el SRAA y biodisponibilidad de catecolaminas en la sinápsis (9,10,11), así como su efecto indirecto sobre la promoción de prostaglandinas vasoactivas (PgF₂-alfa, PgE₁, PgE₂ y PgM), como potenciadores en la producción de kininas en el efecto hipotensor neto de este IECA (4,12,15). Todos estos efectos fueron posteriormente comprobados en los medicamentos de reciente aparición como congéneres del captopril, que inicialmente fué el MK-421 (enalapril) y actualmente de los medicamentos que se han traído a México, el lisinopril (MK-521); fármaco que se ha referido como uno de los más poderosos IECA hasta ahora sintetizados. Estos medicamentos por ser formulados sin radical sulfhidrilo, se consideró carecerían de los efectos colaterales encontrados con el captopril (35).

En nuestro estudio, hemos investigado la incidencia de los efectos colaterales en pacientes cuyas características guardan un cierto grado de homogeneidad y como se determinó en las fases de control, se manejaron bajo monito-

Inhibidores de la ECA.../ Discusión.

....rización estrecha. Esto permitió evaluar a los pacientes con efectos colaterales. Aunque en la literatura se han reportado en forma aislada o en porcentajes - hasta cierto punto elevados, que han correspondido a valoraciones a largo plazo en tratamiento crónico con IECA. In embargo observamos que también en pacientes tratados a corto plazo, como fueron 4 semanas, aparecieron efectos colaterales, que pensamos se debió a la búsqueda intencionada de los mismos.

Apareció un efecto (poliuria), el cual si - bién se ha reportado como posibilidad farmacológica en base a los efectos de los IECA sobre factor natriurético auricular y en acción directa sobre la aldosterona (23,24,25,26,-27). Revisiones que han publicado sobre efectos colaterales relacionados a estos fármacos, no incluyen esta variante clí nica (32,35,56,94,100).

Los resultados expuestos en este estudio, determinaron que el captopril tuvo una menor incidencia de efectos adversos (64.52%) a diferencia del lisinopril (81.53%).

En lo que respecta a las alteraciones calificadas como efectos colaterales, la presencia de cefalea denotó un elevado porcentaje; correspondió a pacientes con lisinopril (22.82%). Este mismo síntoma fué encontrado en los pacientes con enalapril (12.9%). Comparativamente a lo se-

Inhibidores de la ECA.../ Discusión.

...ñalado en la literatura, el enalapril ha manifestado los porcentjes mas altos en relación a este sín toma (5.6%) y en un porcentje practicamente igual es el reportado para el lisinopril (5.5%), [32,35,56].

El mareo se ha encontrado en otras series en un 0.5% para lisinopril y 5.0% para captopril. Nosotros lo encontramos en 14.1%, 9.6% y 4.8% para lisinopril, enalapril, y captopril respectivamente.

En los reportes de revisión de Armayor, las palpitaciones estan referidas unicamente para el lisinopril en un 0.3%, siendo negativo el reporte de esta sintomatología para el enalapril y captopril. En nuestra investigación en cambio, las encontramos con enalapril al igual que con captopril en un 1.61%, estando ausentes con lisinopril. Esto se encontró diferente a lo previamente reportado para los medicamentos que nos ocupan.

Las manifestaciones periféricas de los efectos colaterales relacionados a los IECA, la presencia de parestesias, ocupa el 0.6% con captopril, en tanto que para el enalapril, se refiere hasta un 1.5% y para el lisinopril, la literatura lo reporta negativo en este respecto. En nuestro estudio, las parestesias se registraron en un 4.83% tanto para captopril como para el enalapril. Con lisinopril, se

Inhibidores de la ECA.../ Discusión.

.... encontró en un 1.08%.

En la literatura no se reporta acúfenos, sin embargo nosotros los encontramos con lisinopril en un 7.6%, captopril 4.8% y enalapril 3.2%. Por lo que al encontrar - este efecto colateral relacionado a los IECA, debe quedar sujeto a investigaciones posteriores.

Tampoco se tienen reportes previos en cuanto a la presencia de prurito. En el presente trabajo, fué evidente , aunque en porcentajes bajos. Con captopril se encontró en un 1.61% y con menor incidencia para el lisinopril, en donde se detectó unicamente en el 1.08%. En los pacientes con enalapril, no se encontró esta variante clínica.

El exantema es una de las manifestaciones pivote, clásicamente reportado para los IECA y que originalmente fué reportado con captopril. Profunda alusión al radical sulfhidrilo que contiene este medicamento; sin embargo en reportes posteriores se señala presente en pacientes manejados con enalapril e incluso con lisinopril, por lo que su relación tan estrecha al radical señalado, se ha puesto en duda.

Sin embargo los reportes de exantema, son sumamente superiores en los pacientes manejados con captopril (32), encontrandose hasta en un 63.3%. En los reportes para enalapril unicamente se encuentra en un 1.5% y para lisinopril en un 0.3%.

Inhibidores de la ECA.../ Discusión.

En lo que respecta a las observaciones de este estudio, el exantema fué negativo en los pacientes con tratamiento de enalapril y lisinopril, en tanto que se detectó en un 3.22% de pacientes con captopril; motivo por lo que en nuestra experiencia no podemos descartar como efecto del llamado "Síndrome Sulfhidrilo" al exantema en los pacientes tratados con captopril, fase y aspecto que sin duda requiere de una futura investigación.

En las múltiples observaciones realizadas y reportadas en la literatura, con enfoque a los efectos adversos encontrados en los pacientes tratados con IECA, la afección de las vías respiratorias ha tomado interés creciente. Desde los primeros reportes de tos en pacientes tratados con captopril, detectados por Sesoko y colaboradores, publicados en 1985, a los cuales siguieron los de Semple, Hallwright y Mitchell en 1986, incluso en pacientes manejados con enalapril (49,50). Se han encontrado procesos asmatiformes en pacientes tratados con captopril, tal y como está descrito en 1986. El mecanismo responsable, se supone es la producción de prostanoide, promovida por los IECA, principalmente en estudios realizados en cerdos de Guinea, donde se demostró que las mencionadas sustancias, presentan una capacidad irritante del arbol bronquial, principalmente por la presencia de

Inhibidores de la ECA.../ Discusión.

... PgE2, que si bien tiene un reconocido efecto vasodilatador, es también conocido su efecto deletéreo a nivel pulmonar y bronquial (5,49,50). En nuestro estudio fué necesario excluir a un paciente del programa, debido a la presencia de tos seca aislada que progresó rápidamente a tos en accesos, cianozante, que finalmente determinó la presencia de broncoespasmo severo. Su manejo requirió de suspender el fármaco (captopril) y empleo de broncodilatador, con lo cual desapareció toda sintomatología y signología. Se procedió a descartar posibilidades infecciosas relacionadas, mediante cultivos y valoraciones de citología hemática. Previamente se había descartado la posibilidad de alergia, ya que era uno de los puntos de exclusión de los parámetros de selección de pacientes. Lógicamente se descartó la posibilidad de que el paciente se encontrase bajo algún otro tipo de fármaco, con efecto semejante a nivel bronquial. Por lo tanto la evolución de este caso, tomo semejanza a lo descrito por Salena en 1986. Es importante el señalar, que hasta la fecha actual, no se ha demostrado que las afecciones respiratorias secundarias al empleo de IECA estén relacionadas al "Síndrome Sulfhidrilo" y menos aún cuando el reporte global de revisión de la literatura (56), la presencia de tos se encontró hasta en un 3.4% de pacientes tratados con

Inhibidores de la ECA.../ Discusión.

... lisinopril. En relación al enalapril, se encontró el menor porcentaje (1.4%), con un valor intermedio para el captopril (2.0%). Los hallazgos del presente estudio detectaron la presencia de tos en el 18.47% de los reportes de pacientes con lisinopril, 16.12% en los pacientes con enalapril y únicamente el 8.06% en los pacientes con captopril, aspecto que pudiese determinar en forma indirecta la potencia en la producción de prostaglandinas en relación a cada medicamento utilizado, con especial énfasis en PgE2, como se señaló previamente.

Como comentamos anteriormente, en la literatura consultada, no se ha hecho alusión a la presencia de polipuria en los pacientes tratados con IECA, mucho menos se ha clasificado como efecto colateral, aunque el mecanismo de producción es claramente especificado en los trabajos de Irving y Armayor, así como en las investigaciones de Herrera Acosta y Gavras. Este efecto fué observado en el 24.19% de los reportes en pacientes en rotación de enalapril, siendo este el fármaco que con mayor rapidez presentó la manifestación y con cierto rango de autolimitación, como se puede observar en los cuadros de persistencia sintomatológica (anexos). Para el captopril correspondió el porcentaje relativamente mas bajo (16.12%) En tanto que los pacientes con lisinopril, el porcentaje no fué muy diferente a lo encontrado

Inhibidores de la ECA.../ Discusión.

... con el captopril, ya que correspondió al 16.30% de los pacientes con reportes evaluados.

En estos momentos no podemos afirmar que el efecto hipotensor de estos medicamentos pueda ser la depleción de volumen, sin embargo llama la atención que con el empleo de enalapril (con efecto "poliurico" superior) fué mas rápido el control de la presión arterial.

Los resultados obtenidos con lisinopril, dejaron mucho que desear, tuvo mayores efectos colaterales e intensidad de los mismos, además de bajo control de la presión arterial media.

No detectamos elevación en la cifra de azoos; sin embargo sabemos que esta complicación es mas frecuente en hipertensos renovasculares y no en hipertensos - esenciales, como los de nuestro estudio.

En lo relacionado a proteinuria, agranulocitosis, depresión de médula osea y anemia aplástica, en ninguna de las rotaciones por captopril, enalapril o lisinopril fueron detectadas.

La presencia de arritmias en nuestro estudio, no fué significativa, detectandose extrasístoles ventriculares aisladas en un paciente bajo tratamiento con captopril, hacia su primera semana de manejo.

Inhibidores de la ECA.../ Discusión.

Por otro lado, la disgeusia (variación en la percepción de sabores), reportada en la literatura hasta en un 13.52% de pacientes tratados con captopril, en 0.3% para enalapril y negativa para el lisinopril; en nuestra investigación este hallazgo fué absolutamente negativo.

#####

Inhibidores de la ECA.../ Conclusiones.

CONCLUSIONES. -

La presente investigación se enfocó en la determinación de efectos colaterales al empleo de inhibidores de la ECA, así como a definir un control de presión arterial media con el empleo de monodosis diaria de medicamentos, basada la perspectiva, en los múltiples reportes señalados en la literatura acerca de esta posibilidad.

De esta forma, se desprenden numerosas observaciones, las cuales por orden de relevancia, se han ejemplificado y detallado a lo largo de la especificación de resultados de esta obra. Sin embargo a manera compacta, se pueden resumir, con correspondiente relación a lo previamente publicado, en:

- A) El medicamento que presentó los porcentajes más elevados de colaterales fue el lisinopril, a diferencia de lo referido en la literatura, donde se perfila al captopril como el responsable de gran número de adversos, por su alusión al "Síndrome Sulfhidrilo".
- B) Los adversos y colaterales detectados en este trabajo fueron: cefalea, mareo, poliuria, palpitaciones, parestesias, acúfenos, prurito, exantema, tos, disnea y broncoespasmo. De los cuales la cefalea, ocupó los porcentajes más elevados; a diferencia de los reportes de -

Inhibidores de la ECA.../ Conclusiones.

...Irvin, Cleary y Armayor, donde el porcentaje mas elevado de los colaterales corresponde al exantema, - asociado al empleo de captopril.

- C) Las manifestaciones de tipo respiratorio (disnea, tos y broncoespasmo), referidas en la literatura, como -- observaciones en pacientes con tratamiento crónico con este tipo de medicamentos; fueron detectadas en este estudio desde las primeras dosificaciones de los medicamentos, siendo la disnea y el broncoespasmo unicamenteevidentes en el tratamiento con captopril. En tanto que el porcentaje mas elevado de presentación de tos, fué evaluado con medicación de lisinopril, lo cual -- correlaciona a lo descrito en la literatura y que se propone sea una manifestación secundaria a la intensidad de producción de prostaglandinas por la inhibición de la kininasa II.
- D) Se presentan dos colaterales, de los cuales no se tiene información previa como patentes en la medicación de IECA, los cuales son acúfenos y poliuria, esta última sospechada en la farmacodinamia y sitio de acción de estos medicamentos, pero no reportada como tal en los pacientes en tratamiento. El índice mas alto de acúfenos, se detectó en los pacientes en rotación con lisinopril; aunque fué detectado el colateral en los

Inhibidores de la ECA.../ Conclusiones.

...tres medicamentos que integraron la investigación, el grado fue menor a lo referido para el lisinopril. En lo que respecta a la poliuria, esta fué evidente - en los pacientes con rotación por los tres medicamentos, aunque no en todos los pacientes. El porcentaje mas elevado fué reportado por el enalapril, permaneciendo el captopril y lisinopril con porcentajes ligeramente inferiores. Se propone este efecto como indicador indirecto de la acción del medicamento, sobre inhibición de segundo paso en la producción de la aldosterona, así como acción sobre factor natriurético auricular y en cierta forma, la expresión sospechada del enalaprilat.

- E) Se observó una respuesta paradójica en el comportamiento de azoados (urea y creatinina) con los inhibidores de la ECA, a diferencia de lo referido en la literatura, pero con la excepción del lisinopril, medicamento, que a corto plazo presentó incremento en estas variables, sin que se alcanzaran valores anormales en ningún momento. De tal forma se expresa un rango de seguridad favorable en el empleo de captopril y enalapril, en este aspecto.
- F) No se encontraron modificaciones significativas en las cifras de colesterol sérico en los pacientes, con nin-

Inhibidores de la ECA./ Conclusiones.

... gundo de los medicamentos, en contraste a lo reportado en la literatura y preconizado por los laboratoiro farmacéuticos.

- G) La presión arterial, evaluada mediante presión arterial media, fué mejor manejada y controlada en menor tiempo y con myor tendencia a conservar cifras aceptables, con enalapril, cuyas dosis permanecieron en rangos mínimos y dentro del programa de monodosis. En tanto que el lisinopril, demostró una eficacia baja en el control de los pacientes manejados, con poca capacidad de mantener presiones acptables y si gran tendencia a la fluctuacion de las cifras obtenidas en la determinación de medias estadísticas. El captopril, demostró control -tensional con menor eficiencia que el enalapril y a mayor tiempo, con cierto grado de variabilidad en la dosificación.

Ante lo previamente expuesto, unicamente cabe señalar, que se desprende como material de futuras investigaciones la determinación de una verdadera incidencia de acúfenos en los pacientes tratados con IECA, así como una determinación exacta de el mecanismo específico de promoción de la poliuria en los pacientes y si esta efectivamente representa el efecto y hasta cierto grado potencia del medicamento para la inhibición del SRAA así como sobre factor natriurético, sospechado

Inhibidores de la ECA.../ Conclusiones.

... en el desarrollo de la presente investigación. Así como la determinación de la verdadera expresión de producción de prostaglandinas como factor promotor de la respuesta en vías respiratorias en los pacientes sensibles.

Por otro lado es interesante el observar el comportamiento de pacientes de sexo femenino en cuanto a el manejo con este tipo de fármacos, ya que como se observa en este estudio únicamente se evaluaron pacientes de sexo masculino, en un rango limitado de edad, el cual fué enfocado hacia los pacientes cuyo manejo de hipertensión arterial, requiere mas de vasodilatador que de un betabloqueador.

Finalmente, se perfilan estos medicamentos, como una excelente alternativa para el manejo mediante monoterapia de pacientes con hipertensión arterial. Mas aún, atrae la atención sobre el enalapril, medicamento, que por gran parte de los medicos, tanto familiares, como especialistas relacionados al manejo de pacientes hipertensos, ha permanecido un tanto olvidado o ignorado.

EEEEEEEEEEEEEEEE

BIBLIOGRAFIA.

- 1) FERREIRA, SH. et al. "Activity of various fractions of bradikinin potentiating factors against angiotensin converting enzyme" Nature. 225: 379; 1970.
- 2) FERREIRA, SH. et al. "Isolation of bradikinin potentiating peptides from Bothrops jararaca venom". Biochemistry. 9:2583; 1970.
- 3) ZUSMAN, RM. "Renin and non-renin mediated antihypertensive actions of converting enzyme inhibitors". Kidney Int. 25:269; 1984.
- 4) HOLLENBERG, NK. "Renal response to angiotensin-converting enzyme inhibition". Am J. Cardiol. 49: 1425; Apr 1982.
- 5) DOUGLAS, WW. "Peptides-angiotensin, plasma kinins, & others". Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th Ed Chp 27: 647; 1980.
- 6) CHAVEZ, I. "Análisis de fármacos hipotensores". INCICH. Hipertensión Arterial Esencial. 1a Ed. 114; 1984.
- 7) BAUER, JH./ REAMS, GP. "Renal effects of angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertension". Am J. Med. 81 (Suppl 4C): 19; 1986.
- 8) NAVIS, G. et al. "Moderate sodium restriction in hypertensive subjects: Renal effects of ACE-inhibition". Kidney Int. 31: 815; 1987.
- 9) CLOUGH, DP. et al. "Interaction of angiotensin-converting enzyme inhibitors with the function of the sympathetic nervous system". Am. J. Cardiol. 49: 1410; Apr 1982.
- 10) PHILLIP, T. et al. "Sympathetic nervous activity and noradrenaline reactivity during angiotensin converting enzyme inhibition". Am J Cardiol. 59: 55-D; 1987.
- 11) MUIESAN, G. et al. "Angiotensin-converting enzyme inhibition catecholamines and hemodynamics in essential hypertension". Am J Cardiol. 49:1420; Apr 1982.
- 12) SWARTZ, S / WILLIAMS, GH. "Angiotensin converting enzyme inhibition and prostaglandins". Am J Cardiol. 49: 1405; Apr 1982.
- 13) UNGER, T. et al. "Effect of convertin enzyme inhibitors on tissue converting enzyme and angiotensin II: Therapeutic implications" Am J Cardiol. 59: 18-D; 1987.
- 14) GAVRAS, I./ GAVRAS, H. "Clinical utility of angiotensin converting-inhibitors in hypertension". Am J, ed. 81 (Suppl 4C): 28; Oct 1986.
- 15) HORNYCH, A. et al. "Effect of captopril on prostaglandin and natriuresis in patients with essential hypertension". Am J Cardiol. 49: 1524; Apr 1982.

Inhibidores de la ECA.../ Bibliografía.

- 16) HALL, JE./ GRANGER, JP. " Mechanism of the blood pressure and renal hemodynamics effects of captopril". *Am J. Cardiol.* 49: 1527; Apr 1982.
- 17) GLORIOSO, N. et al. "Active and inactive renin after a single dose of captopril in hypertensive patients". *Am J Cardiol.* 49: 1552; Apr 1982.
- 18) RIEGGER, GA. et al "Captopril in the long term treatment of essential hypertension changes in the renin-angiotensin-aldosterone system". *Am J Cardiol.* 49: 1555; Apr 1982.
- 19) PESSINA, AC. et al. "Effects of captopril on renal function in hypertensive patients". *Am J Cardiol.* 49: 1572; Apr 1982.
- 20) CASE, DB. " Long-term efficacy of captopril in renovascular and essential hypertension". *Am J Cardiol.* 49: 1440; Apr 1982.
- 21) HAVELKA, J. et al. "Acute and chronic effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril in severe hypertension". *Am J Cardiol.* 49: 1467; Apr 1982.
- 22) WENPING, GJ. et al. " Hemodynamic effect of captopril in essential, renovascular hypertension and cardiac failure correlations with short- and long term effects on plasma renin". *Am J Cardiol.* 49: 1453; Apr 1982.
- 23) ROULEAU, JL. et al. "Atrial natriuretic peptide in congestive heart failure: Postural changes and reset with chronic captopril therapy". *Am Heart J.* 115(5): 1060. May 1988.
- 24) COHN, JN./ LEVINE, TB. "Angiotensin converting-enzyme inhibition in congestive heart failure: the concept". *Am J Cardiol.* 49:1460; Apr 1982.
- 25) CLELAND, JGF. et al "Captopril in heart failure, A double blind controlled trial". *Br Heart J.* 52: 530; 1984.
- 26) FAXON, DP. "ACE- inhibition for the failing heart: experience with captopril". *Am Heart J.* 115(5): 1085; may 1988.
- 27) CREAGER, MA. et al. "Acute regional circulatory and renal hemodynamic effects of converting-enzyme inhibition in patients with congestive heart failure". *Circulation* 64(3): 483; Sep 1981.
- 28) DALY, P. et al. "Effects of captopril and a combination with hydralazine and isosorbide dinitrate on myocardial sympathetic tone in patients with severe congestive heart failure". *Br Heart J.* 56:152; 1986.
- 29) DZAU, VJ./ SWARTZ, SL. "Dissociation of prostaglandin and renin-angiotensin systems during captopril therapy for chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease". *Am J Cardiol.* 60: 1101; 1987.

Inhibidores de la ECA.../ Bibliografía.

- 30) HOROWITZ, JD. et al "Effects of captopril (SQ-14225) in a patient with primary pulmonary hypertension". Postgrad Med J. 57: 115; Feb 1981.
- 31) JARROT, B. et al. "Pharmacokinetic properties of captopril after acute and chronic administration to hypertensive subjects". Am J Cardiol. 49: 1547; Apr 1982.
- 32) IRVIN, JD./ VIAU, JM. "Safety profiles of the angiotensin-converting enzyme inhibitors captopril and enalapril". Am J Med. 81 (Suppl 4 C) 46; Oct 1986.
- 33) BURNIER, M. et al. "Comparison in normal volunteers of three converting enzyme inhibitors: RHC-3659, MK-421 and captopril". Am J Cardiol. 49: 1550; Apr 1982.
- 34) TAKATA, Y. et al. "In vivo comparison of three active inhibitors of angiotensin-converting enzyme". Am J Cardiol. 49: 1502; Apr 1982.
- 35) CLEARY, JD./ TAYLOR, JW. "Enalapril: a new angiotensin converting enzyme inhibitor". Drug Intell Clin Pharm. 20: 177; May 1986.
- 36) GOMEZ, HJ. et al. "Enalapril: a review of human pharmacology". Drugs. 30 (suppl 1): 13; 1985.
- 37) BAUER, JH. et al. "Renal protective effect of strict blood pressure control with enalapril therapy". Arch Intern Med. 147: 1397; Aug 1987.
- 36) HERRERA-ACOSTA, J. et al "Enalapril in essential hypertension". Drugs. 30 (Suppl 1): 35; 1985.
- 39) PEREZ-GROVAS, et al. "Enalapril en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial". Arch Inst Cardiol Mex. 56 (5): 379; Sep-Oct 1986.
- 40) SASSANO, P. et al. Treatment of mild to moderate hypertension with or without the converting enzyme inhibitor enalapril". Am J Med. 83: 227; Aug 1987.
- 41) ZEZULKA, AV. et al. "Comparison of enalapril and bendrofluazide for treatment of systemic hypertension". Am J Cardiol. 59:630; 1987.
- 42) MONCLOA, F. et al. "Enalapril in hypertension and congestive heart failure (overall review of efficacy and safety)". Drugs. 30 (Suppl 1): 82. 1985.
- 43) DICKSTEIN, K./ GUNDERSEN, F. "Successful management of severe congestive cardiac failure with enalapril". Am J Med. 75: 721; Oct 1983.
- 44) ESCUDERO, J. et al. "Utilidad del enalapril en la insuficiencia cardiaca congestiva". Arch Inst Cardiol Mex. 57 (3): 193; May-Jun 1987.
- 45) CONSENSUS TRIAL STUDY GROUP. "Effects of Enalapril in mortality in - severe congestive heart failure". New Eng J Med. 316(23): 1429; Jun 1987.

Inhibidores de la ECA.../ Bibliografía.

- 46) ESCUDERO, J. et al. "Utilidad del enalapril, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, en hipertensión arterial pulmonar". Arch Inst Cardiol Mex. 56(6): 467; Nov-Dic 1986.
- 47) AYERS, CR. et al. "Enalapril maleate versus, captopril (a comparison of the hormonal and antihypertensive effects)". Drugs. 30 (Suppl 1): 70; 1985.
- 48) PACKER, M. et al. "Comparison of captopril and enalapril in patients with severe chronic heart failure". New Eng J Med. 315(14): 847; Oct 1986.
- 49) CARRITHERS, SG. "Severe coughing during captopril and enalapril therapy". Can Med Assoc J. 135: 217; Aug 1986.
- 50) COULTER, DM./ EDWARDS, IR. "Cough associated with captopril and Enalapril". Br Med J. 294: 1521; Jun 1987.
- 51) PACKER, M. et al. "Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure". Ann Intern Med. 106:346; Mar 1987.
- 52) PACKER, M./ HUNG-LEE, W. "Provocation of hyper or hypokalemic sudden death during treatment with and withdrawal of converting enzyme inhibition in severe chronic congestive heart failure". Ann Intern Med. 106; Mar 1987.
- 53) WOOD, S./ MANN, RD. "Angio-oedema and urticaria associated with angiotensin converting-enzyme inhibitors". Br Med J. 294: 91; Jan 1987.
- 54) FERNER, RE. et al. "Effects of intradermal bradykinin after of Angiotensin converting enzyme". Br Med J. 294: 1119; May 1987.
- 55) PRZYLENK, K./ KLONER, RA. "Acute effects of hidralazine and enalapril on contractile function of postischemic 'stunned' myocardium". Am J Cardiol. 60: 934; Oct 1987.
- 56) ARNAYOR, GM./ Lopez, IM. "Lisinopril: A new angiotensin converting enzyme inhibitor". Drug Intell Clinic Pharmacol. 22: 365; May 1988.
- 57) MEIHA, J. et al, lisinopril plus hidroclorotiazida in essential hypertension". Am J Cardiol. 61: 803; 1988.
- 58) BOLZANO, K et al. The antihypertensive effect of the lisinopril in comparison with atenolol in patients with mild to moderate hypertension ". J Cardiovasc. pharmacol. 9(Suppl 3): S-43, 1987
- 59) KELBERG, BE./ ROSENQVIST, U. "Antihypertensive and hormonal effects of lisinopril, a new angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor in patients with renovascular hypertension". Acta Med Scand (Suppl). 714: 33; 1986.

Inhibidores de la ECA.../ Bibliografía.

- 60) DICKSTEIN, K. et al. "Acute hemodynamic and hormonal effects of lisinopril (MK-521) in congestive heart failure". Am Heart J. 112(1): 121; Jul 1986.
- 61) CHAVEZ, I. Bloqueadores del sistema renina-angiotensina aldosterona". INCICH. Hipertensión Arterial Esencial. 1a Ed.: 124; 1984.
- 62) SILVA, P. et al. "Tratamiento de la hipertensión arterial. Consideraciones clínicas y farmacológicas". Arch Inst Cardiol Mex. 57(5): 423; Sep-Oct 1987.
- 63) BIOLLAZ, J. et al. "Three long-acting converting-enzyme inhibitors: Relations between plasma converting-enzyme activity and response to angiotensin I". Clin Pharmacol Ther. 29: 665; 1981.
- 64) MORLIN, C. et al. "Comparative trial of lisinopril and nifedipine in mild to severe essential hypertension". J. Cardiovasc Pharmacol. 9 (Suppl 3): S-48; 1987.
- 65) BEEMAN, B. et al. "Lisinopril steady state kinetics in healthy subjects (Abstract)". J Clin Pharmacol. 25: 471; 1985.
- 66) MILLAR, JA. et al. "Pharmacodynamic of converting-enzyme inhibition: the cardiovascular, endocrine and autonomic of MK-421 (Enalapril) and MK-521". Br J Clin Pharmacol. 14: 347; 1982.
- 67) LATHER, MS. et al. "Lisinopril in elderly patients with hypertension". J Cardiovasc Pharmacol. 9(Suppl 3): S-69; 1987.
- 68) ZACHARIAH, G. et al. "Evaluation of antihypertensive efficacy of -lisinopril compared to mild to moderate to severe hypertension". J Cardiovasc Pharmacol. 9(Suppl 3): S-89; 1987.
- 69) SCHAIK, BAM. et al. "Lisinopril in hypertensive patients with or -without renal failure". Eur J Clin Pharmacol. 32: 11; 1987.
- 70) NELSO, EB. et al. "Dose response study of lisinopril efficacy in hypertension (Abstract)". J Clin Pharmacol. 25: 470; 1985.
- 71) KJECKSHUS, J. "ACE-inhibitors in heart failure". Scand J Urol Nephrol. Suppl 79: 115; 1984.
- 72) TODD, PA. et al. "Enalapril: a review of its pharmacodynamics and pharmacokinetics properties and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure". Drugs. 31: 196; 1986.
- 73) CIRILLO, VJ. et al. "Effect of age on lisinopril pharmacokinetics". Clin Pharmacol Ther. 39: 187; 1986.
- 74) POWERS, ER. et al. "A double blind comparison of lisinopril with captopril in patients with symptomatic congestive heart failure". J Cardiovasc Pharmacol. 9(Suppl 3): S-82; 1987.
- 75) ULM, EH. et al. "Enalapril maleate and a lysine analogue (MK-521): Disposition in man". Br J Clin Pharmacol. 14: 137; 1982.

Inhibidores de la ECA.../ Bibliografía.

- 76) DICKSTEIN, K. "Hemodynamic, hormonal and pharmacokinetic aspect of treatment with lisinopril in congestive heart failure". J Cardiovasc Pharmacol. 9(Suppl 3): S-73; 1987.
- 77) BRUNNER, HR. et al. "Renal effects of Converting-enzyme inhibitors". J Cardiovasc Pharmacol. 9(Suppl 3): S-6; 1987.
- 78) IRVIN, JD. et al. "Bioavailability of enalapril maleate". Clin Pharmacol Ther. 35: 248; 1984.
- 79) SWANSON, BN. et al. "Influence of food on the bioavailability of enalapril". J Pharm Sci. 73: 1655; 1984.
- 80) HODSMAN, GP. et al. "Enalapril in the treatment of hypertension with renal artery stenosis". Br Med J. 287: 1413; 1983
- 81) FRANCIOSA, JA. et al. "Effects of enalapril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, in a controlled trial in heart failure". J Am Coll Cardiol. 5:101; 1985.
- 82) HODSMAN, GP. et al. "Enalapril (MK-421) and its lysine analogue (MK-521). A comparison of acute and chronic effects of blood pressure, renin-angiotensin system and sodium excretion in Normal man". Br J Clin Pharmacol. 17: 233; 1984.
- 83) GOMEZ, HJ. et al. "Time course profile of lisinopril (MK-521) in hospitalized hypertensive patients". J Clin Pharmacol. 25: 459; 1985.
- 84) GOMEZ, HJ. et al. "Lisinopril dose response in mild to moderate hypertension". Clin Pharmacol Ther. 37: 198; 1985.
- 85) ROTMENSCH, HH. et al. "Antihypertensive efficacy of once daily MK-521, a new non-sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor". Am J Cardiol. 53: 116; 1984.
- 86) RUSH, JE. et al. "The safety and tolerability of lisinopril in clinical trial". J Cardiovasc Pharmacol. 9(Suppl 3); S-99; 1987.
- 87) GOMEZ, HJ. et al. "The clinical pharmacology of lisinopril". J Cardiovasc Pharmacol. 9(Suppl 3): S-27; 1987.
- 88) KUBOSH, S. et al. "Clinical pharmacokinetics of the angiotensin-converting enzyme inhibitors: a review". Clin Pharmacol. 10: 377; 1985.
- 89) DONOHOE, JF. et al. "Lisinopril in hypertension associated with renal impairment". J Cardiovasc Pharmacol. 9(Suppl 3): S-66; 1987.
- 90) BRUNNER, DB. et al. "Effect of a new angiotensin-converting enzyme inhibitor MK-421 and its lysine analogue on the components of renin-angiotensin system in healthy subjects". Br J Clin Pharmacol. 11: 461; 1981.

Inhibidores de la ECA.../ Bibliografía.

- 91) SWALES, J. "ACE-Inhibitors and the quality of life". J Cardiovasc Pharmacol. 9(Suppl 3): S-522; 1987.
- 92) CHRYSANT, SG. "Severe reversible azotemia from captopril therapy". Arch Intern Med. 143: 437; 1983.
- 93) WEINBERGER, MH. "Influence of angiotensin-converting enzyme inhibitor on diuretic-induced metabolic effects in hypertension". Hypertension. 5: 132; 1983.
- 94) ATLAS, SA. et al. "Hormonal and metabolic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors". Am J Med. 77:13; 1984.
- 95) SEMPLE, PF. / HERD, GW. "Cough and Wheeze caused by inhibitors of angiotensin converting-enzyme". N Eng J Med. 314: 61; 1986.
- 96) KAPLAN, AP. "Drug-induced skin diseases". J Allergy Clin Immunol. 73: 573; 1984.
- 97) TEXTOR, SC. et al. Hyperkalemia in azotemic patients during angiotensin-converting enzyme inhibition and aldosterone reduction with captopril". Am J Med. 73: 719; 1982.
- 98) SESOKO, S./ KANEKO, Y. "Cough associated with the use of captopril". Arch Intern Med. 145:1524; 1985.
- 99) SALENA, EJ. "Chronic cough and use of captopril: unmasking asthma". Arch Intern Med 146: 202; 1986.
- 100) EDWARDS, CRW./ PADFIELD, PL. "Angiotensin-converting enzyme inhibitors: Past, present and bright future". Lancet. 1:30; 1985.
- 101) CHATTERJEE, K./ DE MARCO, T. "Vasodilator therapy in chronic congestive heart failure". Am J Cardiol. 62: 46-A; Jul 1988.
- 102) VAN GILST, WH./ SCHOLTENS, E. "Differential influences of angiotensin converting-enzyme inhibitors on the coronary circulation". - Circulation.77(Suppl 1): I-24; Jun 1988.
- 103) LANCASTER, SG./ TODD, PA. "Lisinopril: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure". Drugs. 35(6): 646; Jun 1988.