



Tendencia de la tensión arterial en mujeres con hipertensión arterial esencial - estadio II tratadas con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

- Mario E. Garcés Ferrer. MD. Profesor Asociado, Departamento de Medicina Preventiva, Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Especialista en Salud Pública,
- Luis A. López P. Profesor Asociado, Facultad de Ciencias. Universidad Nacional de Colombia.
- Esperanza Holguín. MD. Estudiante de Post-Grado de Farmacología Clínica, Facultad de Ciencias. Universidad Nacional de Colombia.

Objetivo: valorar el comportamiento de la tensión arterial en un grupo de mujeres con hipertensión arterial esencial - estadio II tratadas con quinapril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. **Métodos:** se realizó un estudio epidemiológico experimental del subgrupo de pruebas clínicas con autocontroles en 16 mujeres aquejadas por hipertensión arterial - estadio II. La observación de los datos de tensión arterial se realizó con esfigmomanómetro de mercurio en cuatro oportunidades a intervalos de 15 días. Las pacientes fueron tratadas ambulatoriamente con quinapril a dosis de 10 mg diarios en toma única, después de suspender durante 15 días el tratamiento anti-hipertensión que recibían, para evitar efectos residuales. Para el análisis de resultados se utilizaron los siguientes métodos paramétricos: regresión múltiple, análisis de correlación, análisis de varianza de una vía de clasificación y pruebas de comparación planeadas de medias. **Resultados:** se encontró una reducción estadísticamente significativa en las respuestas medias de las variables de la tensión arterial, a

través del tiempo (tensión arterial sistólica: $p=0.0203$ y tensión arterial diastólica: $p=0.0015$). Igualmente se determinó que a partir del segundo control se presentó la reducción tensional media más importante por el efecto del medicamento. **Conclusión:** se evidenció que la hipertensión arterial en el grupo de pacientes cambió de estadio II (sistólica 160 - 179 mm de Hg - diastólica 100 - 109 mm de Hg) a estadio I (sistólica 140 - 159 mm de Hg; diastólica 90-99 mm de Hg).

SUMMARY

Hypertension stage II women were treated with quinapril (10mg/day) an inhibitor of the angiotensin converting enzyme in order to follow blood pressure behaviour. Blood pressure was measured four times at nine week intervals. The mean blood pressure responses with time we significantly lowered after the second control step.

INTRODUCCION

El estudio pretendió valorar el comportamiento de las cifras de tensión arterial (TA) en un grupo de mujeres con HTA estadio II, para evaluar la respuesta al tratamiento con quinapril.

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los más importantes problemas sociales de salud, por su prevalencia y por ser uno de los principales factores de riesgo de morbilidad y mortalidad de la enfermedad vascular. En las sociedades occidentales, 15-25% de los adultos tienen HTA. Su etiopatogenia aún no está esclarecida y hoy se acepta una interrelación de mecanismos complejos que llevan a la disregulación sanguínea. Sólo 10% de HTA es de causa conocida (1).

En Colombia, dentro del grupo de enfermedades de notificación obligatoria, la HTA ocupó en 1983 el cuarto lugar de importancia, con una tasa de 433.7 por 100.000 casos y en 1992 el tercer lugar con una tasa de 395.3 por 100.000 casos. Las regiones más afectadas fueron: Antioquia, Bogotá, Boyacá, Guajira, Risaralda, Caldas y San Andrés, con tasas superiores a los 500 por 100.000 casos. La morbilidad por egreso hospitalario en el período entre 1983 y 1992, mostró que el 0.9% en general y el 20% dentro del grupo de enfermedades vasculares correspondió a esta patología y fue la más alta comparada con las de otras enfermedades vasculares (4.5% del total), como infarto agudo del miocardio (IAM), enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad cerebrovascular (ECV) y arterioesclerosis. La mortalidad por HTA en el período entre

1983 y 1992 presentó una tasa modal de 13 por 100.000 habitantes mientras que el IAM, la ECV y otras enfermedades asociadas, tuvieron tasas tres veces superiores (2).

Por las cifras de tensión arterial la HTA se clasifica en estadio I: tensión arterial sistólica (Tas) 140-159 mm Hg, tensión arterial diastólica (Tad) 90-99 mm Hg, II (Tas 160-179, Tad 100-109), III (Tas 100-209, Tad 110-119), IV (Tas > 209, Tad > 119), (1,3).

El objetivo de la terapia antihipertensiva es la disminución del riesgo de morbi-mortalidad secundaria a enfermedad vascular, el cual varía en individuos con cifras tensionales semejantes por la presencia de otros factores como edad, raza, sexo, área geográfica, enfermedades concomitantes y grado de HTA. La progresión de la enfermedad coronaria puede ser independiente de la HTA y agentes que pueden agravar los factores de riesgo lo que negaría parcialmente los beneficios de la terapia (1).

Los riesgos cardiovasculares y el efecto del tratamiento sobre éstos se han definido con base en estudios epidemiológicos; aunque en todos los estudios hay una clara disminución del riesgo de enfermedad cerebrovascular, no la hay para eventos coronarios. Muchas investigaciones han sido insuficientes por incluir jóvenes y ser de corta duración (4-7).

Algunos estudios (4, 8-10) muestran que la disminución de la Tad por debajo de 85 mm de Hg aumenta el riesgo de eventos coronarios y que el punto más bajo de mortalidad está entre 85 - 90 (curva en J) lo que se ha tratado de explicar por diferentes mecanismos fisiopatológicos. Hasta la fecha no hay estudios prospectivos que lo confirmen o refuten, por lo tanto es prudente tener estos límites en la reducción de las cifras tensionales (1).

La elección del fármaco inicial es controvertida. La HTA es sólo una parte del riesgo y en cada paciente se debe cuantificar el riesgo absoluto para indicar la terapia y siempre iniciar con medidas no farmacológicas. Pueden influenciar el inicio de la terapia farmacológica una historia familiar de enfermedad cardiovascular temprana o evidencia de daño de "órgano blanco" e indicar claramente la presencia de arteriosclerosis, hipertrofia ventricular izquierda, aumento de creatininemia, proteinuria, diabetes y dislipidemia. Lo ideal es iniciar con monoterapia a dosis mínimas, para evitar efectos adversos sintomáticos o metabólicos, y continuar con aumento de la dosis o agregar un segundo agente con mecanismo de acción diferente y que pueda compensar los efectos adversos del primero. Cualquier hipotensor debe disminuir la TA en dos a seis meses y no alterar la calidad de vida (1, 11-13).

La utilización de inhibidores de la enzima convertidora de

angiotensina (iECA) parece ser uno de los mecanismos preventivos del daño vascular crónico progresivo debido a su influencia sobre el sistema renina - angiotensina - aldosterona, uno de los más importantes reguladores del balance de líquidos y de la presión arterial. En condiciones anormales puede llevar a lesión vascular y orgánica. Además de disminuir la presión arterial, reduce la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en hipertensos; en insuficiencia cardíaca congestiva disminuye la postcarga, la precarga, mejora el gasto cardíaco y disminuye o no cambia la frecuencia cardíaca. Produce alteraciones mínimas de la filtración glomerular y reducción de la presión intraglomerular elevada lo que puede detener el avance del daño renal de la HTA y de la nefropatía diabética en normotensos. Hay poca correlación entre los niveles de renina plasmáticos pretratamiento y la eficacia, lo que se podría explicar por inhibición en otros tejidos, que pueden tener efectos importantes en la presión vascular. Además, parece que los iECA aumentan la adaptabilidad vascular (11, 12, 13).

El quinapril, iECA, es un profármaco, lo que le confiere ventaja en cuanto a mejor absorción y comienzo de acción gradual. Su vida media es corta (tres horas), y su duración de acción es intermedia, por lo que se administra una vez al día obteniendo resultados similares al tratamiento con otros iECA. Su principal metabolito activo, el quinaprilat, se elimina por excreción renal. En insuficiencia renal y ancianos la eliminación está reducida. En pacientes cirróticos la concentración del quinaprilat está disminuida por insuficiente desesterificación del quinapril. No posee el grupo sulfhidrilo, lo que podría disminuir las reacciones adversas inicialmente atribuidas a éste (como erupciones, tos y alteraciones en el sentido del gusto); en raras ocasiones se ha reportado amigdalitis e hipotensión con la primera dosis, hiperkalemia y neutropenia. Disminuye la absorción de la tetraciclina y se debe tener precaución cuando se usa concomitantemente con diuréticos ahorradores de potasio por la potencial hiperkalemia. En pruebas *in vitro* y en animales no ha mostrado carcinogenicidad, genotoxicidad ni alteraciones en la fertilidad y no existen estudios adecuados en cuanto a teratogenicidad, por lo que no se debe usar en embarazadas (1, 11-14).

MATERIAL Y METODOS

Se aplicó un estudio epidemiológico de tipo experimental del grupo de pruebas clínicas con autocontroles en 16 mujeres con hipertensión esencial - estadio II, que tenían, al ingreso del estudio, las siguientes características: promedio (\bar{X}) de edad: 57 años, con desviación estándar (DE) de 9.5 años y un coeficiente de variación (CV) del 16.7%; un peso corporal \bar{X} de 56.1 kg, con DE de 8.6 kg, y un CV del 15.3%; una estatura \bar{X} de 151.1 cms, con una DE de 7.5 cms y un CV del 5.0%; y, un índice de masa corporal (IMC) \bar{X} de 24.2, con DE de 2.5

y un CV del 10.3%.

La HTA esencial fue diagnosticada mediante pruebas clínicas, de laboratorio y radiográficas aproximadamente 10 años atrás.

Las pacientes recibían tratamiento antihipertensivo con diuréticos tiazídicos y/o betabloqueadores en los últimos cinco años, y en el semestre anterior presentaron cifras de TA correspondientes a HTA - estadio II.

Las pacientes fueron controladas por el mismo médico, cada 15 días, en cuatro oportunidades. En cada consulta se practicó examen clínico completo. En la primera y última consulta se practicaron exámenes paraclínicos; cuadro hemático, glicemia, colesterol, triglicéridos, uricemia, creatinina, examen de orina y electrocardiograma, con resultados satisfactorios.

La tensión arterial se valoró en la paciente sentada con el brazo apoyado a nivel del corazón, en reposo previo de cinco minutos y sin haber fumado o ingerido cafeína 30 minutos antes, con el mismo esfigmomanómetro, en dos oportunidades con intervalos de un minuto. El promedio de las dos mediciones se registró como cifra tensional del respectivo control.

La dosis diaria de quinapril fue de 10 mg por vía oral. El tratamiento se discontinuaba si el paciente libremente lo consideraba necesario o presentaba reacciones adversas no tolerables, lo cual no sucedió en ninguno de los casos.

Para el análisis estadístico se emplearon las siguientes técnicas: regresión múltiple, análisis de correlación, análisis de varianza de una vía de clasificación y pruebas de comparación planeadas de medias (15-16).

RESULTADOS

Al grupo de pacientes, se les siguió un tratamiento durante 45 días, midiendo en intervalos de 15 la tensión arterial diastólica (Tad) y la tensión arterial sistólica (Tas), teniendo al final de la cuarta medición la información que se registra en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Datos de tensión arterial sistólica Tas, según algunos indicadores estadísticos.

Indicadores	c1	c2	c3	c4
Media (\bar{X})	171.56	157.5	155.0	152.81
Desviación estándar (DE)	17.10	18.44	17.13	20.57
Coefficiente de variación (CV)	9.9%	11.7%	11%	13.46%

Tabla 2. Datos de tensión arterial diastólica Tad, según algunos indicadores estadísticos.

Indicadores	c1	c2	c3	c4
Media (\bar{X})	105.31	96.25	94.06	91.56
Desviación estándar (DE)	7.63	9.40	11.18	12.27
Coefficiente de variación (CV)	7.2%	9.7%	11.8%	13.3%

Simultáneo al estudio para cada consulta, se realizó el análisis conjunto para las 64 mediciones, encontrando los siguientes resultados:

	Tas	Tad
Media (\bar{X})	159.37	117.70
Desviación estándar (DE)	19.75	13.56
Coefficiente de variación (CV)	12.39%	11.52%

Para el grupo de pacientes se evaluó la tensión arterial media (TAM), y se calculó la correlación entre esta con la Tas y la Tad, obteniendo los resultados de la tabla 3.

Tabla 3. Resultados de la correlación entre las variables.

Variables	Tas	Tad	TAM
Tas	1	0.84	0.95
Tad	0.84	1	0.96
TAM	0.95	0.96	1

Se observó en todos los casos, una alta asociación positiva entre las variables.

Procurando establecer un modelo que relacionara la Tas y la Tad, y que fuera aceptable estadísticamente para ser usado como un modelo general (independientemente del grupo de pacientes controlados), se procedió a ajustar una ecuación de regresión lineal, para la cual, después de realizar todas las pruebas de validación de los supuestos de ajuste, se obtuvo el modelo: $Tad = 15.72 + 1.482 Tas$, con coeficiente de determinación del 71.8%, lo que permite afirmar que el modelo es apropiado para estudiar el comportamiento de estas variables.

La información obtenida también permitió elaborar un modelo para predecir la TAM a partir de las variables Tas, Tad e IMC; para el ajuste de este modelo se evaluaron los puntos medios en cada paciente considerando los cuatro controles, obteniendo

así la siguiente información (Tabla 4).

Tabla 4. Valores de TAM según modelo ajustado con base en las medidas de Tas, Tad y del IMC.

TAM	Tas media	Tad media	IMC	Valores de predicción TAM
122.50	167.50	100.00	22.10	122.40
118.75	161.25	97.50	21.80	118.70
122.33	167.50	100.00	25.50	122.50
149.17	205.00	121.25	26.30	149.10
133.33	182.50	108.75	25.40	133.30
113.33	155.00	92.50	22.90	113.30
114.99	160.00	95.00	22.70	115.00
117.49	150.00	98.25	23.60	117.10
111.66	142.50	92.50	23.00	111.40
109.16	145.00	92.50	24.60	109.20
108.75	151.25	91.25	22.40	108.90
105.83	140.00	87.50	29.30	105.20
111.66	150.00	87.50	27.50	111.90
116.66	155.00	92.50	27.5	116.70
118.33	162.50	97.50	21.20	118.20
117.12	161.40	96.25	22.00	117.00

El modelo ajustado de la TAM= $-0.35 + 0.32 \text{ Tas media} + 0.68 \text{ Tad media} + 0.034 \text{ IMC}$. Con $R^2 = 99\%$

Por lo tanto podemos utilizar el modelo anterior con mucha confianza estadística para predecir TAM cuando se conocen las variables predictoras Tas media, Tad media e IMC. El buen ajuste del modelo se puede apreciar en los valores de predicción que se presentan en la última columna de la tabla 4.

Finalmente, en las figuras 1 y 2, se observan diferencias en las respuestas medias de las variables de la tensión arterial a través del tiempo. Para hacer una comprobación estadística de esta observación empírica, se procedió a realizar un análisis de varianza a una vía de clasificación a través del tiempo.

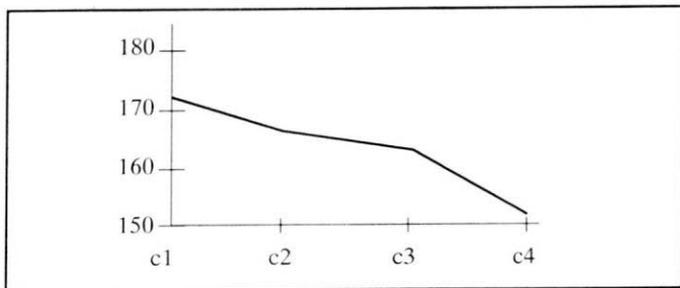


Figura 1. Tiempo de consulta vs. tensión sistólica media.

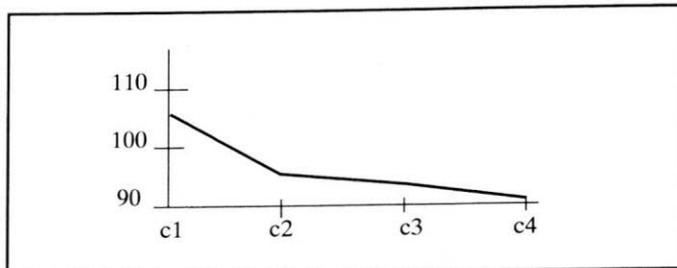


Figura 2. Tiempo de consulta vs. tensión diastólica media.

Los resultados del análisis de varianza para las variables Tas, Tad y TAM se presentan en las tablas 5, 6 y 7.

Tabla 5. Resultado del ANOVA para la variable Tas.

Causas de variación	GL	CM	P
Modelo	3	1226.04	0.0203**
Error	60	348.28	
Total	63		

Tabla 6. Resultado del ANOVA para la variable Tad.

Causas de variación	GL	CM	P
Modelo	3	603.125	0.0015**
Error	60	103.59	
Total	63		

Tabla 7. Resultado del ANOVA para la variable TAM.

Causas de variación	GL	CM	P
Modelo	3	784.60	0.0033**
Error	60	153.87	
Total	63		

De los resultados de las tablas anteriores, podemos concluir que existe una respuesta media diferente a través del tiempo para las variables de interés.

Para evaluar el momento en que se presentaban las diferencias medias, se procedió a usar las pruebas de comparación múltiple: LSD, DUNCAN y TUKEY (15, 16), los cuales mostraron los siguientes resultados, que se observan en la Tabla 8.

Tabla 8. Resultados de las pruebas de comparación múltiple.

Pruebas	Tas media				Tad media				TAM			
	c1	c2	c3	c4	c1	c2	c3	c4	c1	c2	c3	c4
	172.1	157.5	155.0	152.8	105.6	96.2	94.0	91.5	127.8	116.6	114.0	111.7
LSD	A	B	B	B	A	B	B	B	A	B	B	B
DUNCAN	A	B	B	B	A	B	B	B	A	B	B	B
TUKEY	A	B	B	B	A	B	B	B	A	B	B	B

Nota: las medias de consulta que tienen las mismas letras muestran que no hay diferencias significativas, o sea, se puede asumir que estadísticamente se comportan igual.

La tabla muestra, en todos los casos, cómo a medida que pasa el tiempo las cifras medias de las variables disminuyen, en especial entre el primero y segundo controles en donde la diferencia estadística es significativa, lo cual evidencia el efecto hipotensor del quinapril.

DISCUSION

Se hace énfasis en el hallazgo sobre la significativa reducción de la tensión arterial entre el primero y el segundo control médico, seguida de un descenso gradual no significativo en los controles posteriores, lo que nos indica que dentro del contexto investigativo, el proceso de mejoramiento de las cifras tensionales se inició a los 15 días de comenzado el tratamiento.

Por otra parte, los resultados del estudio indican un cambio de estadio de la hipertensión arterial de II a I. Debido a la diversidad étnica y social del país, se consideró importante recomendar la realización de estudios para examinar otros aspectos de interés clínico y epidemiológico sobre el control de la enfermedad, la incidencia de efectos secundarios y la protección de órganos "blanco".

AGRADECIMIENTOS

Al laboratorio Parke Davis Colombia por el suministro del medicamento estudiado.

REFERENCIAS

1. McVeigh G, Flack J, Grimm R. Goals of Antihypertensive Therapy, *Drugs* 1995; 49: 161-175.
2. Ministerio de Salud - Colombia, La Salud en Colombia, Diez Años de Información, Santafé de Bogotá, 1994.
3. Filth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1993.
4. Framingham Heart Study citado por López, Sendon JL. Repercusión de la Hipertensión Arterial en el Corazón y las Arterias, publicado por Knoll Colombiana S.A.
5. Systolic Hypertension in the Elderly Trial, citado por Gary E. McVeigh, John Flack y Richard Grimm en *Goals of Antihypertensive Therapy en Drugs* 1995; 49: 161 - 175.
6. Swedish Trial in Old Patients with Hypertension.
7. Medical Research Council Trial in the Elderly.
8. Cruickshank, J.M. Benefits and Potential Harm of Lowering High Blood Pressure, *Lancet*, 1987, citado por M. Luque Otero en *Hasta que Límite debe reducirse la Presión Arterial Diastólica durante el Tratamiento Antihipertensivo? La Curva en J*, Hospital Universitario de San Carlos, Madrid, en *Importancia del*
9. Descenso Gradual de la Hipertensión Arterial, publicado por Knoll Colombiana S.A.
10. Primary Prevention Trial in Goteborg Swiden, 1987.
11. Lindholm, Hypertension and its risk. *Epidemiological Studies in Swedish Primary Health Care*, 1984.
12. Angiotensin Converting Enzyme Inhibition: Changing the Course of Cardiovascular Disease. *Proceedings of an International Symposium Held on 22-24 October 1993, Barcelona, Spain, Journal of Hypertension*, 1994; 12.
13. Inhibition de la ECA en la Hipertensión y Enfermedades Relacionadas, *The News. Edición Cardiovascular* 1994 (2).
14. American Medical Association. *Drug Evaluations. Annual* 1994; 539-608.
15. Zúñiga R. Hipertensión arterial, un enfoque práctico. *Nuntius* 1995; 4.
16. López L.A. y Bustos J. Diseños de experimentos con aplicaciones en biología. *Mimeógrafo. U. N.* 1992.
17. Infantes y Zárate S. *Métodos Estadísticos en Enfoque Interdisciplinario*. Editorial Trillas. 1984.