

Control y seguimiento de una muestra de pacientes hipertensos esenciales tratados con enalapril como primera droga

M. Ortega Calvo

Médico E.B.A.P. Centro de Salud "Virgen de Belén". Pilas. Distrito Sanitario "Aljarafe". Sevilla

Fundamentos: El efecto hipotensor del enalapril es un hecho contrastado en la literatura. Su coste tratamiento/día es menor que el de otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina desarrollados posteriormente y en su índice pico/valle se acerca bastante al ideal propugnado por la FDA. Nosotros hemos realizado este trabajo observacional sobre una muestra de pacientes hipertensos primarios tratados con enalapril como primera droga hipotensora.

Métodos: Tras la aplicación de una serie de criterios de exclusión se aceptaron un total de 23 pacientes (5 varones y 18 mujeres) en forma aleatoria y no estratificada. A cada uno de ellos se les hizo un total de 10 medicaciones sucesivas de presión arterial casual. Se realizó un análisis estadístico descriptivo e inferencial. Con anterioridad se había asumido un tamaño de muestra de 21 elementos asumiendo una hipótesis unilateral, con un error alfa del 5% y con una potencia del 80%.

Resultados: La edad media de la muestra fue de 53,26 años (I.C. al 95%: 57,69 años, 48,83 años). El seguimiento fue de 46,35 semanas (I.C. al 95%: 52,19 semanas; 40, 51 semanas). Las presiones arteriales sistólicas se redujeron a lo largo de la observación de una forma gradual y paulatina pero poco significativa (análisis de la varianza: $F=1,81$; 229 G.L.; $P=0,069$), mientras que las presiones arteriales diastólicas se redujeron también de una forma gradual pero con más significación (análisis de la varianza; $F=3,38$; 229 G.L.; $P=0,001$). La enzima LDH mostró una elevación entre la media aritmética del primer control y la del segundo ($T=2,40$; 13 G.L.; $P=0,032$).

Conclusiones: En nuestra observación las presiones arteriales diastólicas fueron controladas mejor que las diastólicas y la enzima LDH se elevó en la segunda medición de una forma significativa. Dos años después de haber realizado este trabajo ninguno de los enfermos incluidos ha sufrido ningún tipo de evento cardiovascular agudo.

INTRODUCCION

Motivados por la magnitud del problema que significa la hipertensión arterial (HPTA) en la comunidad y debido también a la importancia de los estudios de farmacovigilancia en el nivel primario, en donde evidentemente una de las tecnologías más usadas es la del medicamento, diseñamos y realizamos este trabajo de investigación sobre una muestra de pacientes hipertensos.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) son un grupo terapéutico en constante expansión (1-2) sobre todo a partir de los avances en investigación de tipo básico acerca de los sistemas renina-angiotensina locales (3,4). Aunque es verdad que la incorporación al arsenal terapéutico de las nuevas moléculas de este grupo están aportando mejoras cualitativas evidentes, no es menos cierto también, que los IECA digamos más "primitivos", por emplear alguna terminología, siguen teniendo una gran importancia, y desde luego una mejor relación costo/beneficio al menos a corto plazo (5,6).

Con esta filosofía se realizó este trabajo de farmacovigilancia sobre una muestra de pacientes hipertensos primarios tratados con enalapril como primera droga.

PACIENTES Y METODOS

Definidos una serie de criterios de exclusión, se seleccionó una muestra aleatoria y no estratificada de un total de 23 individuos (5 varones y 18 mujeres) hipertensos primarios del total de pacientes que acudían de forma regular a la consulta a demanda del centro de salud. Se les realizó un EKG de 12 derivaciones al comienzo de la observación para descartar hiper-

trofia ventricular izquierda (7-14), aunque sabíamos perfectamente que la sensibilidad del EKG es mucho menor para este extremo que por ejemplo la sensibilidad de la ecocardiografía (11,12). Los criterios electrocardiográficos utilizados fueron los de Cornell-Devereaux (7).

Estos criterios son: para varones el valor de la R en aVL más el valor de la S en V3 tiene que ser mayor de 35 mm. en términos generales, pero si el individuo tiene menos de 40 años, la suma de R en aVL más la S en V3 ha de ser mayor de 22 mm y además la T en V1 ha de ser mayor de 0, 0 mm., y si el individuo tiene más de 40 años, la R en aVL más la S en V3 ha de ser mayor de 22 mm. y la T en V1 ha de ser mayor de 2, 0 mm; para mujeres en términos generales, la R en aVL más la S en V3 ha de ser mayor de 25 mm, pero si tiene menos de 40 años, la suma de R en aVL más la S en V3 ha de ser mayor de 12 mm. y la T en V1 ha de ser mayor de 0, 0 mm también, y si tiene más de 40 años, la suma de R en aVL más S en V3 ha de ser mayor de 12 mm y la T en V1 mayor de 2, 0 mm. Los criterios de Cornell-Devereaux han mostrado en la clínica una sensibilidad del 41% y una especificidad del 98% (7).

Los valores para la definición de hipertensión arterial fueron los superiores a 160 mm. de Hg de sistólica y/o 95 mm. de Hg. de diastólica (15) en dos mediciones realizadas en días diferentes. Aunque en el epígrafe de resultados puedan observarse frecuencias inferiores a estos rangos, antes de comenzar el estudio de farmacovigilancia habían sido objetivadas estas cifras en todos los pacientes. La técnica de recogida de la presión arterial fue la de los ruidos de Korotoff (15).

Los criterios generales de exclusión de pacientes en este

trabajo fueron: antecedentes de insuficiencia renal, gestación o lactancia, tratamiento en el momento del estudio o en el pasado con inmunosupresores, cifra inferior a 4.000 leucocitos por mm cúbico, niveles plasmáticos de potasio inferiores a 3,5 meq./l. o superiores a 5,4 meq./l., proteinuria superior a 1 gr. en 24 h., antecedentes clínicos evidentes de afectación hepática, niveles de ALT, AST, bilirrubina, urea, nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina un 20% por encima de los valores normales emitidos por el laboratorio de referencia, y finalmente aquellos pacientes que a criterio del investigador no proporcionasen una información fiable sobre su calidad de vida o sobre los posibles efectos adversos (5).

Una vez aceptados los 23 pacientes hipertensos para su seguimiento se les realizó un estudio sanguíneo con hemograma completo mediante coulter automático (16), bioquímica completa mediante smac-20 y orina completa mediante tiras reactivas y observación directa del sedimento al microscopio. Esta interfase de la investigación tenía como objetivo el cumplimiento de los criterios de exclusión. Los aclaramientos de creatinina fueron calculados mediante la fórmula de Cockcroft y Gault (17). Todo este análisis fue realizado en el laboratorio de referencia del centro, que está distante unos treinta kilómetros de él, y a donde se enviaban las muestras diariamente mediante un transporte estandarizado con cámara frigorífica.

A mitad de la investigación nuestro laboratorio de referencia cambió las determinaciones manuales de HDL-colesterol por las automatizadas de Apolipoproteína A1 sin previo aviso, argumentado problemas logísticos (técnica semiautomatizada de las HDL versus técnica totalmente automati-

zada de las Apo A1) y basándose en la literatura en donde puede encontrarse una buena correlación matemática entre ambos valores (18-20). Al final de la investigación teníamos por tanto aproximadamente la mitad de valores de HDL-colesterol y la mitad de Apo-A1 en el estudio de este vertiente del metabolismo lipídico. Realizamos una T de Student para datos apareados con los casos posibles comparando variables de la misma naturaleza. Aunque podríamos haber calculado el valor de regresión aplicando la función adecuada del programa y obtener posteriormente datos imaginados en las celdas faltantes, no lo creímos necesario porque habríamos trabajado con valores no reales. Todas las muestras sanguíneas fueron extraídas a las 9 horas de la mañana y en circunstancias basales. Al final de la observación se intentaron repetir estos mismos estudios analíticos en todos los pacientes. Se confeccionó una variable para el total de semanas de seguimiento desde la primera hasta la última toma de tensión arterial. Las frecuencias observadas fueron codificadas en un paquete informático con formato DBASE III (dBASE III PLUS version 1.0 IBM/MSDOS. Ashton-Tate, 1987) para su ulterior examen estadístico.

Se realizaron un total de 10 mediciones de tensión arterial casual en cada individuo (230 mediciones en el total del trabajo). Un total de 72 (31% del total) fueron realizadas en la consulta de enfermería del centro sin el conocimiento del desarrollo de este trabajo de farmacovigilancia. Esto se hizo así para restar sesgo intrínseco a la observación y para evitar también en lo posible el efecto "bata blanca" (21-24). En los dos lugares se utilizó un manguito aneroide de medidas estándar para población adulta que era comparado cada trimestre con un

manguito de mercurio. Las mediciones realizadas por la consulta de enfermería fueron hechas entre las 9 y las 11 horas de la mañana tras un período de posición sentada de 5 minutos por parte del paciente y las realizadas por el investigador principal lo fueron entre las 11 y las 15 horas y tras un período de espera en posición sentada de 3 minutos por parte del paciente. En otra variable se recogió la dosis media diaria en mgrs. de enalapril al que estuvo sometido el sujeto durante la observación y finalmente, se recogió en otra variable de tipo cualitativo si el paciente estaba en monoterapia (tomando sólo enalapril) o en politerapia (alguna droga más de tipo hipotensor, generalmente un diurético) para el control de su problema. A todos los pacientes se le dieron instrucciones higiénico-dietéticas.

ANALISIS ESTADISTICO

La información codificada fue analizada estadísticamente mediante el paquete KWIKSTAT (Version 2.00, copyright A. C. Elliot 1983-1989) realizándose estudios de medidas centrales y de dispersión (media aritmética \bar{X} , desviación estándar SD, error estándar de la media ESM, máximos y mínimos) para cada una de las variables cuantitativas observadas. En los estudios sanguíneos, existieron una serie de circunstancias que no nos permitieron recoger todos los valores de todos los pacientes en el segundo control. Se consideraron a estos últimos como valores perdidos ("missing values") en el tratamiento por el ordenador. Se confeccionaron los límites de los intervalos de confianza al 95% para las medias aritméticas, multiplicando 1,96 por el error estándar y sumando y restando respectivamente esta magnitud al

estimador, que en este caso era la media aritmética (25). Se pudo emplear el 1,96 (Zsubalfa) porque la muestra era superior a 20 elementos (25-27). Otros autores opinan (28) que para muestras con menos de 30 elementos, como es el caso de este trabajo, se debe emplear mejor el valor de la distribución T de Student con n-1 grados de libertad para Zsubalfa. El estadístico de la distribución T para 22 grados libertad en el caso de una p igual a 0,1 es 1,717 y en el caso de una p igual 0,05 es de 2,074. Creemos que 1,96 es un valor aceptablemente intermedio entre ambos estadísticos (y más cercano al que rige una p igual a 0,05) ya que esta investigación está realizada con error alfa del 5% ($p < 0,05$). Se hizo también una estadística descriptiva de las variables cualitativas.

En el análisis inferencial se realizaron comparaciones de medias aritméticas para datos apareados según el método de Student-Fisher (29,30) entre las diferentes tomas de TA y entre los dos estudios analíticos realizados dentro de la investigación para el cumplimiento de los criterios de exclusión. Se asumió como hipótesis nula que las distribuciones de frecuencia de estas variables seguían una configuración normalizada y que no tenían una gran disparidad en sus varianzas (homocedasticidad), que son condiciones estadísticas para poder aplicar la T de Student para datos apareados (28-30). Para efectuar el análisis del comportamiento global de las tensiones arteriales tanto sistólicas como diastólicas (PAS y PAD) se empleó el análisis de la varianza. También se realizaron estudios de correlación monovariante entre las variables cuantitativas. El análisis inferencial de las variables cualitativas se realizó mediante una prueba no paramétrica (U-Mann-Whitney) al ser el tamaño de muestra tan

pequeño que no nos permitía aplicar la Chi-Cuadrado de Pearson ($n < 30$) (28-30). La iconografía de este trabajo fue realizada mediante el programa HARVARD GRAP-HICS (Version 3.0. Copyright 1991 Software Publishing Corporation. Bitstream Inc.).

TAMAÑO DE MUESTRA

El objetivo fundamental de esta investigación era observar el comportamiento de la tensión arterial, tomada en forma de presión arterial casual, durante diez tomas seguidas distribuidas en diferentes espacios de tiempo en el total de pacientes seleccionados y tratados con enalapril en diferentes dosis. Otro objetivo, en cierta forma secundario, era observar si tras ese período de tiempo en el segundo control hematológico, bioquímico y urinario se podían observar cambios objetivos. Por lo tanto, al calcular el tamaño de muestra lo hicimos mediante la fórmula que rige este hecho para la comparación de dos medias (variables cuantitativas) (31,32).

Asumiendo una hipótesis unilateral (observación en cada una de las variables de si las frecuencias bajan o suben por sus extremos más elevados con respecto a la utilización de un sólo fármaco), un error alfa del 5%, una potencia del 80% (error beta del 20%), una magnitud mínima de la diferencia que se desea detectar de 10 mm. de Hg., una variabilidad en la variable de referencia (SD) de 13 mm. de Hg en presiones sistólicas y diastólicas, calculamos un tamaño de muestra de 21 pacientes. Cuando terminamos el estudio teníamos 23 pacientes recogidos en condiciones ideales de información en cuanto a la variable que se había tomado como más importante para la confección del tamaño de la muestra, la tensión

arterial (TA). Tres pacientes (11,5% del total de 26 pacientes que pudimos recoger) salieron de la observación por haber desarrollado tos irritativa que desapareció después de la retirada del fármaco (1-4).

Según el tamaño de la muestra calculado ($n=21$), en los análisis de regresión lineal, siempre que existiera un coeficiente r igual o superior a 0,60, la potencia sería al menos del 90%, sobre un diseño de hipótesis unilateral y con un alfa del 5%, según se han definido anteriormente estas características en el trabajo. Estos valores están calculados con la fórmula para la determinación de los sujetos necesarios en una muestra en la que se estudian dos variables mediante el coeficiente de correlación de Pearson (28, 31, 32).

RESULTADOS

Descriptiva

La edad media de la muestra fue de 53,26 años, con una desviación estándar de 10,85 años, estando el extremo inferior en 26 años y el superior en 73 años en el momento de la observación. Dos años después de finalizar esta investigación ninguno de los pacientes ha fallecido. Los intervalos de confianza al 95% fueron de 57,69 años y de 48,83 años. La muestra estuvo compuesta por un total de 5 varones y 18 mujeres, a los que se les siguió durante un total de 46,35 semanas de media, con un mínimo de 28 semanas y un máximo de 92 semanas. Los intervalos de confianza al 95% fueron de 52,19 semanas y de 40,51 semanas de seguimiento. El peso medio estuvo en 83,17 Kgrs., con una desviación estándar de 9,58 Kgrs. Los intervalos de confianza al 95% fueron de 87,09 Kgrs. y de 79,25 Kgrs. La talla media fue de 164,39 cms. con una desviación

estándar de 9,25 cms., siendo los intervalos de confianza al 95% en esta variable de 168,17 cms. y de 160,60 cms. La evolución de las medias aritméticas de las diferentes presiones arteriales sistólicas y diastólicas durante este estudio observacional están expuestas en la figuras 1 y 2 respectivamente. En ella también pueden observarse los intervalos de confianza al 95% de ambas distribuciones de frecuencia.

Un total de 19 pacientes estuvieron continuamente en monoterapia con enalapril, mientras que 4 tuvieron que suplementar con un diurético (hidroclotiazida o indapamida) para obtener unas cifras tensionales aceptables. La dosis media en mgrs./24 h. de enalapril que tuvo que ser tomada por los pacientes para mantener unas cifras tensionales adecuadas fue de 13,48 mgrs./24 h., con una desviación estándar de 6,11 mgrs./24h. La moda de esta variable fue de 20 mgrs./24 h.

Comparación de medias

Las comparaciones de medias aritméticas mediante la prueba de Student para datos apareados están descritas en la tabla I para el caso de las presiones arteriales sistólicas y en la tabla II para el caso de las presiones arteriales diastólicas.

Análisis de la Varianza

Se realizó este tipo de análisis con todas las medias aritméticas de las presiones arteriales sistólicas (PAS1 hasta PAS10) ($F=1,81$; 229 grados de libertad; $p=0,069$) y con las medias aritméticas de todas las presiones arteriales diastólicas (PAD1 hasta PAD10) ($F=3,38$; 229 grados de libertad; $p=0,001$).

Regresión

Los coeficientes de regresión bivariante obtenidos en la correla-

TABLA I
COMPARACIONES DE MEDIAS ARITMETICAS Y DESVIACIONES ESTANDAR ENTRE LAS DIFERENTES PAS

Variables	Estimador de T.	p.	signif.
PAS1, PAS2	0,75	0,46	
PAS2, PAS3	0,15	0,88	
PAS3, PAS4	0,21	0,83	
PAS4, PAS5	0,31	0,76	
PAS5, PAS6	1,74	0,09	
PAS6, PAS7	0,28	0,78	
PAS7, PAS8	1,51	0,14	
PAS8, PAS9	1,77	0,09	
PAS9, PAS10	0,97	0,34	
PAS1, PAS5	0,93	0,36	
PAS1, PAS6	2,18	0,04	**
PAS1, PAS10	1,16	0,26	
PAS6, PAS10	2,10	0,04	**

T de Student para datos apareados. 22 Grados de Libertad

TABLA II
COMPARACIONES DE MEDIAS ARITMETICAS Y DESVIACIONES ESTANDAR ENTRE LAS DIFERENTES PAD

Variables	Estimador de T.	p.	signif.
PAD1, PAD2	1,50	0,148	
PAD2, PAD3	0,10	0,917	
PAD3, PAD4	2,05	0,053	**
PAD4, PAD5	0,25	0,806	
PAD5, PAD6	0,36	0,719	
PAD6, PAD7	1,71	0,101	
PAD7, PAD8	1,56	0,134	
PAD8, PAD9	0,57	0,575	
PAD9, PAD10	1,19	0,247	
PAD1, PAD5	2,40	0,025	**
PAD1, PAD6	3,04	0,006	***
PAD1, PAD10	4,51	0,000	***
PAD6, PAD10	0,49	0,628	

T de Student para datos apareados. 22 Grados de Libertad

ción de presiones arteriales sistólicas y diastólicas al principio, en la mitad y al final del estudio están mostrados en la tabla III. Las probabilidades están calculadas mediante la prueba T de Student.

Los coeficientes superiores a 0,6 poseen una potencia de al menos el 90% y un error alfa del 5% según hemos referido anteriormente en el epigrafe de pacientes y métodos (tamaño de muestra).

Realizamos también un estudio de regresión entre las medias aritméticas de las presiones arteriales sistólicas y diastólicas al principio, en la mitad y al final de la observación con respecto a las dosis medias tomadas por los pacientes durante todo el estudio. Los resultados tan sólo fueron algo concluyentes en la correlación entre dosis media y la media aritmética de la presión arterial sistólica al final del estudio (PAS10 y dosis media) con un coeficiente $r=0,3763$ y con una $p=0,077$.

Pruebas no paramétricas

Se aplicó un análisis de U-Mann-Whitney para la comparación de dos variables cualitativas dentro del estudio, el sexo y el hecho de estar en mono o politerapia. El estadístico U fue igual a cero con una p aproximada de 0,002 utilizando para ello el estadístico Z que fue igual a -3,082.

Hemograma, bioquímica y orina

Los únicos resultados reseñables en este apartado son los referentes a los obtenidos con la enzima Láctico-deshidrogenasa total (LDH), los cuales mostraron una media de 360,07 UI en la primera medición con una desviación estándar de 81,9 UI y una media de 415,28 UI en la segunda con una desviación estándar de 103,8 UI, sobre un total de 14 observaciones (los valores normales para la técnica empleada oscilaban entre 90 y 320 UI/l). El estadístico t para datos apareados arrojó una frecuencia de 2,40, con 13 grados de libertad y con una probabilidad aproximada de 0,032. En el resto de parámetros hematológicos (16), bioquímicos y urinarios no encontramos resultados significativos.

DISCUSION

La hipótesis vertebral de este trabajo era la observación del

TABLA III
ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO LINEAL DE LAS PRESIONES ARTERIALES A LO LARGO DEL ESTUDIO

Variable Dependiente	Variable Independiente	r	T-Student probabilidad
PAS1	PAD1	0,4561	0,029
PAS5	PAD5	0,5742	0,004
PAS6	PAD6	0,6356	0,001
PAS10	PAD10	0,7414	0,000

comportamiento de la tensión arterial (TA) durante las 10 tomas de ella a lo largo del tiempo en cada paciente en forma de presión arterial casual, como hemos referido anteriormente. Para ello utilizamos la prueba T de Student para datos apareados con las tablas de significación adecuadas. Como hemos presentado en el epígrafe de resultados (Tabla I) las PAS no ofrecieron ningún cambio significativo en el análisis evolutivo de cada una de medias aritméticas y desviaciones estándar, con una tendencia general a la disminución progresiva, aunque como puede observarse también en la Figural en la segunda parte de la observación (PAS7-PAS8, PAS9-PAS10) hubo una

cierta tendencia a la elevación. Fruto de esta inflexión son los datos finales de la Tabla I en los que se hizo un estudio encaminado a discernir significaciones entre PAS1 y PAS5 ($p=0,36$), PAS1 y PAS6 ($p=0,040$), PAS1 y PAS10 ($p=0,259$) y PAS6 y PAS10 ($p=0,048$).

Todo ello significa para nosotros que con los datos de error expuestos en el apartado de material y métodos existentes para el tamaño de muestra utilizado y analizando tan sólo las posibilidades de cambio en la hipótesis de una sola cola, los cambios producidos en las PAS por el fármaco utilizado son graduales y paulatinos, observándose una tendencia general a la disminución.

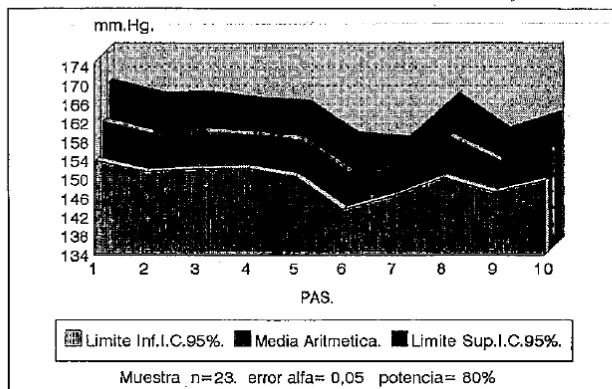


Figura 1. Evolución de las presiones arteriales sistólicas (PAS).

Para confirmar este hecho apreciado de forma apriorística, empleamos un análisis de la varianza para medidas repetidas en las medias aritméticas desde PAS1 hasta PAS10. Este estudio arrojó resultados no significativos ($F=1,81$; $p=0,069$; 229 grados de libertad). La diferencia objetiva entre las medias aritméticas de PAS1 y de PAS10 fue de 5,43 mm. de Hg. (X de PAS1 menos X de PAS10).

En el caso de las presiones arteriales diastólicas (PAD) las cosas fueron algo diferentes. El análisis evolutivo de los cambios en las medias aritméticas mostró unos resultados más significativos, con unos cambios más acentuados y menos graduales (Tabla II). Este hecho pudo observarse casi desde el paso de PAD3 a PAD4 ($p=0,053$), haciéndose mucho más evidentes las diferencias entre PAD1 y PAD5 ($p=0,025$), PAD1 y PAD6 ($p=0,06$), PAD1 y PAD10 ($p<0,001$). Parece ser, por lo tanto, que en la muestra registrada por nosotros, las PAD respondieron de una forma más contundente pero menos gradual al efecto del fármaco. Así lo demostró también el análisis de la varianza para medidas repetidas en las medias aritméticas de PAD1 hasta PAD10, el cual arrojó resultados significativos ($F=3,38$; $p=0,001$; 229 grados de libertad). La diferencia objetiva entre PAD1 y PAD 10 fue de 6,74 mm de Hg. (X de PAD1 menos X de PAD10).

Nuestros resultados en este sentido concuerdan más con los publicados por Shoback y cols. (33) que con otros existentes en la literatura (34-36). Los primeros observaron que el enalapril disminuye significativamente la presión arterial diastólica incluso en sujetos con sobrecarga de sodio (33). Por otro lado, Suárez Morano y cols. han observado hechos algo diferentes al informar un descenso más claro y consistente en la pre-

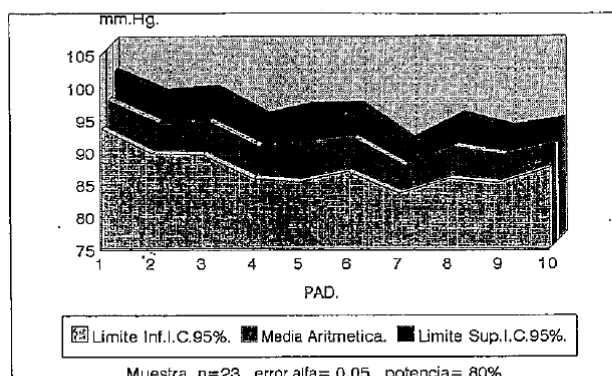


Figura 2. Evolución de las presiones arteriales diastólicas (PAD).

sión arterial sistólica que en la diastólica (34). Otros autores compararon el efecto hipotensor entre el enalapril y los beta-bloqueantes obteniendo un mayor descenso al inicio del ensayo para la presión arterial sistólica con el enalapril. Este hecho parece depender del aumento que ejerce el fármaco sobre la adaptabilidad vascular por la inhibición del sistema renina-angiotensina que se encuentra en la pared arterial (35, 36). Así, Simon y cols. (36) confirmaron que la adaptabilidad arterial o compliance está significativamente reducida en la hipertensión arterial esencial encontrándose así limitada la función amortiguadora de los grandes vasos en los pacientes hipertensos. Este mismo autor publicó unos años después un ensayo clínico en donde llegaba a la conclusión de que el enalapril aumenta la adaptabilidad, tanto después de una terapia de 3 como de 6 meses (37).

Aunque en este trabajo los cálculos de errores alfa y beta están sustentados sobre un diseño del tamaño de muestra unilateral (hipótesis de una sola cola) que es, como todos sabemos, menos conservadora que la hipótesis bilateral, esto no resta valor epidemiológico, a nuestro entender, a las frecuencias tensionales obser-

vadas y a su forma de comportamiento (31, 38).

Para estudiar las relaciones estadísticas de las diferentes mediciones empleamos la regresión lineal univariante entre las presiones sistólicas y diastólicas al principio, a la mitad y al final del estudio (PAS1 y PAD1, coeficiente $r=0,4561$, $p=0,029$; PAS5 y PAD5, coeficiente $r=0,5742$, $p=0,004$; PAS6 y PAD6, coeficiente $r=0,6356$, $p=0,001$; PAS10 y PAD10, coeficiente $r=0,7414$, $p<0,001$). Como puede observarse por estos resultados, el grado de correlación lineal fue progresivo a lo largo del estudio, alcanzando unos niveles bastante aceptables al final del mismo con un coeficiente bastante elevado entre PAS10 y PAD10 (Tabla III).

Analizamos también la correlación entre las mediciones de presión arterial al principio, en la mitad y al final de la observación con respecto a la dosis media de enalapril tomada por cada paciente durante el período observacional. Sin embargo este análisis tan sólo arrojó datos algo reseñables en la correlación entre la dosis media y las frecuencias obtenidas en la PAS10, coeficiente $r=0,3763$, $p=0,077$, pero como se podrá observar la magnitud de r es poco elevada en este caso.

Dos años después de haber realizado este seguimiento, ninguno de los pacientes estudiados ha fallecido, ni tampoco ninguno ha sufrido ningún episodio cardiovascular de tipo agudo (infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) registrado clínicamente ni en el nivel primario ni en el terciario. Tan sólo una paciente de 46 años de edad tuvo un ingreso hospitalario durante este período post-observacional a causa de una crisis hipertensiva no controlada. El diagnóstico fue de cardiopatía isquémico-hipertensiva sin afectación morfológica en el coronariografía, y desde entonces se le cambió la terapia hipotensora de enalapril a un betabloqueante más calcioantagonista.

El efecto secundario que nosotros hemos detectado más fácilmente ha sido el de la tos. El porcentaje de pacientes que lo presentaron fue del 11, 5% (aunque al ser una muestra pequeña los intervalos de confianza para proporciones serían muy amplios). En ellos la presencia de tos fue tan evidente que tuvieron que salir del estudio porque afectaba claramente a su calidad de la vida (39-41). Al ser cambiado el agente hipotensor la tos desapareció. En las diferentes series publicadas los porcentajes oscilan entre el 5 y el 20% (42-50).

Este tipo de tos, generalmente seca, parece deberse al aumento de los niveles de bradikinina secundariamente a la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina, que es responsable también de la inhibición de las quininas. La tos en principio no se acompaña de broncoespasmo, pero parece también que es más frecuente en los pacientes afectados de hiperreactividad bronquial de base. Parece ser también más frecuente en mujeres (42). Es interesante para nosotros reseñar que fuera ya del período observacio-

nal, una paciente desarrolló tos en forma tardía, desapareciendo ésta después de retirarse el fármaco. Nosotros no hemos encontrado signos de insuficiencia renal en ninguno de nuestros pacientes, ni tampoco de fotosensibilidad, ni hemos observado en ningún momento cifras compatibles con trombocitopenia (48).

En cuanto a los controles hematológicos, bioquímicos y urinarios que se realizaron antes de comenzar el trabajo y al final del mismo, tan sólo podemos reseñar que hayamos una diferencia reseñable en la enzima LDH (T de Student para datos apareados; 14 mediciones; $T=2,40$; $G. L.=13$; $P=0,032$). Difiere esto también con lo publicado por Suárez Morano y cols. (34), quienes no encontraron cambios en esta enzima, sobre un diseño epidemiológico distinto. Ellos sí que encontraron valores reseñables en este sentido para el potasio plasmático ($p<0,01$), para los triglicéridos ($p<0,02$) y para la natriuresis ($p<0,001$). Sin embargo no otorgamos mucho valor a nuestro resultado pues está basado sobre un total de 9 casos perdidos en esta variable. Nosotros tampoco hemos encontrado diferencias entre la primera y la segunda prueba analítica en el

espectro lipídico de estos pacientes como así ocurrió también en el trabajo de Youssef y colaboradores (51).

En el estudio de relaciones entre las variables cualitativas que componían el diseño de esta observación, empleamos la prueba de U-Mann-Whitney. Encontramos una relación significativa entre el sexo y la variable que distinguía entre mono y politerapia. Suponemos que esto ocurrió así por la mayoría de mujeres que componían la muestra y porque casi todas estaban tomando una sola droga. No otorgamos un mayor valor a este resultado, ya que pensamos que no aporta mucho a este trabajo y que está sustentado en el empleo de una prueba no paramétrica cuya robustez como todos sabemos es discutible (30, 38).

La eficacia terapéutica en el control de la tensión arterial y su tolerancia es un hecho ya contrastado por la literatura, tanto para el enalapril "per se" como cuando se compara con otros fármacos hipotensores (50).

Por otro lado, aún no está demasiado claro si los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina que no poseen un radical SH (por ejemplo delapril o enalapril) tienen una acción más

bondadosa sobre el sistema cardiovascular que los que poseen ese mismo radical SH (por ejemplo el captopril).

Nakagawa y colaboradores (52) han publicado un trabajo muy interesante en este sentido analizando el GMP cíclico intracelular y la cinética del ión calcio en células endoteliales vasculares, encontrando resultados aparentemente favorables al captopril con respecto al enalapril. Aunque estas diferencias a nivel bioquímico no poseen una clara trascendencia a nivel de la comprensión de la acción clínica de ambos principios.

Nuestro trabajo no ha podido ser muy ambicioso en cuanto al conocimiento de los mecanismos de acción fundamentales del enalapril como droga hipotensora (1-4, 53), tan sólo hemos intentado someter a observación a una muestra de pacientes hipertensos primarios para ver su respuesta hipotensora al enalapril y si esto no ejercía efectos negativos sobre ellos (1-4, 53-56). Parece ser, por lo demás, que el índice pico/valle del enalapril oscila entre 0,4 y 0,8, cifras cercanas al 0,5 propugnado por la Food and Drug Association (FDA) para que un hipotensor sea eficaz durante las 24 horas del día (57).

BIBLIOGRAFIA

1. Laragh, J.H. New angiotensin converting enzyme inhibitors. Their role in the management of hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1990; 3 (11): 257S-265S.
2. McAreavey, D., Robertson, J.I. Angiotensin converting enzyme inhibitors and moderate hypertension. *Drugs.* 1990; 40 (3): 326-345.
3. Martínez Amenós, A. Inhibición de la enzima convertidora de angiotensina: una década de experiencia. *Med. Clin. (Barc.)* 1990; 95: 143-146.
4. Del Río, A. Sistema Renina-

Angiotensina: una visión actual. *Med. Clin. (Barc.)* 1991; 97: 17-20.

5. Laporte, J. R., Carné, X. Metodología Epidemiológica básica en farmacovigilancia. En: J. R. Laporte, G. Tognoni. (eds). Principios de Epidemiología del Medicamento. 2ª ed. Barcelona. Ediciones Científicas y Técnicas. 1993: 111-130.

6. Sacristán, J. A., Soto, J., Reviriego, J., Galende, I. Farmacoeconomía: el cálculo de la eficiencia. *Med. Clin. (Barc.)* 1994; 103: 143-149.

7. Travería Solas, M., Roura Omeda, P., Mengual Martínez, L. Evaluación del paciente hipertenso. En: Fernández, M. L., De la Figuera, M.: Hipertensión Arterial. Problemas Diagnósticos y Terapéuticos. Monografías Clínicas en Atención Primaria. Ediciones Doyma S. A. 1992: 13-24.
8. Casale, P. N., Devereaux, R. B., Kligfield, P. et al. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: Development and prospective validation of improved criteria. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; 6: 572-580.

- 9. Devereaux, R. B.** Is the electrocardiogram still useful for detection of left ventricular hypertrophy? *Circulation*. 1990; 81: 1144-1146.
- 10. De la Figuera, M., Vinyoles, E., Mata, M., Davins, J., Contreras, C., Contijoch, C., Marquet, R.** Alteraciones mayores y menores en el electrocardiograma del paciente hipertenso. *Atención Primaria*. 1992; 10: 655-658.
- 11. Casale, P. N., Devereaux, R. B., Milner, M., et al.** Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann. Intern. Med.* 1986; 105: 173-178.
- 12. Luque, M.** Utilidad del electrocardiograma en la evaluación y el seguimiento de los pacientes hipertensos. *Hipertensión*. 1990; 7: 51-53.
- 13. Sox, H. G., Garber, A. M., Littenberg, B.** The resting electrocardiogram as a screening test. A clinical analysis. *Ann. Intern. Med.* 1989; 111: 489-502.
- 14. Sáenz, C. G., Gómez, C., Gómez, A.** El electrocardiograma en la hipertensión arterial. *Hipertensión*. 1990; 7: 94-99.
- 15. Fernández Pinilla, C., Luque Otero, M., Martell Claros, N., Alcázar de la Osa, J. M., Rodicio Díaz, J. L., Ruilope Urioste, L. M.** Tratamiento de la hipertensión arterial esencial con hipercolesterolemia. Efectos de un bloqueador alfa-adrenérgico y un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina. *Med. Clin. (Barc.)*. 1993; 101: 168-171.
- 16. Cava, F., Gómez del Campo, A., García, E., Moyano, J. C., Fernández, G. C.** Medidas de dispersión de distribuciones eritrocitarias: significado y utilidad en Atención Primaria. *Atención Primaria*. 1992; 9: 500-506.
- 17. Cockcroft, D., Gault, H.** Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16: 31-41.
- 18. Avogaro, P., Cazzolato, G., Bon, G. B., Quinicy, G. B.** Are apolipoproteins better discriminators than lipid for atherosclerosis? *Lancet*. 1979; 2: 901-903.
- 19. Sedlis, S. P., Schechtman, K. B., Ludbrook, P. A., Sobel, B. E., Schonfeld, G.** Plasma apoproteins and the severity of coronary artery disease. *Circulation*. 1986; 73: 978-986.
- 20. Macješko, J. J., Holmes, D. R., Kottke, B. A., Zinsmeister, A. R., Dinh, D. M., Mao, S. J. T.** Apolipoprotein A-I as a marker of angiographically assessed coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 385-389.
- 21. Martín Crespo, P., Luque Otero, M.** Hipertensión de bata blanca: un tema a debate. (Editorial) *Revista Clínica Española*. 1993; 192: 3-5.
- 22. Mora Maciá, J., Ocón Pujadas, J., Díaz Gómez, J. M., Del Río Pérez, G.** Diferencias día-noche de presión arterial en la hipertensión de "bata blanca". *Revista Clínica Española*. 1993; 192: 11-15.
- 23. Pickering, T. G., James, G. D., Boddie, C., Harshfield, G. A., Seymour, B., Laragh, J. H.** How common is white coat hypertension? *JAMA*. 1988; 259: 225-228.
- 24. Mora, J., Ocón, J.** Hipertensión de "bata blanca" (Editorial). *Hipertensión*. 1991; 8: 233-236.
- 25. Cava, F., Fernández, G. C., Cava, C., Doménech, J. M.** Utilización de los intervalos de confianza para presentar los resultados en las revistas biomédicas. *Med. Clin. (Barc.)*. 1993; 100: 597.
- 26. Moreno, V., Vallescar, R., Martín, M.** Recomendaciones para evitar errores en el análisis estadístico de un estudio clínico. *Atención Primaria*. 1990; 7: 670-675.
- 27. Gardner, M. J., Altman, D. G.** Confidence intervals rather than "p" values: estimation rather than hypothesis testing. *British Medical Journal*. 1986; 292: 746-750.
- 28. Argimón Pallás, J. M., Jiménez Vila, J.** Métodos de Investigación aplicados a la Atención Primaria de Salud. Ed. Doyma. S. A. 1991. cap. 15: El papel de la estadística. pp. 151-166.
- 29. Mainland, D.** Medical statistics: thinking versus arithmetic. *J. Chron. Dis.* 1982; 35: 413-417.
- 30. Rothman, K. J.** *Modern Epidemiology*. Boston. Little-Brown & Co. 1986.
- 31. Camé, X., Moreno, V., Porta, M., Velilla, E.** El cálculo del número de pacientes necesarios en la planificación de un estudio clínico. *Med. Clin. (Barc.)*. 1989; 92: 72-77.
- 32. Schlesselman, J. J.** *Case-Control studies: design, conduct, analysis*. New York. Oxford University Press. 1982.
- 33. Shoback, D. M., Williams, G. H., Swartz, S. L., Davies, R. O.** Time course and effect of sodium intake on vascular and hormonal responses to enalapril in normal subjects. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1983; 5: 1010-1018.
- 34. Suárez Morano, J., Oliván Martínez, J., Castillo Ferrando, J. R., Garrido Peralta, M., Serrano Molina, J.** Papel de la prostaciclina y tromboxano en la acción antihipertensiva del enalapril. *An. Med. Intern. (Madrid)*; 1990; 7: 243-247.
- 35. Swales, J. D.** Arterial wall or plasma renin in hypertension? *Clin. Sci.* 1979; 56: 293-296.
- 36. Simon, A. C., Safar, M. E., Levenson, J. A., London, G. M., Levy, B. I., Chau, N. P.** An evaluation of large arteries compliance in man. *Am. J. Physiol.* 1979; 237: 550-554.
- 37. Simon, A. C., Levenson, J., Bouthier, J. D., Safar, M. E.** Effects of chronic administration of enalapril and propranolol on the large arteries in essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1985; 7: 856-861.
- 38. Ramalle Gómara, E., Bermejo Ascorbe, R.** Enseñar publicando. *Med. Clin. (Barc.)*. 1994; 102: 798.
- 39. Testa, M. A., Anderson, R. B., Nackley, J. F., et al.** Calidad de vida y tratamiento antihipertensivo en varones. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 907-913.
- 40. Croog, S. H., Levine, S., Testa, M. A., et al.** The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 1657-1664.
- 41. Viana Alonso, A.** Calidad de vida. *Anales de Medicina Interna. (Madrid)*. 1994; 11: 359-361.
- 42. Kaplan, N. M.** Hipertensión Clínica. Editorial Médica Hispanoamericana. Buenos Aires. Argentina. 1991; Cap. 7: 366-367.
- 43. Aguar, M. C., Gea, J., Arán, X., Broquetas, J. M.** Crisis tusígenas, hiperreactividad bronquial y enalapril. *Revista Clínica Española*. 1992; 190: 478-479.

44. **Webb, D., Benjamin, N., Collier, J.** Enalapril induced cough. *Lancet*. 1986; 2: 1094.
45. **Gibson, G.** Enalapril-induced cough. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149: 2701-2703.
46. **McEwan, J. R., Choudry, N., Street, R.** Change in cough reflex after treatment with enalapril and ramipril. *Br. Med. J.* 1989; 299: 13-16.
47. **Rodríguez Cuartero, A.** Tos incoercible por enalapril. *An. Med. Intern. (Madrid)*. 1991; 8: 628.
48. **Morales-Olivas, F. J., Ferrer, J. M., Palop, V., Rubio, E.** Reacciones adversas por fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina notificadas por medio de tarjeta amarilla. *Medicina Clínica (Barcelona)*. 1994; 103: 321-325.
49. **Israïli, Z. H., Hall, W. D.** Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Ann.*

Intern. Med. 1992; 117: 234-242.

50. **Gueret, P., Artigou, J. Y., Benichou, M., Berland, J., Fresinaud, P., Grollier, G., Nguyen, C. D.** Comparative efficacy and safety of enalapril and sustained-release nifedipine in patients with mild to moderate hypertension. The Enalapril versus Nifedipine French Study Group. *Drugs*. 1990;39 (Suppl. 2): 67-72.
51. **Youssef, S., Osman, L., Sabbour, M. S.** Serum lipoprotein profile under different antihypertensive therapy. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 1992;12 (3): 109-116.
52. **Nakagawa, M., Kobayashi, K., Sawada, S., Toyoda, T., Shirai, K., Katoh, K., Yamamoto, K., Tsuji, H., Sasaki, S., Takeda, K.** Comparative studies of angiotensin converting enzyme inhibitors with and without the SH-radical. *Am. J. Hypertens.* 1991; 4 (1. Pt 2): 54S-55S.

53. **Todd, P. A., Goa, K. L.** Enalapril. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in hypertension. *Drugs*. 1992; 43 (3): 346-381.

54. **Donnelly, R., Meredith, P. A., Elliot, H. L., Reid, J. L.** Kinetic dynamic relations and individual responses to enalapril. *Hypertension*. 1990; 15: 301-309.

55. **Investigadores del Grupo SOLVD.** Efecto del enalapril sobre la supervivencia en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda reducida o insuficiencia cardíaca congestiva. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 293-302.

56. **Neaton, J. D., Grimm, R. H., Prineas, R. J., et al.** Estudio sobre el tratamiento de la hipertensión moderada (TOMHS): resultados finales. *JAMA*. 1993; 270: 713-724.

57. **Zannad, F.** Trandopril. How does it differ from other angiotensin converting enzyme inhibitors. *Drugs*. 1993; 46 (suppl. 2): 172-182.

Correspondencia

Manuel Ortega Calvo
Avda. San Juan de la Salle
Parque de Fomento, n.º 1, 2.º-B
41008 Sevilla

Pensamiento

DESCONFIEMOS SIEMPRE DE LOS QUE NOS CREEN CAPACES DE MAYORES TRIUNFOS DE LOS QUE HEMOS PODIDO LOGRAR. ES UN MODO PÉRFIDO DE CONSIDERARNOS FRACASADOS.

(Jacinto Benavente)

Proverbio

ES PREFERIBLE SER DUEÑO DE UN DURO, QUE ESCLAVO DE DOS.

Refrán

MÁS TEMO A LA ENVIDIA DEL AMIGO, QUE AL ODIQ DEL ENEMIGO

Seudónimo (Robus)