

RevMedPostUNAH
Vol. 2 Número 1 Enero-
Mayo 1997

COMPARACIÓN ENTRE EL ENALAPRIL SUBLINGUAL VRS ENALAPRILATO PARENTERAL EN EL MANEJO DE LAS CRISIS HIPERTENSIVAS

Ingrid Urbina* Fausto Muñoz-Lara"

RESUMEN Se estudiaron 40 pacientes con crisis hipertensivas que asistieron a emergencia de Medicina Interna del Hospital Escuela. 20 recibieron enalapril tableta de 10mg, cuyo contenido fue pulverizado y administrado vía sublingual. Los otros 20 recibieron enalaprilato 2.5mg vía parenteral. Los resultados obtenidos demostraron que ambos fármacos son efectivos en la reducción de la presión arterial tanto sistólica como diastólica. La vía sublingual resultó mejor que la parenteral en el control de la presión arterial sistólica: descenso de 50mm Hg (25%) contra 30mm Hg (16.6%) y presión arterial media: descenso de 140 a 106 (24%) contra 140 a 113 (20%), con un inicio de acción a los 10 minutos sobre la presión sistólica y a los 5 minutos sobre la presión diastólica. Con ambos fármacos 70% de los pacientes tendrán una mejoría tanto objetiva como subjetiva tras la primera dosis y un 30% requerirá una segunda administración. No se reportaron efectos secundarios. Palabras Clave: Enalapril, Enalaprilato, Crisis Hipertensivas. Í.E.C.A.

ABSTRACT 40 patients were studied with

* Residente de III año, *Postgrado* de Medicina Interna, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

"* Departamento de Medicina Interna, Hospital Escuela, Tegucigalpa, Honduras.

hypertensive crisis that assisted at the emergency of interna! Medicine of the Hospital Escuela. 20 received 1 tab of Enalapril of 10 mg, was pulverized and administered vía sublingual. The other 20 received Enalaprilat 2.5 mg vía parenterally. The results obtained show that both drugs are effective in the reduction of arterial pressure, systolic and diastolic. Vía sublingual was better than the parenteral in control of systolic blood pressure fall of 50mm Hg (25%) against 30 mm Hg (16.6%) and mean arterial pressure fall 140 to 106 (24%) against 140 to 113 (20%), with a start action at 10 minutes above the systolic pressure and 5 minutes above diastolic pressure. With both drugs 70% of the patients will have an improvement both objective as subjective after the first doses and 30% will required a second administration. Secondary effect were not reported.

Key Words: Enalapril, Enalaprilat, Hypertensive Crisis, A.C.E.I.

INTRODUCCIÓN

El nialcato de enalapril es un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (Í.E.C.A.) con efecto comprobado en todos los grados de hipertensión arterial esen-

cial así como renovascular, disminuyendo la resistencia vascular periférica con mínimos cambios en la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco, presión pulmonar en sujetos normales o hipertensos. ⁱ Ha sido usado con éxito en el manejo de la insuficiencia cardíaca por su comprobado poder como vasodilatador tanto arterial como venoso, con mínimos efectos secundarios.

El enalapril es una prodroga que permanece inactiva hasta convertirse en el hígado en su compuesto activo. Este metabolito incrementa la tasa de absorción y prolonga la acción de estos agentes. La forma activa alcanza el nivel máximo en el suero entre la primera y la cuarta hora después de su administración, dependiendo si el agente es suministrado como prodroga o como droga activa, ⁱ

El enalaprilato es el metabolito activo *del* enalapril y alcanza su pico máximo a las 4 horas de su administración. El enalapril inicia su acción a los 60 minutos de su ingestión y su efecto dura de 48 a 72 horas. ³

La caída de la presión arterial varía entre un 15-25% afectando la presión

diastólica más que la sistólica. Tradicionalmente las crisis hipertensivas han sido clasificadas en: a) Verdaderas emergencias en presencia de un daño agudo u órgano blanco y que requieren la reducción inmediata de la presión arterial (no necesariamente a niveles normales) usando drogas parenterales, y b) urgencias hipertensivas en ausencia de un órgano blanco que pueden ser usualmente tratadas con drogas administradas por vía oral para disminuir la presión arterial en el transcurso de 24 horas.⁴

Esta distinción ha generado confusión por la demostración que algunas drogas administradas por vía sublingual o por vía oral reducen la presión arterial severamente elevada en un período de 30 minutos a 4 horas. ⁵

En vista del antecedente del uso sublingual del enalapril en las emergencias hipertensivas en el Hospital Escuela en 1988 ⁶, con excelentes resultados (85% de reducción de la presión arterial en la primera hora y 15% una segunda dosis, sin reportarse fallas terapéuticas ni efectos secundarios) y ante la necesidad imperiosa en las salas de emergencia de nuestro país de drogas eficaces, de uso fácil e

idealmente sin efectos secundarios para el adecuado manejo de las crisis hipertensivas, iniciamos un estudio abierto prospectivo comparativo de enalapril sublingual vrs enalaprilato parenteral, con el fin de conocer cual de los dos agentes de la misma clase farmacológica podría ejercer un mejor efecto terapéutico en disminuir la presión arterial y su eficacia para controlar la presión arterial con el tiempo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio 40 pacientes con diagnóstico de hipertensión que estaban recibiendo tratamiento con diferentes drogas hipotensoras así como pacientes con hipertensión arterial de reciente diagnóstico, que se presentaron a la emergencia de medicina interna del Hospital Escuela, por presentar síntomas tales como cefalea intensa, náuseas, vómitos, visión borrosa, tinnitus, encefalopatía, dolor torácico o manifestaciones en algún órgano blanco y que además, al determinar sus cifras tensionales presentaban una presión diastólica mayor o igual a H0mm de mercurio en todos los casos.

Los pacientes permanecieron en decúbito dorsal, se les indicó practicar ejercicios de relajación y si

a los 15 minutos continuaban sintomáticos y la tensión arterial se mantenía elevada, eran incluidos en el estudio.

Los pacientes eran asignados de una manera alternante para recibir enalapril o enalaprilato parenteral. 20 pacientes recibieron enalapril una tableta de 10 mg cuyo contenido fue administrado por vía sublingual previa pulverización de la tableta y mantenida en la boca durante 10 minutos antes de ser deglutida; los otros 20 pacientes recibieron enalaprilato una ampolla endovena de 2.5 mg previa canalización de una vena periférica con solución dextrosada al 5% para mantener una vía permeable en caso de ocurrir hipotensión súbita.

Se realizaron tomas de presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria cada 5 minutos hasta completar una hora de la administración del fármaco. Si al finalizar este tiempo el paciente persistía hipertenso y sintomático se administraba otra dosis del medicamento con monitoreo de los mismos parámetros. Se consideraba falla terapéutica si al término de este período el paciente persistía sintomático.

Con el *fin* de investigar lesiones causadas por hipertensión arterial en órganos blanco, se efectuaron los siguientes estudios complementarios: radiografía de tórax, electrocardiograma y fimdoscopia.

La presión arterial media (P.A.M.) fue calculada con la siguiente formula:

$$PAM = \frac{2(P.D.) + P.S.}{3}$$

donde P.S es presión sistólica y P.D es presión diastólica.

RESULTADOS

Se estudiaron 40 pacientes, con edades entre los 28 y 82 años, media de 51, de los cuales el 67,5% eran *del* sexo femenino y 32.5% del sexo masculino.

De los pacientes del grupo de enalapril sublingual, 15 (75%) eran *del* sexo femenino y cinco (25%) del sexo masculino. En el grupo de enalaprilato parenteral 12 (60%) pertenecían al sexo femenino y ocho (40%) al sexo masculino.

La edad media para el grupo sublingual fue de 55 años y para el grupo parenteral de 46 años. La ocupación más frecuente fue de oficios domésticos (52.5%); un 65% de los pacientes provenían del área urbana de los cuales 62.5% eran del

área Metropolitana del Distrito Central. La enfermedad hipertensiva tenía una evolución de un mes a 40 años con una media de 3 años.

Los síntomas más frecuentes de presentación fueron: cefalea (97%), mareos (85%), y palpitaciones (47.5%).

La causa más frecuente de descompensación fue el abandono del tratamiento (37.5%), un 30% no estaba recibiendo tratamiento y en un 22.5% no se pudo demostrar la causa de descompensación.

De los 40 pacientes estudiados, 23 (57.5%) tenían retinopatía hipertensiva grado I, diez pacientes (25%) retinopatía grado II, y cinco pacientes (12.5%) no tenían alteraciones fundoscópicas. Sólo un paciente presentaba retinopatía grado IV (2.5%) asociado a Insuficiencia Renal Crónica.

A nivel electrocardiográfico 17 pacientes (42.5%) presentaban un E.K.G. normal, 14 (35%) tenían hipertrofia ventricular izuquierda, tres (7.5%) presentaban algún tipo de bloqueo de rama, tres (7.5%) cursaban con taquicardia sinusal, uno (2.5%) con isquemia aguda, uno (2.5%) presentaba arritmia tipo

íbrilación auricular y uno (2.5%) con extrasistoles tipo C.V.P.. La radiografía de tórax fue normal en 22 pacientes (55%) y mostraba algún grado de cardiomegalia en 18 pacientes (45%), de los cuales cinco (12.5%) tenían alguna manifestación radiológica de insuficiencia cardíaca congestiva (I.C.C.). Se consideró hipertensión arterial esencial en un 95% de los pacientes y un 5% era secundaria a Í.R.C. todos en fase II.

Respuesta al Enalaprilato Parenteral

Con el enalaprilato la presión sistólica (P.S) inicia su descenso a los 15 minutos (min), cayendo 20 mm de Hg, manteniéndose en este rango hasta los 35 minutos en que se observa un descenso de otros 10 mm de Hg. valor que se mantiene hasta los 60 minutos obteniendo un descenso total de 30 mm de Hg (16.6%). (Cuadro 1)

La presión diastólica (P.D) disminuye 10 mm de Hg a los 5 min. del inicio del tratamiento, llegando a los 40 mm Hg a los 15 minutos, observándose *oscilaciones de 10 mm Hg a los 20 minutos para volverse a estabilizar' a los 55 minutos, obteniéndose un descenso total de 30*

mm Hg (25%).

La presión arterial media (P.A.M.) disminuye un 20% (de 140 a 113).

CUADRO 1
CAIDA DE LA PRESION ARTERIAL EN mm Hg CON ENALAPRIL PARENTERAL*

| PRESION ARTERIAL | TIEMPO EN MINUTOS | | | | | | | | | | | | |
|------------------|-------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | |
| SISTOLICA | | | | | | | | | | | | | |
| 1ª DOSIS | | | 20 | | | 10 | | | | | | 30 | |
| SISTOLICA | | | | | | | | | | | | | |
| 2ª DOSIS | | | | 10 | 20 | | | | | | | 30 | |
| DIASTOLI- 10 | | | | | | | | | | | | | |
| CA 1ª DOSIS | 30 | | | | 20 | | | | | | | 30 | |
| DIATOLICA | | | | | | | | | | | | | |
| 2ª DOSIS | | | | 10 | | | | | 20 | | 20 | | |

* 1ª DOSIS 20 PACIENTES

2ª DOSIS 6 PACIENTES

Seis pacientes (30%) requirieron una segunda dosis por persistir hipertensos y sintomáticos al completar la primera etapa de tratamiento. En los seis pacientes la P.S. inició su descenso a los 25 minutos con 10 mm de Hg, a los 30 minutos con 20 mm Hg, valor con el que finalizó la segunda hora. (Cuadro i)

La P.D. mostró un descenso de 10 mm Hg a los 25 minutos y 20 mm Hg a los 50 minutos. En estos pacientes la P.A.M. mostró un descenso total de 18% (de 150 a 123).

Respuesta al Enalapril Sublingual:

Con el enalapril sublingual la P.S. disminuye 20 mm Hg a los 10 minutos, 40 mm Hg a los 30 minutos y 50 mm de Hg (25%) a los 60 minutos y 30 mm Hg (25%) a los 35 minutos, valor en el que se mantiene hasta los 60 minutos. (Cuadro 2)

La P.D. desciende 10 mm Hg a los 5 minutos, 20 mm Hg a los 15 minutos y 30 mm Hg (25%) a los 35 minutos valor en el que se mantiene hasta los 60 minutos.

La P.A.M. disminuye un 24% con el enalapril sublingual (de 140 a 106) en la primera hora de tratamiento.

Seis pacientes (30%) requirieron una segunda dosis de tratamiento observando un descenso en la P.S. a los 10 minutos de 10 mm Hg, a los 25 minutos con 20 mm Hg y a los 30 minutos en 30 mm Hg, valor en el que se mantuvo hasta completar los 60 minutos.

La P.D. disminuye 10 mm Hg a los 10 min., 20 mm Hg a los 45 min y 30 mm Hg a los 60 min. (Cuadro 2)

La P.A.M. disminuye un 24% en total desde 153 hasta 116 en la segunda hora de tratamiento.

DISCUSIÓN

Aunque la mayoría de las emergencias hipertensivas son tratadas inicialmente con agentes parenterales adecuados, la administración oral de agentes seleccionados también puede estar relacionada con la rápida reducción de la presión arterial 7

Hasta la fecha las únicas drogas ora-

CUADRO 2
CAIDA DE LA PRESION ARTERIAL EN mm Hg CON ENALAPRIL SUBLINGUAL*

| PRESION ARTERIAL | TIEMPO EN MINUTOS | | | | | | | | | | | |
|------------------|-------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 |
| SISTOLICA | | | | | | | | | | | | |
| 1ª DOSIS | 20 | | | | | 40 | | | | | | 50 |
| SISTOLICA | | | | | | | | | | | | |
| 2ª DOSIS | 10 | | | 20 | 30 | | | | | | | 30 |
| DIASTOLICA | | | | | | | | | | | | |
| 1ª DOSIS | 10 | 20 | | | | | 30 | | | | | 30 |
| DIASTOLICA | | | | | | | | | | | | |
| 2ª DOSIS | 10 | | | | | | | 20 | | | | 30 |

* 1ª DOSIS 20 PACIENTES

2ª DOSIS 6 PACIENTES

les que han sido utilizadas en el manejo de las crisis hipertensivas son: nifedipina, captopril, prazosin, clonidina y labetalol. 5,7

La mayoría de estos fármacos tienen marcados efectos adversos que limitan su utilización. El efecto

hipotensor de la nifedipina, ampliamente utilizada en nuestras salas de emergencia, ha sido relacionado con infarto agudo al miocardio y A.C.V. 5

El captopril así como otros I.E.C.A. se ha relacionado con pocos efectos adversos como ser: tos (el más frecuente 5-20%), rash, disgeusia, hiperkalemia y edema angioneurótico. 8

Varios estudios han comprobado el efecto hipotensor del captopril en crisis hipertensivas utilizando la presentación de comprimidos dispersibles (de disolución rápida), administrados por vía sublingual así como la fórmula galénica común de comprimidos. 9,10

En este estudio pudimos comprobar el efecto hipotensor de ambos fármacos, reduciendo la presión arterial sistémica en un 70% de los pacientes con una sola dosis y requiriendo una segunda administración en un 30%.

Se observó que el enalaprilato parenteral a dosis de 2.5 mg inicia su efecto hipotensor a los 15 minutos de su aplicación tal y como lo reporta la literatura. 7

Se considera una buena alternativa en el manejo de las crisis hipertensi-

vas, sin reportar ningún efecto secundario con su uso. por lo que se considera una terapia segura.

El enalapril administrado por vía sublingual en dosis de 10 mg produjo una reducción de las cifras tensionales tanto sistólica como diastólica, con un mayor efecto sobre la tensión sistólica, contradiciendo lo indicado en la literatura que refiere un mayor efecto en la presión diastólica. 3

Se considera una terapia simple, segura (sin efectos adversos reportados) y barata ya que basta con pulverizar la tableta.

En forma comparativa el enalapril sublingual inicia su acción sobre la presión sistólica a los 10 minutos de su administración, y a los 15 minutos en la vía parenteral, con una caída acumulada de la P.S. de 50 mm Hg (25%) cuando se aplica vía sublingual contra 30 mm Hg (16.6%) cuando se aplica vía parenteral.

La presión diastólica tiene un descenso acumulado de 30 mm Hg (25%) en ambas vías de administración, iniciando su caída en forma más temprana en la vía sublingual (5 minutos), que en la

parenteral (10 minutos). La presión arterial media desciende en un 20% cuando se administra parenteralmente y un 24% cuando se administra por vía sublingual, logrando en ambos casos la meta en el tratamiento de las crisis hipertensivas indicada en la literatura.⁵

CONCLUSIONES

1. Esperamos respuesta a los 10 minutos en la P.A.S. al aplicarlo vía sublingual y a los 15 minutos con el parenteral.
2. Se obtiene una caída acumulada de 50 mm Hg en la P.A.S. cuando se aplique por vía sublingual contra 30 mm Hg en la vía parenteral.
3. Se tendrá un descenso acumulado de 30 mm Hg en la P.A.D. en ambas vías de administración.
4. La P.A.M. cayó un 20% cuando se administra por vía parenteral y un 25% cuando se administra por vía sublingual.
5. En ambas vías de aplicación del enalapril se obtuvieron resultados satisfactorios en un 70% de los casos con la primera dosis.
6. Con ambas formas de aplicación se requerirá aplicar una segunda dosis en un 30% de los casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. González, R.A., y cois.: "Effects of enalaprilat on hemodynamics and ventricular activation duration in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: clinical evidence of improved contractility with angiotensin converting inhibitors in human hypertension". *Am J Hypertens.* 1993; 6(7 Pt 1): 570-5-8.
2. Williams, Gordon H.: "Converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension". *N Engl J Med.* 1988; vol 319 (23): 151-1525.
3. Todd, P.A., and Helé, R.C.: "Enalapril: a review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure". *Diagn.* 1986; vol 3-1: 198-248"
4. Calhoun, D.A. and Oparil, S.: "Treatment of Hypertensive crises". *N Engl J Med.* 1990. vol 323(17): 1177-1183.
5. Ginzburg, R.W.: "Management of hypertensive crisis". *JAMA.* 1991; VOL 266(6): 829-835.
6. Bográn, M.A. y Muñoz, F.: "Hipertensión arterial, Nuevos Horizontes'. *Enalapril sublingual en crisis hipertensivas". Memoria VI Semana Científica, UNAH, 1988:78:*
7. The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNCV)- *Arch Mem Med.* 1993; vol 153: 154-183.
8. The Medical letter. "Diagnosis for Hypertension". *The Medical letter.* 1993; vol 35 (899): 55-60.
9. Del Castillo A.C., y cois.: "Dose response effect of sublingual captopril in hypertensive crisis". *J Clin Pharmacol.* 1988; 28: 667-670.
10. Dessi-Fulgheri P. y cois. "Comparison of sublingual and oral Captopril in Hypertension". *CSN Exp Hypertens.* 1987; (A). 92(2-3): 593-7.