

Enalapril: evaluación del efecto terapéutico

E. MARIGLIANO*, J. BUCETA, R. M. MIATELLO, B. GILBERT, J. MILEI^Δ

Cardiopsis, Cátedra de Fisiopatología de la Universidad Nacional de Cuyo, y Laboratorio Especializado, Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 4/95 Aceptado: 9/95

Dirección para separatas: José Milei, Cardiopsis, Tucumán 2163, 4° "B", (1050) Buenos Aires, Argentina

^ΔMiembro Titular SAC

Antecedentes

Diferentes laboratorios medicinales comercializan preparados antihipertensivos que contienen enalapril, potente inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, utilizando materia prima fabricada en distintos orígenes.

Objetivo

Comparar el efecto de una de las formulaciones farmacéuticas (ENA) con la del productor original (ORI) sobre la concentración de la enzima convertidora de angiotensina y la actividad de renina plasmática en un grupo de voluntarios sanos y comprobar la acción de ENA en un grupo de hipertensos leves a moderados, para así validar la eficacia de esta formulación farmacéutica de enalapril de origen distinto al del productor original.

Material y método

A los voluntarios normotensos (n = 5) se les administró un comprimido de 10 mg de ENA cada 24 horas durante 3 días. A las 0 (previo a la administración del fármaco), 5 y 53 horas de tratamiento, se tomaron muestras de sangre venosa, en las que se determinó la concentración plasmática de enzima convertidora de angiotensina y la actividad de la renina plasmática. A los 45 días se repitió este procedimiento, dándose ORI, en la misma dosificación. A todos los pacientes hipertensos esenciales (n = 13) se les tomaron muestras de sangre venosa para determinar la concentración plasmática de la enzima convertidora de angiotensina y la actividad de renina plasmática, antes de la administración de ENA y en dos ocasiones más: a la primera y cuarta horas posteriores a la administración oral. Se evaluaron además sus valores tensionales con esfigmomanómetro y presurometría ambulatoria. Luego se les administró ENA en dosis diarias entre 5 y 20 mg (10 mg en 6 pacientes) durante 90 días, al cabo de los cuales se repitieron los mismos estudios iniciales.

Resultados

La actividad de la enzima convertidora de angiotensina en los voluntarios disminuyó significativamente a las 5 y 53 horas de iniciado el tratamiento, tanto con ENA (p < 0,01) como con ORI (p < 0,05). Los pacientes hipertensos presentaron una disminución significativa en los niveles de enzima convertidora de angiotensina frente a una dosis oral de ENA (p < 0,01), acompañada de un aumento significativo en los niveles de actividad de renina plasmática medida en los mismos tiempos (p < 0,01 para la primera hora y p < 0,05 para la hora 4). Los valores tensionales determinados por esfigmomanómetro en los pacientes tratados con ENA durante 90 días demostraron una caída tanto en los niveles de presión sistólica como diastólica de una media de 156,15/101,2 a 134,62/86,85 mmHg (p < 0,05). La presurometría ambulatoria de 24 horas practicada en estos mismos pacientes demostró un descenso significativo de los valores tensionales diurnos (150,8/93 a 132,8/84 mmHg; p < 0,01) y nocturnos (140/84,4 a 121,8/77,2 mmHg; p < 0,05), sin afectar el ritmo circadiano. El porcentaje de registros anormales (> 140/90 mmHg) disminuyó significativamente después del tratamiento con ENA, de 40,7% a 17,5% en

lo referente a la tensión arterial sistólica y de 37% a 12,1% en el caso de la tensión arterial diastólica ($p < 0,05$).

Conclusión

Las características estudiadas en el producto fabricado con enalapril de origen distinto al del productor original son semejantes a las halladas en estudios previos y en este mismo para el enalapril original. Debido a esto se considera que la utilización de aquél en la práctica clínica es tan eficaz como el producto original. REV ARGENT CARDIOL 1996; 64 (5): 497-503.

Palabras clave Enalapril - Presión arterial

A mediados de la década del 70 se obtuvo un nuevo inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), sin grupos sulfhidrilos en su estructura química y activo por vía oral. La fórmula del compuesto, denominado enalapril, es N-[(5)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]-L-alanyl-L-prolina. (1) El enalapril, administrado por vía oral como maleato, es absorbido fácilmente e hidrolizado a ácido enalaprilico o enalaprilato, que es la forma con actividad biológica. La administración con las comidas no afecta su biodisponibilidad. Su eliminación es predominantemente renal. La concentración sérica de enalaprilato presenta un pico a las 4 horas de su administración oral y su vida media es de aproximadamente 35 horas, alcanzándose una actividad estable al cuarto día de tratamiento. (2).

La experiencia en tratamiento en humanos ha demostrado que el enalapril es seguro y bien tolerado. Es un potente inhibidor de la enzima convertidora, con capacidad para controlar la presión arterial en hipertensos esenciales y renovasculares. Los niveles plasmáticos de angiotensina II y aldosterona se reducen significativamente, aumentando la actividad de renina plasmática. (3)

El monitoreo ambulatorio demuestra la acción diurna, nocturna y en el momento del despertar de la droga, cuando la acción de las catecolaminas puede ser nociva para el paciente hipertenso. (4) El enalapril ha demostrado ser eficaz para controlar la presión arterial a lo largo de las 24 horas, respetando las variaciones del ritmo circadiano. (4-6)

En nuestro país, diferentes laboratorios de productos medicinales comercializan preparados que contienen enalapril de distintos orígenes, habiéndose sugerido la existencia de diferencias de eficacia entre los mismos. En una comunicación preliminar, describimos que una de las formulaciones farmacéuticas (ENA) no presenta diferencias en sus efectos con el enalapril del productor original (ORI). (5)

El objetivo de este trabajo es comparar el efecto del ENA con el del ORI sobre la concentración de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y la actividad de la renina plasmática (ARP) en un grupo de voluntarios sanos y comprobar la acción del ENA

en un grupo de hipertensos leves a moderados, para validar así la eficacia de esta formulación farmacéutica de enalapril de origen distinto al del productor original. Los ensayos clínico-farmacológicos que evalúen directa o indirectamente la eficacia de diferentes formulaciones provenientes de distintos laboratorios son pocos.

MATERIAL Y METODO

Pacientes

Los voluntarios y los pacientes incluidos en el estudio fueron seleccionados de la población de consultorios. Cada uno de ellos dio su consentimiento por escrito para participar en los protocolos correspondientes. Los procedimientos desarrollados están de acuerdo con los principios básicos de la Declaración de Helsinki para investigación biomédica en seres humanos.

Se seleccionaron 5 varones sanos voluntarios, con edades comprendidas entre 21 y 48 años (mediana 29), considerados normotensos según las reglas de la OMS (3 tomas aisladas de presión arterial sistólica y diastólica con esfigmomanómetro). Estos pacientes participaron en el protocolo N° 1.

Por otra parte, se incluyeron 13 pacientes (10 varones y 3 mujeres), con edades entre 41 y 68 años (mediana 62), los que fueron considerados hipertensos esenciales luego de su evaluación clínica y de realizarles ecocardiografía y presurometría ambulatoria de 24 horas. Estos pacientes participaron en el protocolo n° 2.

Durante el estudio todos los pacientes cumplieron con una dieta normoproteica, normocalórica y normosódica.

Diseño experimental

Fueron diseñados dos protocolos diferentes.

Protocolo 1: A los voluntarios normotensos ($n = 5$) se les administró un comprimido de 10 mg de ENA cada 24 horas durante 3 días. A las 0 (antes de la administración del fármaco), 5 y 53 horas (5 del tercer día) de tratamiento se tomaron muestras de sangre venosa en las que se determinó la concentración

plasmática de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y la actividad de renina plasmática (ARP). Los voluntarios permanecieron en reposo desde 30 minutos antes de la primera extracción y continuaron en reposo hasta la segunda. Asimismo, permanecieron en reposo 30 minutos antes de la última extracción.

Cuarenta y cinco días después se repitió este procedimiento, administrándose el fármaco ORI, en la misma dosificación.

Protocolo 2: Se incluyeron los pacientes hipertensos esenciales ($n = 13$). Se tomaron muestras de sangre venosa para determinar la concentración plasmática de ECA y ARP en todos los pacientes, antes de la administración de ENA y en dos ocasiones más: a la primera y cuarta horas posteriores a la administración oral. Se evaluaron además sus valores tensionales con esfigmomanómetro y presurometría ambulatoria. Luego se les administró ENA en dosis diarias entre 5 y 20 mg (10 mg en 6 pacientes) durante 90 días, al cabo de los cuales se repitieron los mismos estudios iniciales.

Determinación de parámetros bioquímicos y hemodinámicos

Concentración de enzima convertidora de angiotensina: se utilizó el método fluorométrico; la concentración se expresa en nMol/ml/min.

Actividad de renina plasmática: se midió por radioinmunoensayo; la actividad se expresa en ng/ml/h.

Valores tensionales: presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) por esfigmomanómetro, con el paciente sentado. Cada valor representa el promedio de 3 mediciones, tomadas cada 5 minutos.

Presurometría ambulatoria: se tomaron los pro-

medios de presión arterial sistólica y diastólica diurna y nocturna. Se consideraron también los porcentajes de registros anormales de PAS y PAD. El monitoreo ambulatorio de la presión arterial (APA) se realizó con un equipo Medilog ABP Oxford. Este sistema automático de monitoreo indirecto se basa en la detección por medio de un transductor colocado sobre la arteria braquial de las fases 1 (K1) y 5 (K5) de Korotkow (método auscultatorio), información que es almacenada en una unidad de monitoreo portátil que funciona con pilas alcalinas y el paciente lleva en la cintura. Se programó que los registros automáticos se realizaran durante el día cada 10 minutos y cada 30 minutos durante la noche, teniendo el paciente la posibilidad de pulsar registros fuera de programa cuando lo deseara. El insuflado del manguito brazaletes fue programado para llegar a una presión que superara en 30 mmHg los valores de PAS máxima esperados y el desinsuflado del mismo se efectuó a una velocidad de 3 mm/seg. Una vez finalizado el monitoreo, los resultados fueron transcritos por una unidad impresora marca Okidata Microline 292, que brinda información de todos los valores registrados de PAS, PAD y presión arterial media (PAM), frecuencia cardíaca y gráficos de distribución horaria de las mismas e histogramas de distribución porcentual de PAS, PAD y PAM. Se consideraron también los porcentajes de registros anormales (PA mayor de 140/90 mmHg).

Drogas y reactivos: ENA corresponde a enalapril, partida 041, producido por Laboratorios Bagó, Buenos Aires, y ORI a enalapril, partida A737B, Laboratorios Merck, Sharp & Dohme.

Estadística: los resultados fueron contrastados utilizando el análisis de la varianza y la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni. Las medi-

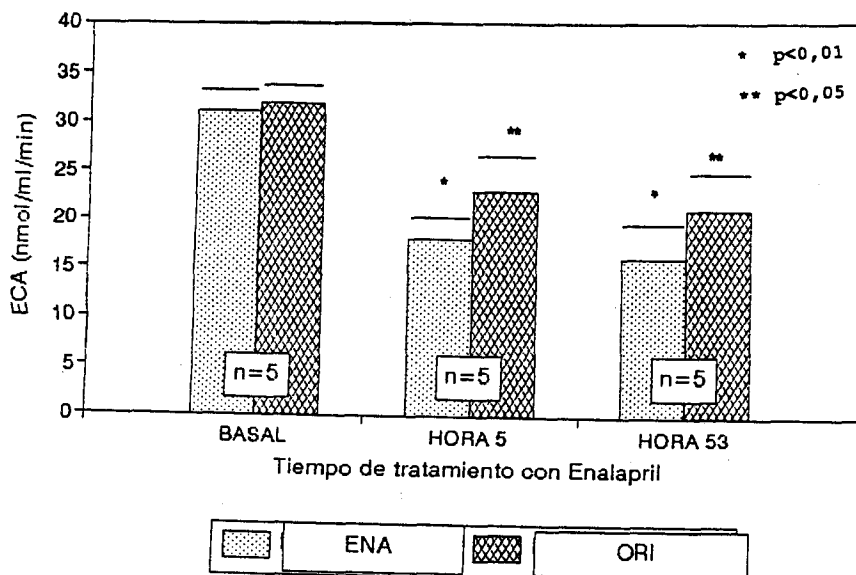


Fig. 1. Registro de la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) a las 5 y 53 horas de iniciado el tratamiento con ENA y con ORI, en pacientes voluntarios.

Tabla 1
Valores de enzima convertidora de angiotensina (ECA) y actividad de renina plasmática (ARP) en voluntarios sanos tratados con una dosis oral de enalapril (ORI y ENA)

	Basal		Hora 5		Hora 53	
	ECA	ARP	ECA	ARP	ECA	ARP
ENA	31 ± 5	1,85 ± 2	18 ± 5 #	10,4 ± 8*	16 ± 8 #	14 ± 11*
ORI	32 ± 4	0,84 ± 0,8	23 ± 8 @	4 ± 5*	21 ± 9 @	7 ± 4*

p < 0,01. @ p < 0,05. * NS (con relación al basal). ECA: expresado en nMol/ml/min. ARP: expresado en ng/ml/h.

ciones efectuadas antes y después del tratamiento en el protocolo 2 se compararon por la prueba "t" para muestras apareadas. Las diferencias se consideraron significativas a un nivel de p < 0,05. Los datos se expresan como media aritmética ± error estándar de la media.

RESULTADOS

Los voluntarios incluidos en el protocolo 1 presentaron una disminución significativa en la actividad de la enzima convertidora de angiotensina a las 5 y 53 horas de iniciado el tratamiento, tanto con ENA (p < 0,01) como con ORI (p < 0,05) (Figura 1 y Tabla 1).

Las determinaciones de ARP en los voluntarios incluidos en el protocolo 1, que recibieron tanto ENA como ORI, demostraron un aumento que no resultó significativo (Tabla 1).

En el protocolo 2 los pacientes presentaron una disminución significativa en los niveles de ECA frente a una dosis oral de ENA (p < 0,01), acompañada de un aumento significativo en los niveles de activi-

dad de renina plasmática medida en los mismos tiempos, p < 0,01 para la primera hora y p < 0,05 para la hora 4 (Figura 2 y Tabla 2).

Los valores tensionales determinados por esfigmomanómetro en los pacientes tratados con ENA durante 90 días mostraron una caída tanto en los niveles de PAS como de PAD de 156,15/101,2 a 134,62/86,85 mmHg (p < 0,05).

El MAPA de 24 horas practicado en estos mismos pacientes demostró un descenso significativo de los valores tensionales diurnos (150,8/93,3 a 132,8/84,3; p < 0,01) y nocturnos (140/84,4 a 121,8/77,2 mmHg; p < 0,05), sin afectar el ritmo circadiano (Figura 3). El porcentaje de registros anormales disminuyó significativamente después del tratamiento con ENA, de 40,7% a 17,5% (TAS) y de 37% a 12,1% (TAD) (p < 0,05).

DISCUSION

El enalapril es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina potente, con efecto prolongado y activo administrado por vía oral, que ha de-

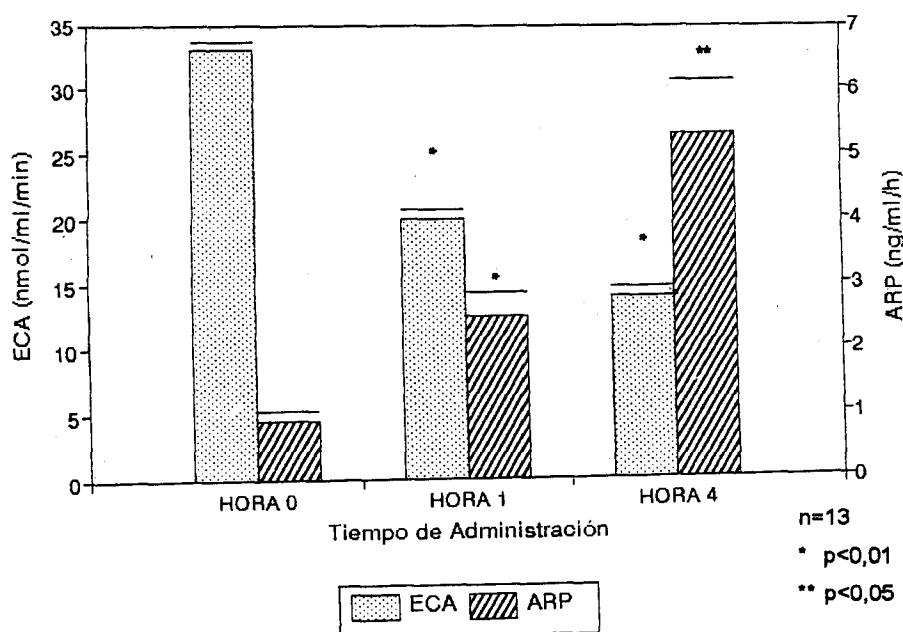


Fig. 2. Niveles de enzima convertidora de angiotensina y actividad de renina plasmática de los pacientes tratados con una dosis oral de ENA.

Tabla 2
Valores de enzima convertidora de angiotensina (ECA) y actividad de renina plasmática (ARP) en pacientes tratados con enalapril (ORI y ENA)

Basal		Hora 1		Hora 4	
ECA	ARP	ECA	ARP	ECA	ARP
33 ± 3	0,9 ± 0,5	20 ± 3 #	2,5 ± 1,3 #	14 ± 3 #	5,3 ± 3 @

p < 0,01. @ p < 0,05. ECA: expresado en nMol/ml/min. ARP: expresado en ng/ml/h.

mostrado disminuir la presión arterial en hipertensos esenciales y renovasculares.

Comparando los resultados obtenidos en este estudio, en que se evaluó la eficacia de una formulación de enalapril (ENA) de origen distinto al del productor original, con estudios previos que muestran el efecto de enalapril original (ORI), puede apreciarse que ambas formulaciones presentan acciones cuali y cuantitativamente similares.

En los voluntarios normotensos la administración de ENA produjo un descenso significativo en la concentración de ECA (p < 0,01), mientras que este fenómeno se manifestó aunque con menor significación cuando se los trató con ORI (p < 0,05). Se observó simultáneamente un aumento, no significativo, en la actividad de renina plasmática. Estas observaciones coinciden con los datos publicados por Brunner y colaboradores. (8)

La administración de ENA a pacientes hipertensos leves a moderados produjo un patrón de disminución en la concentración de ECA, acompañado de un incremento en ARP. Este estudio en la fase aguda del efecto de ENA presenta resultados similares a los obtenidos por Johnston y colaboradores. (9)

La administración de ENA en períodos prolongados (90 días) modificó los valores tensionales en los pacientes hipertensos tratados. Las mediciones efectuadas con esfigmomanómetro demostraron en todos los pacientes el efecto hipotensor del fármaco, de manera similar a lo hallado para el producto original por Beevers y colaboradores. (10)

Las mediciones llevadas a cabo mediante el MAPA demostraron un efecto satisfactorio en la disminución de la PAS y PAD, tanto diurna como nocturna, de acuerdo con lo comunicado en estudios previos. (11) Este mismo método demostró que la ENA disminuyó en forma significativa el porcentaje de registros anormales, lo que apoya la observación del efecto de la droga sobre el control de la PA en estos pacientes.

Sánchez y colaboradores (12) mostraron en una prueba en agudo en pacientes tratados con 20 mg de enalapril la disminución de la PA y de la angiotensina II, el aumento de la ARP, así como una disminución transitoria de la aldosterona en las primeras 24 horas, lo que coincide con nuestros resultados. Al cabo de 6 meses con igual tratamiento concluyeron que la droga mantiene el efecto inhi-

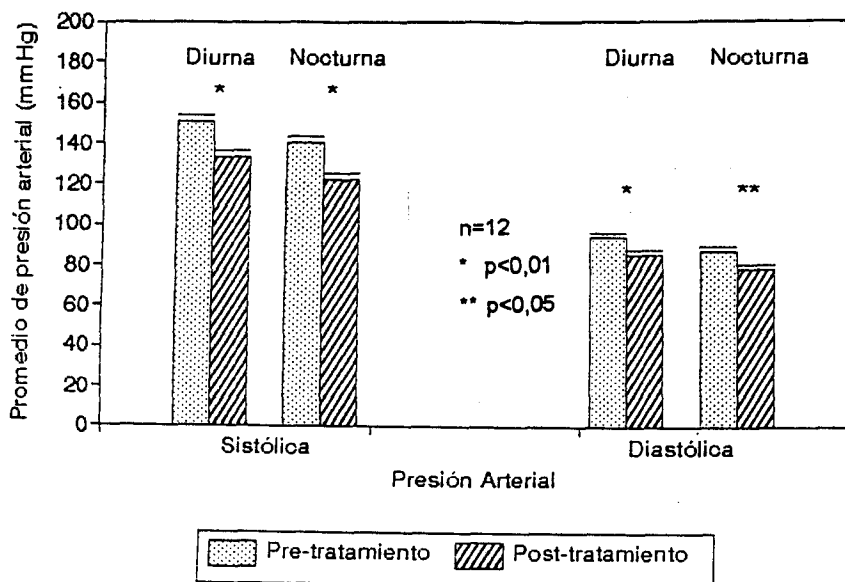


Fig. 3. Presurometría ambulatoria de 24 horas en los pacientes tratados con ENA durante 90 días.

bitorio sobre la enzima convertidora.

En conclusión, las características estudiadas en el producto fabricado con enalapril de origen distinto al del productor original resultan ser semejantes a las halladas en estudios previos y en este mismo, para el enalapril original. Esto cobra importancia frente a la creciente indicación del compuesto en la insuficiencia cardíaca (13) y en la prevención de la dilatación ventricular izquierda que sigue al infarto agudo de miocardio. (14)

SUMMARY

ENALAPRIL: EVALUATION OF THERAPEUTIC EFFECT

Background

Many pharmaceutical companies trade multiple products which contain enalapril of different origin. Enalapril is a potent inhibitor of the angiotensin converting enzyme, used in antihypertensive therapy.

Objectives

To compare in a group of healthy volunteers, the effects on the angiotensin converting enzyme concentration and the activity of the plasmatic renin of one enalapril formulation with that of the original producer (ORI). To evaluate the ENA action in a group of hypertensive patients in order to validate the efficiency of this formulation, different from that of the original producer.

Methods

The healthy volunteers (n = 5) were orally treated with 10 mg of ENA every 24 hours for 3 days. A venous blood sample was taken at hours 0, 5 and 53 in order to study the angiotensin converting enzyme and the activity of the plasmatic renin concentrations. The same was performed 45 days later but with ORI. Venous blood samples were taken from the hypertensive patients (n = 13) to determine the angiotensin converting enzyme and the activity of the plasmatic renin concentrations at hours 0 (previous ENA administration), 1 and 4. Arterial blood pressure was determined by 24 hours ambulatory blood pressure and by the sphygmomanometer method. ENA was administered at a dose of 5-20 mg every 24 hours (10 mg in 6 patients) during 90 days, and all the initial studies were repeated.

Results

A significantly reduced angiotensin converting enzyme activity at 5 and 53 hours of treatment in the ENA (p < 0.01) as in the ORI (p < 0.05) was observed in the volunteers. The hypertensive pa-

tients treated with ENA showed a significant reduction in the angiotensin converting enzyme levels (p < 0.01) with a significant increase of the activity of the plasmatic renin levels (p < 0.01 at the first hour and p < 0.05 at the fourth hour). Arterial blood pressure determined by the sphygmomanometer method showed a decrease in both, systolic and diastolic pressure: 156.15/101.2 to 134.62/86.85 mmHg (p < 0.05). Ambulatory blood pressure in these patients showed a significant decrease of diurnal (150.8/93 to 132.8/84.3; p < 0.01) and nocturnal values (140/84.4 to 121.8/77.2 mmHg; p < 0.05), without affecting the circadian rhythm. The percentage of abnormal values (> 140/90 mmHg) diminished after treatment with ENA, from 40.7% to 17.5% in the systolic pressure and from 37% to 12.1% in the diastolic pressure (p < 0.05).

Conclusion

The properties studied in the formulation made with enalapril of different origin than that of the original producer, were similar to those of the original enalapril found in this and previous studies. Consequently, it is considered that the clinical use of ENA maintains the pharmacological properties of the original product.

Key words Enalapril - Blood pressure

BIBLIOGRAFIA

1. Patchett AA, Harris T, Tristram EW, Wyvratt MJ y col. A new class of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Nature* 1980; 288: 280-283.
2. Gómez HJ, Cirillo VJ, Jones KH. The clinical pharmacology of enalapril. *J Hypertension* 1983; 1 (Suppl 1): 65-70.
3. Brunner HR, Nussberger J, Waeber B. The present molecules of converting enzyme inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7 (Suppl 1): S2-S11.
4. Carabello O, Buceta J, Milei J. Monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) en hipertensos esenciales sodio sensibles. *Rev Fed Arg Cardiol* 1993; 22: 83-88.
5. Gugliotta H, Gilbert B, Migliorini M, Buceta J, Milei J. Evaluación directa de la biodisponibilidad de enalapril en una formulación en comprimidos. *Jornadas Nacionales de Cardiología, FAC*, 1991.
6. Salvettidel A, Arzilli F. Chronic dose-response curve of enalapril in essential hypertensives. An italian multicenter study. *Am J Hypert* 1989; 2: 252-254.
7. Gosse P, Roudaut R, Herrero G, Dallochio M. Beta blockers vs angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects of the left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (Suppl 5): S145-S150.
8. Brunner DB, Desponds G, Biollaz J, Keller I, Ferber F, Gavras H y col. Effect of a new angiotensin converting enzyme inhibitor MK-421 and its lysine analogue on the components of the renin-angiotensin system in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 11: 461-467.
9. Johnston CI, Jackson B, McGrath B, Matthews G, Arnold L. Relationship of antihypertensive effect of enalapril to serum MK-422 levels and angiotensin converting enzyme inhibition. *J Hypertension* 1983; 1 (Suppl 1): 71-75.
10. Beevers DG y col. Enalapril in essential hypertension: a com-

- parative study with propranolol. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 51-56.
11. Caravello O, Ale JJ, Buceta J, Gilbert B, Milei J. Correlación entre la hipertrofia ventricular izquierda y la hipertensión arterial nocturna evaluada con monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) de 24 horas. *Rev Fed Arg Cardiol* 1991; 20: 323-328.
 12. Sánchez RA, Ramírez AJ, Muscara M, Gilbert BH, Marcó E, Moledo LI. Inhibitory effect of enalapril on serum aldosterone in essential hypertension. *Medicina (Bs As)* 1987; 47: 256-260.
 13. Bortman G, Ferreyra D, Grancelli H, Pensa C, Pomez Iparaguire H, Scapin O y col. Respuesta hemodinámica del enalapril endovenoso en la insuficiencia cardíaca aguda: análisis preliminar. *Rev Argent Cardiol* 1993; 149.
 14. Bazzino O, Navarro Estrada J, Sosa Liprandi A, Presti C, Masoli D, Ahuad A y col. El tratamiento precoz con bajas dosis de enalapril previene la dilatación del ventrículo izquierdo después del infarto agudo de miocardio. *Rev Argent Cardiol* 1992; 529.