



Lisinopril y Amlodipino en Hipertensión Esencial y su relación con Retinopatía Hipertensiva

Hugo A Fajardo Rodriguez, Profesor Asociado, Unidad de Medicina Interna Integral, Departamento Medicina Interna, Juan Manuel Florez Carmona, Profesor Asistente, Unidad de Oftalmología, Departamento de Cirugía, Mario Garces, Profesor Asociado, Departamento de Salud Pública, Jaime Becerra, Profesor Asociado, Departamento de Salud Pública Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

INTRODUCCIÓN

En Colombia, la hipertensión arterial ocupa el tercer lugar entre las enfermedades de notificación obligatoria, existe una morbilidad promedio de 454.7x 100.000 habitantes (Bogotá 660) y una mortalidad de 178 x 100.000 habitantes (1985-1992), siendo la más alta en el grupo de mayores de 60 años, donde la prevalencia es del 50%. El 27% de las muertes corresponden a complicaciones cardiocerebrovasculares, es causa del 43% de la mortalidad por enfermedad crónica y el 12.7% de los AVISA. Así, es un problema de salud pública con características epidémicas.(1,2)

Entre los órganos blanco de la hipertensión están el corazón, riñón, cerebro y retina. La asociación con retinopatía es variable ya que, una tercera parte de los pacientes tienen un fondo de ojo normal. El aumento en la presión arterial ocasiona constricción generalizada de arteriolas y compromiso de los capilares retinianos, con extravasación de plasma y células, hemorragia, exudados y cierre de capilares, afecta también el nervio óptico; las lesiones se correlacionan con el nivel o grado de hipertensión.(3). Los efectos o alteraciones sobre la circulación retiniana son un reflejo de lo que sucede en la sistémica, su observación y clasificación pueden servir de guía para

el manejo y control de la hipertensión arterial.(4,5)

El estrechamiento arteriolar generalizado y los cruces arteriovenosos son los hallazgos más frecuentes en pacientes con elevación de la presión sanguínea, su prevalencia es mayor que en personas normotensas o hipertensas controladas, y corresponden al 19 y 3% respectivamente.(6,7).

Esta investigación califica las anomalías vasculares arteriolas retinianas en pacientes hipertensos, valora la efectividad del tratamiento antihipertensivo con lisinopril y amlodipino, observa los efectos sobre progresión o regresión de la retinopatía y establece la concordancia del diagnóstico de las anomalías vasculares retinianas. El tiempo de seguimiento fue de dos años y su estudio e investigación es de poca ocurrencia en nuestro medio.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó el estudio aleatorio controlado en el área de consulta externa, programa riesgos cardiovasculares, del Hospital San Juan de Dios, durante 1996/98. El diagnóstico de hipertensión se hizo según recomendaciones del comité de hipertensión y la OMS, con los siguientes criterios de inclusión: Hipertensos confirmados con diagnóstico reciente (último año), sin tratamiento o tomado en for-

ma irregular, sin hipertensión secundaria, personas que pudieran asistir a los controles y que dieran su consentimiento por escrito.(8,9)

Se excluyeron pacientes con diabetes mellitus, trombosis de arteria o vena central de la retina, glaucoma, colagenosis, enfermedades granulomatosas, sida, uso de drogas que ocasionen alteraciones retinianas (fenotiazinas, cloroquina), enfermedad retiniana degenerativa o retinitis pigmentosa, alergia a fluoresceína y negativa a participar y/o asistir a controles.

A los pacientes seleccionados se les practicó examen general completo, valoración oftalmológica y se les tomaron muestras sanguíneas para glicemia, bun, creatinina, perfil lipídico, ácido úrico, parcial de orina, electrolitos y hemograma; electrocardiograma, radiografía de tórax y ecocardiografía para determinar índice de masa ventricular. Se tomaron registros fotográficos del fondo de ojo (cámara Zeiss) cuadrantes superiores sobre arteriolas de segundo y tercer orden, se clasificaron las alteraciones retinianas así: estrechamiento arteriolar: pérdida de relación vena / arteria 3:2 (presencia o ausencia) y cruces arteriovenosos: estrechamiento de la vénula en el cruce por parte de la arteria (presencia o ausencia). Los pacientes se asignaron aleatoriamente a cada plan de tratamiento, lisinopril 5-20 mgr

o amlodipino 5-20 mgr día, según tolerancia y respuesta, el seguimiento se realizó mensual hasta el ajuste de dosis y control de presión arterial (<140/90). Se hizo control fotográfico entre tres a seis meses durante dos años y las lecturas de los estudios se realizaron de manera independiente por oftalmólogos consignando los hallazgos en forma dicotómica y desconociendo el tipo de tratamiento seguido por los pacientes.

El tamaño de muestra se calculó teniendo en cuenta una probabilidad de desenlace adverso en el grupo de estudio del 10%, y del 20% en el grupo testigo, error tipo I del 5% y error tipo II del 50%, para un total de 17 pacientes en cada grupo. Los puntos de desenlace lo constituían, el control de la presión arterial y sus efectos sobre las arteriolas retinianas.

El análisis estadístico de las variables categóricas se realizó mediante las pruebas chi cuadrado de Pearson y el chi cuadrado de Mantel y Haenszel para múltiples tablas de 2x2 y prueba exacta de Fisher; las variables continuas se evaluaron con la t de Student para muestras independientes, previa aplicación de la igualdad de varianzas de Leven e igualdad de medias; y, la concordancia diagnóstica de retinopatía hipertensiva mediante la prueba kappa (k) de Cohen.(10,11,12).

RESULTADOS

Tabla 1. Población de estudio.

Características Basales		
Variable	Lisinopril	Amlodipino
Edad	53.1 +/-9.3	48.7 +/-10.6
Población	19	15
IMC	28.9 +/-8.5	28.4 +/-3.4
Peso	67.6 +/-10.1	70.7 +/-10.4
Imviinicial	143.7	147.6
Diastolica	103.4	105.5
Sistolica	161.6	157.9
Media	122.8	120.9
Colesterol	201.1	209.5
Trigliceridos	154.9	200.4
Creatinina	0.86	0.83

Al estudio fueron incluidos 34 pacientes, de los cuales 20 (58.8%) fueron del genero femenino y 14 masculino (41.2%), según tipo de tratamiento se asignaron 19 (55.9%) para lisinopril y 15 (44.1%) para amlodipino, no se observaron diferencias significativas en relación al genero y tipo de tratamiento ($\chi^2=0.1534, p=0.05$). El promedio de edad del grupo de lisinopril fue de 53.1 +/-9.3 años y 48.7 +/-10.6 en el grupo de amlodipino, no se encontraron diferencias significativas entre la variable edad y el tipo de tratamiento para la prueba de igualdad de varianzas ($F=0.82, p=0.37$). El índice de masa corporal promedio fue de 28.9 +/-8.5 en el grupo de lisinopril y de 28.4 +/-3.4 en amlodipino, no se encontró relación estadística entre el índice y el grupo farmacológico ($F=2.56, p=0.11$) Tabla 1. No hubo variaciones entre el peso inicial y final en ambos grupos. El índice de masa ventricular izquierdo inicial en lisinopril fue de 143.7 +/-42.5 y final 128.9 +/-40.5 y en amlodipino fue de 147.6 +/-54.7 inicial y 138.1 +/- 42.7 final. Respecto a los valores químicos sanguíneos presentaron al parangón estadístico resultados no claros en el cotejo de la variable y los tratamientos, excepto en la correspondiente al nitrógeno ureico. Tabla 2.

Las diferencias de la presión arterial inicial, final y media entre los dos tratamientos, no mostraron vínculo estadístico significativo, aunque sí se observó entre las

Tabla 2 Valores química sanguínea.

Variable	Lisinopril			Amlodipino			Igualdad de varianzas		muestras independientes P 2 Colas
	No.	X	DE	No.	X	DE	F	p	
Acido urico	17	5	0.95	10	5	1.6	4.46	0.04	0.99
Colesterol	19	201.1	51.2	15	209.5	45.1	0.11	0.73	0.99
Triglicéridos	19	154.9	93.1	15	200.4	151.9	4.48	0.04	0.31
Creatinina	19	0.86	0.22	15	0.83	0.31	0.67	0.41	0.71
Glicemia	19	96.1	19.8	15	92.3	14.4	1.34	0.25	0.51
N. ureico	17	14.8	4.5	13	10.6	2.2	4.36	0.04	0.002

X= Promedio F= Fisher t= t Student P= Valor P

cifras de presión diastólica y sistólica, inicial y final, para las mismas terapéuticas. ($t=4.03, p=0.05$ y $t=6.9, p=0.05$) Tabla 3 La relación entre tratamiento antihipertensivo y el control de la progresión de la retinopatía hipertensiva, diagnosticada clínicamente por estrechamiento arteriolar y cruces arteriovenosos, no mostró asociación estadística significativa, durante el seguimiento y los distintos controles fotográficos. $Z=0.974, p>0.05$ y $Z=0.774, p>0.05$ respectivamente. Tabla 4 y 5).

Respecto a la concordancia interobservador del diagnóstico clínico de estrechamiento arteriolar y cruces arteriovenosos retinianos, al examen inicial la prueba kappa mostró una concordancia leve y en el segundo examen fue sustancial para estrechamiento arteriolar y favorable en cruces arteriovenosos. Tabla 6. En relación a los tratamientos antihipertensivos y la retinopatía: estrechamiento arteriolar y cruces arteriovenosos, el análisis estadístico insinúa que no existe asociación entre el tratamiento y el diagnóstico clínico. $\chi^2=2.4726, (\chi^2)=0.273, p>0.05$ y $\chi^2=2.3447, (\chi^2)=1.3553, 3GL, p>0.05$.

Durante el tiempo de observación y seguimiento no se presentaron efectos adversos a los medicamentos.

DISCUSIÓN

La presencia de retinopatía hipertensiva es mayor con la edad, más frecuente en

hombres y se relaciona con el nivel de presión sanguínea, su prevalencia es variable (11%), el valor predictivo positivo es del 47.3% para cualquier anomalía, el 48.8 % para estrechamiento y el 52.6% en cruces arteriovenosos (6). Existen varias fases, la vasoconstrictiva, donde predomina el estrechamiento; la fase esclerótica, representa daño en arteriolas, adquiere aspecto de "hilo de cobre o hilo de plata" por engrosamiento de la pared debido a hialinización e infiltración lipídica, aparecen entonces los cruces arteriovenosos; luego la fase exudativa, con exudados algodonosos o duros, trasudados, hemorragias y edema del nervio óptico; por último, complicaciones como oclusión de la arteria o vena central de la retina y macroaneurismas; neovascularización, hemorragias prerretinianas y vitreas. Las clasificaciones más conocidas son la de Keit, Wagener-Barker y la modificada de Schie, para efectos del estudio se utilizó el estrechamiento arteriolar y cruces arteriovenosos.(13,14,15).

La adaptación de la microvasculatura se debe a cambios en las capas subintimal y media, alterando la contractilidad, elasticidad y resistencia al flujo, existe engrosamiento de la pared, hipertrofia e hiperplasia, alteración de la permeabilidad y necrosis fibrinoide. Actúan sustancias humorales y vasoactivas con efecto multiplicador que conlleva al proceso de remodelación. En algunas series se ha visto que estos cambios pueden ser revertidos con el tratamiento antihipertensivo pero estos son muy escasos. (5). Se han documentado cambios morfológicos a nivel estructural y ultraestructural en retinas de ratas hipertensas y en seres humanos.(16). En otro estudio, ratas con hipertensión tratadas en forma crónica con captopril, se les realizó fundoscopia y microscopía de luz y electrónica, se encontró una relación arteria/vena de 1:2, membranas basales engrosadas, discos membranosos, edema celular con vacuolización mitocondrial y aumento del retículo endoplásmico, cambios que se revirtie-

Tabla 3 peso, Imvi y presión arterial.

Variable	Lisinopril			Amlodipino			Igualdad de varianzas	t muestras independientes
	No.	X	DE	No.	X	DE		
Peso Inicial	19	67.6	10.1	15	70.7	10.4	0.77	0.39
Peso final	19	65.5	9.4	15	69.5	9.8	0.59	0.24
Imvi inicial	14	143.7	42.5	13	147.6	54.7	0.29	0.84
Imvi final	13	128.9	40.5	11	138.1	42.7	0.65	0.6
Sistolica inicial	19	161.6	13.4	15	157.9	18.4	0.39	0.52
Sistolica final	19	142.1	12.4	15	137.1	14	0.24	0.28
Diastolica inicial	19	103.4	6.5	15	102.5	7.6	0.98	0.71
Diastolica final	19	84.2	7.1	15	88.3	5.4	0.13	0.06
Media inicial	19	122.8	7.3	15	120.9	8	0.97	0.5
Media final	19	103.5	7.6	15	104.5	6.9	0.92	0.68

Tabla 4. Controles estrechamiento arteriolar .

Controles	lisin	Amlo	% LS	X2	x
Inicial presente +	9	7	0.56	0.472	0.687
Ausente -	8	10	0.44	0	0
Total	17	17			
Mitad +	8	8	0.5	0	0
-	9	9	0.5		
Total	17	17			
Final +	15	15	0.5	1	1
-	2	2	0.5	X2=0.47	
Total	17	17	Z=0.576	P>0.05	

% LS= LISINOPRIL %. X2=CHI CUA1DRADO. X=PROMEDIO

ron con el uso del fármaco.(17). Desde el punto de vista funcional se ha reportado en ratas alteración visual en el rango del azul que progresa con la edad.(18). En un estudio reciente, Schultzek evaluó la progresión de microangiopatía retiniana en hipertensos, se examinaron 254 pacientes, se les evaluó la hemodinámica retiniana por medio de angiografía y determinaron la viscosidad sanguínea; el tiempo de tránsito brazo-retina fue prolongado en el grupo de hipertensos como también la viscosidad, sugiriendo un estado circulatorio anormal.(19). Otro estudio realizado por Stanton, evaluó 74 pacientes hipertensos no tratados y 26 normotensos, se les monitorizó la presión sanguínea y se les realizaron fotografías del fondo de ojo con conteo de vasos (arteriolas- venulares) y se encontró una relación inversa entre el nivel de presión sanguínea y el número de vasos arteriolas con aumento de vasos venosos.(20). También se ha des-

Tabla 5 Controles cruces arteriovenosos.

Controles	lisin	Amlo	% LS	x2	x
Inicial +	3	3	0.5	0	0
-	14	14	0.5		
Total	17	17			
Mitad +	3	2	0.6	0.017	0.131
-	14	15	0.483		
Total	17	17		0.234	
Final +	4	1	0.8	1.21	1.1
-	13	16	0.443	2.1103	X2=2.34
Total	17	17		Z=0.40	P>0.05

crito disminución de la actividad eléctrica retiniana en fases tempranas de la enfermedad.(21).

En nuestro estudio se evaluaron los pacientes hipertensos con fotografías, tanto el estrechamiento arteriolar como los cruces arteriovenosos durante dos años, en tratamiento con lisinopril vs amlodipino, se controló adecuadamente la presión arterial, en lo cual los medicamentos muestran su efectividad, pero no hubo cambios significativos en la retinopatía. Otros estudios han mos-

Tabla 6 Concordancia interobservador.

Examen	Estrechamiento	Cruces A-V
Inicial	0.1	0.2
Final	0.6	0.3

trado disminución no significativa del estrechamiento y los cruces con enalapril. La reproducibilidad y concordancia entre observadores fueron razonablemente buenas, similares a los encontrados en la literatura. Estos resultados podrían ser aplicables a pacientes

habituales ambulatorios con características similares. Clínicamente, estaría por demostrarse si la valoración y seguimiento fundoscópico de la retinopatía tenga utilidad en estadios de hipertensión avanzados o lesiones retinianas severas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Ministerio de Salud.** La Salud en Colombia 10 años de información. Santafé de Bogotá. 1994.
2. **Nicholls S. Eric, Peruga Armando, Restrepo Helena.** Cardiovascular disease mortality in the America. World Health Statistics Quality. OMS 1993;46:134-50.
3. **Murphy P. Robert, and. Chew Y. Emily.** Hypertension. Retina 2ªEdition. Mosby co.1994;2:1413-19.
4. **Gibbons H. Gary, Dzau J. Victor.** The Emerging concept of vasculars Remodeling. NEJM:1994;330:1431-38.
5. **Schif Förin L. Ernesto.** Reactivity of Small blood vessels in hypertension: relation with structural changes. Hypertension. 1992;19(S-II):1-9.
6. **Daniels R. Stephen, Matthew J.Lipman, Miles J. Burke and Jenniffer M. H. Loggie.** Prevalencia de anormalidades vasculares retinianas en niños y adolescentes con hipertensión esencial. American journal of ophthalmology. 1991;111:205-208.
7. **Ronald Klein, Baarbara Klein. Scott Muss, Qin wang.** Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing, and arteriovenous nicking in a population. Arch Ophthalmology.1994;112:92-98.
8. The sixth report of the joint national Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. National Institute of health. Arch Intern Med.1997;157:2413-2446.
9. 1999. World health organization. International society of hypertension guidelines for the management of hypertension.Guidelines Subcommittee WHO. Journal of Hypertension.1999;17:151-183.
10. **Everitt BS.** The analysis of Contingency tables. Editorial Chapmanm Hall. 1992.
11. **Riegelman R and Hirsh R.** Como Estudiar un estudio y probar una prueba. Lectura crítica de la literatura médica.Publicaciones científicas No. 531. OPS/OMS.1992.
12. **Davson Saunders B and Trapp R.** Bioestadística médica. Editorial Manual Moderno. México.1993.
13. **Ryan J. Stephen, MD,** Editor. Retina y Vitreo. Segunda Edición 1994.
14. Basic and clinical science course. American Academy of ophthalmology. Retina y vitreo. Sección 12.1992-1993.
15. **Ballantyne J: Arthur and Michaelson C. Isaac.** Textbook of the fundus of the eyes. Second Edition. 1973.
16. **Heegard S.** Structure of the Vitreoretinal borders region in spontaneously hypertensive rats. Acta ophthalmology-copenh.1993;71(5): 645-50.
17. **Chen R et al.** An observation on Pathological changes in retinal ultratructor kof rat with hypertension and after its life long treatment with captopril. Ch u n g - H u a - y e n - k o - t s a - c h i h . 1995;31(1):45-8.
18. **Roger LJ et al.** Visual dysfunction in The spontaneously hypertensive rat.Physid-Bebau.1993;54 (5):903-7.
19. **Shulte K et al.** Retinal hemodynamics Inpatients with arterial hypertension. Ophthalmology.1993;90(5):479-85.
20. **Stanton AV et al.** A method of Quantifying retinal microvascular alterations associated with blood pressure and age. Hypertension. 1995;13(1):41-8.
21. **Bellini G et al.** Oscillatory potentials of The electroretinogram in hypertensive patients. Hypertension 1995;25(4): 839-41.

Agradecimientos a Laboratorios Lafrancol por el suministro de medicamentos, a los residentes de Medicina Interna Wilson Niño y Freddy Cabrera, quienes contribuyeron al desarrollo de algunos aspectos del estudio y a Jaime Llinas Profesor Unidad de Oftalmología, Universidad Nacional de Colombia en las lecturas de las fotografías.