

intervet

marca la
diferencia



Vasotop[®]

Sí me late



ANIMALES DE COMPAÑIA

Vasotop® contiene ramipril, el inhibidor de la ECA de nueva generación

Introducción

Día a día la medicina especializada toma más interés en la práctica clínica de las pequeñas especies. Una de ellas es la Cardiología, que se encarga de las enfermedades del corazón y los vasos sanguíneos (arteriales y venosos). Uno de los problemas serios que afectan a los perros es la falla cardíaca, y dentro de ésta, la falla cardíaca congestiva la de mayor incidencia.

Las drogas de primera elección para el tratamiento de la falla cardíaca congestiva son los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (iECA). Los iE-CAs se han convertido en los medicamentos de primera elección en la práctica veterinaria para estos problemas, ya que desde su introducción al mercado, han revolucionado el tratamiento en estos animales.

Intervet siempre a la vanguardia y como pionero en este tipo de tratamientos desde 1994, fecha en que lanzó el primer iECA para medicina veterinaria, ahora presenta **Vasotop®** formulado con base en ramipril, un potente iECA de nueva generación, de larga duración y triple protección.

Vasotop® esta indicado para el tratamiento de la falla cardíaca en perros con clases funcionales II, III y IV (de acuerdo a la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]). **Vasotop®** puede ser usado como una monoterapia, y si es requerido también puede ser prescrito en combinación de diuréticos (ej. furosemida [**Salix®**]) y glicosidos cardíacos (ej. digoxina o dimetildigoxina).

Ramipril, el inhibidor de la ECA de nueva generación

● El ramipril es un potente inhibidor de la Enzima convertidora de la Angiotensina (iECA), de efecto retardado y ampliamente reconocido en medicina

cardiovascular humana por su excelente eficacia y seguridad.

● Los inhibidores de la ECA se utilizan normalmente para mejorar los síntomas de insuficiencia cardíaca, reducir la hipertensión y aumentar la esperanza de vida.

Recientemente, sin embargo, el estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation de Resultados de Prevención Cardíaca) demostró que el ramipril es capaz de prevenir la insuficiencia cardíaca en pacientes humanos de alto riesgo¹. De hecho, hubo una reducción del 22% en el riesgo de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio o ataques en estos pacientes de alto riesgo.

● El estudio HOPE ha demostrado que el ramipril tiene efectos beneficios adicionales sobre el corazón, sistema vascular y riñones además del de reducción de la presión sanguínea, lo cual está provocando un cambio marcado en el uso de los inhibidores de la ECA².

● El ramipril (**Vasotop®**, Intervet) está disponible desde ahora en medicina veterinaria y está registrado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en perros.

Molécula

El ramipril pertenece al grupo de los inhibidores de la ECA que contienen un grupo carboxilo (COOH). **Vasotop®** no produce ninguno de los efectos secundarios asociados a los inhibidores ECA más antiguos.

Presentación

Vasotop® se presenta en dos tipos de comprimidos según su concentración de principio activo: 1,25 mg, 2,5 mg. Los comprimidos y sus estuches se diferencian mediante un código de color: blanco, para la presentación de 1,25 mg amarillo, para la de 2,5 mg (Ilustración A)

Por tanto, en la primera fase del tratamiento con **Vasotop®** se aconseja monitorear la administración simultánea de diuréticos.

Indicaciones

● **Vasotop®** está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en perros (clases funcionales NYHA II, III y IV).

● La clasificación funcional de insuficiencia cardíaca se adaptó de la New York Heart Association (NYHA).³ (Cuadro 1)

Características farmacocinéticas

Absorción

El ramipril contiene un anillo pentano y es mucho más lipofílico que el enalaprilato⁴.

lapril⁴. Se absorbe rápidamente en el tracto intestinal, tras su administración oral⁵. La absorción no se ve influida por la administración simultánea de alimento.

Metabolismo

El ramipril es un profármaco inactivo que experimenta una rápida desesterificación en el hígado para formar ramiprilato, el metabolito diácido farmacológicamente activo.

Distribución

El ramiprilato penetra fácilmente en los tejidos, como el corazón, paredes de los vasos sanguíneos y riñones e inhibe de forma competitiva la ECA producida localmente. De hecho, el ramiprilato es 23 veces más lipofílico que el enalaprilato⁴.

Excreción

El ramipril se excreta principalmente en forma de ramiprilato, su metabolito activo, tanto a través de la vía biliar (aproximadamente un 60%), como de la urinaria (aproximadamente un 40%). No es necesario ajustar la dosis de **Vasotop®** en animales con la función renal alterada.

Farmacodinamia

El ramiprilato presenta una alta afinidad y se une estrechamente al ECA; por ello, sólo es necesaria una única administración diaria.

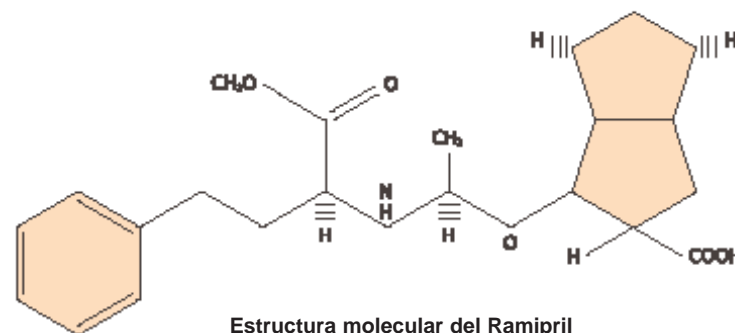
Afinidad por la ECA

El ramiprilato es un potente inhibidor de la ECA que produce una inhibición efectiva y prolongada tanto de la ECA circulante como de la asociada a la membrana celular. El ramiprilato posee una afinidad por la ECA 7 veces mayor que el enalaprilato y 47 veces mayor que el captopril⁴.

Cuadro 1 Clasificación NYHA

Clase de Insuficiencia Cardíaca	Signos clínicos
Clase I	<ul style="list-style-type: none"> Evidencia de enfermedad cardíaca sólo al examen clínico. Sin signos evidentes de insuficiencia cardíaca. Tolerancia al ejercicio normal, excepto en ejercicios intensos.
Clase II	<ul style="list-style-type: none"> Signos de insuficiencia cardíaca durante el ejercicio / excitación. Normal en reposo. Puede tener o no signos radiográficos de cardiomegalia.
Clase III	<ul style="list-style-type: none"> Tranquilo en reposo pero agravamiento de los signos de insuficiencia cardíaca con el mínimo ejercicio. Signos radiográficos de cardiomegalia.
Clase IV	<ul style="list-style-type: none"> Signos graves de insuficiencia cardíaca en reposo. Compensaciones posturales (ortopnea, etc.)

Vasotop® puede utilizarse como monoterapia. Si fuera necesario, se puede prescribir asociado a diuréticos con furosemida (**Salix®**) y/o glicosidos cardíacos, como digoxina o metil-digoxina. De hecho, en pacientes con tratamiento de diuréticos, la administración conjunta de **Vasotop®** permite reducir la dosis del diurético, manteniendo el mismo efecto.

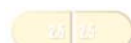


(Ilustración A)

Vasotop® presenta en dos tipos de comprimidos



1,25 mg



2,5 mg



Vasotop[®] facilita su dosificación en perros chicos y grandes

Duración de la actividad

Se comparó la duración de la actividad de diferentes inhibidores ECA en perros sanos⁶.

El ramipril produce una significativa inhibición de la ECA durante 24 horas, mientras que el benazepril tiene un efecto de menor duración. (Gráfica 1)

Efectos sistémico y local del ramipril

Efectos beneficios sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona

El ramipril actúa predominantemente sobre los lechos vasculares sensibles a la angiotensina, como los situados en el corazón, vasos sanguíneos, riñones y cerebro. Como consecuencia, esto provoca varios efectos sistémicos bien

reconocidos mediados a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que producen una reducción tanto en la precarga cardíaca (reducción del volumen circulatorio) como en la postcarga (reducción de la resistencia vascular sistémica). Estos efectos facilitan el trabajo cardíaco, reducen las necesidades de oxígeno y nutrientes del miocardio y regulan tanto la actividad compensatoria sistémica del sistema nervioso como la cardíaca.

Estudios moleculares han demostrado la existencia de un sistema local renina-angiotensina⁷ en el corazón, vasos sanguíneos y riñones.

Los efectos locales del ramipril pueden ser más prolongados e intensos e incluso más importantes que los efectos so-

bre la ECA circulante, especialmente en tratamientos a largo plazo.

Efectos beneficios sobre el sistema de kinina

El ramipril previene la inactivación tanto de los sistemas de kinina sistémicos como locales⁸ (bradikinina). La bradikinina es un vasodilatador que presenta, además, acciones anti proliferativas, anti-ischémicas y anti-arterioescleróticas en los vasos sanguíneos. Estos efectos parecen estar regulados mediante una formación óptima de óxido nítrico (NO) y prostaglandinas, reduciendo tanto la presión sanguínea arterial como el trabajo cardíaco. (Ilustración A)

Efectos protectores del ramipril

El ramipril ha mostrado una serie de efectos beneficiosos específicos:

Cardioprotección
Vasoprotección
Nefroprotección

Cardioprotección

- Anti-hipertrofico
- Anti-ischémico
- Regula el consumo de oxígeno en el miocardio
- Anti-arritmico

Efecto anti-hipertrofico

El ramipril previene el desarrollo de la hipertrofia de miocardio e induce la regresión de la hipertrofia existente. Estos efectos se han observado en ratas⁹, humanos¹⁰ y perros¹¹.

Además, el estudio de eficacia a largo plazo de Vasotop demostró la evidencia ecocardiográfica de que el ramipril reduce la hipertrofia de miocardio en perros con cardiomiopatía dilatada (CMD)¹².

Efecto anti-ischémico

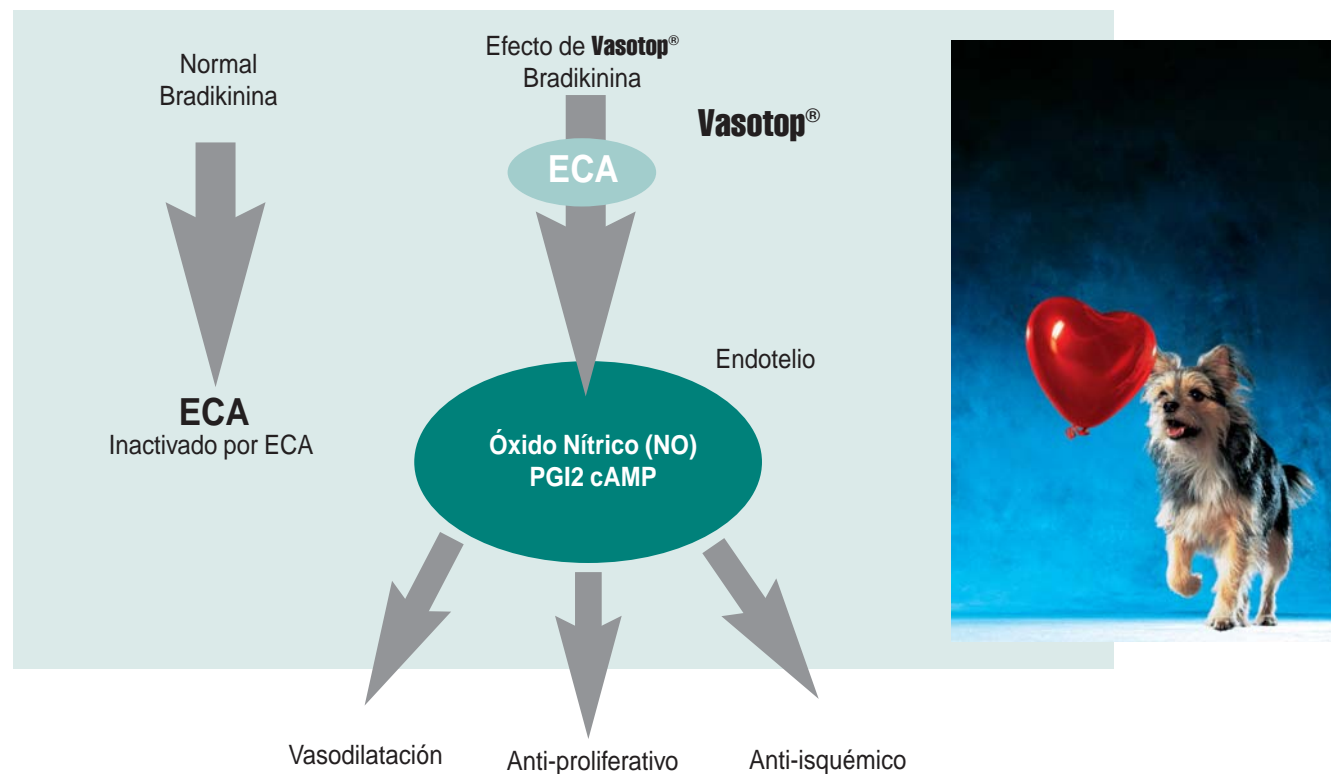
La obstrucción de las arterias coronarias provoca una reducción del aporte de oxígeno y nutrientes al músculo cardíaco y, con ello, a los tejidos. Esto pro-

duce isquemia de miocardio, necrosis e infarto de miocardio. El ramipril ha demostrado limitar el desarrollo o el tamaño de los infartos cardíacos en varias especies, incluyendo ratas¹³, conejos¹⁴, humanos¹⁵ y perros¹⁶. Este efecto se consigue a través de la bradikinina¹³.

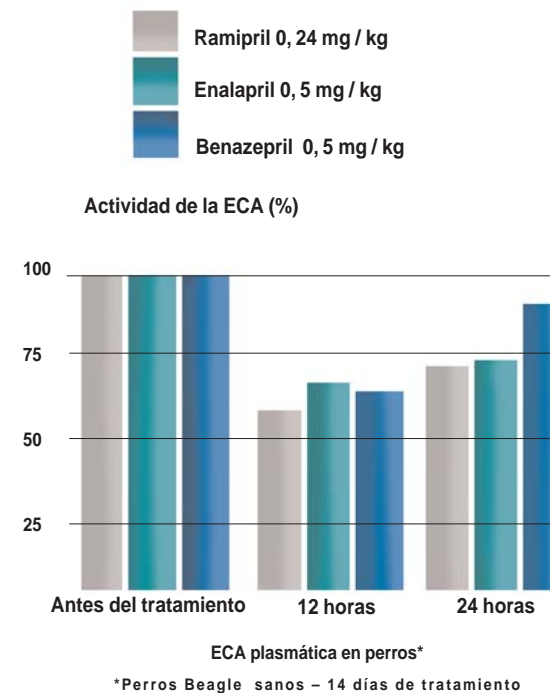
Regulación del consumo de oxígeno en el miocardio

El ramipril mejora el aporte de oxígeno al miocardio al producir una vasodilatación coronaria y reducir el consumo de oxígeno en el miocardio en perros, a través del sistema de kinina local¹⁷. De hecho, el ramipril tiene efectos más potentes que el captopril o el enalapril⁴.

Ilustración A Efectos del ramipril sobre la bradikinina



Gráfica 1 ECA plasmática en perros tras la administración oral de ramipril, enalapril y benazepril⁶



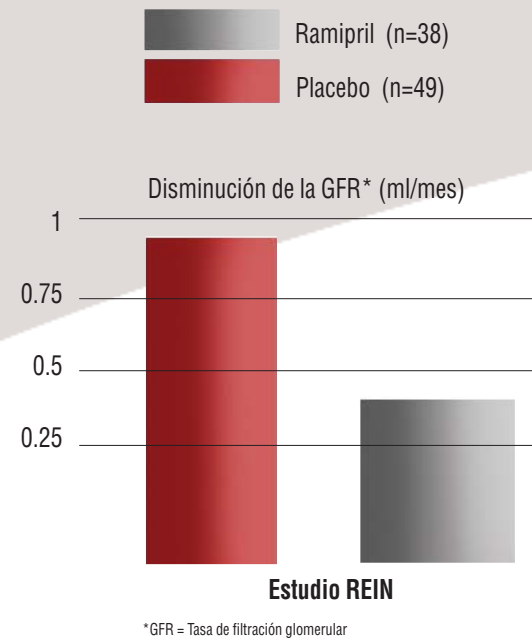
Cuadro 2 Cardioprotección

Efecto cardioprotector	Especies
Anti-hipertrofico	Perro, rata, humanos
Anti-ischémico	Perro, rata, conejo, humanos
Regulador del consumo de oxígeno	Perro
Anti-arritmico	Rata, cobayo



Vasotop[®] ofrece una triple protección: cardioprotección, vasoprotección y nefroprotección

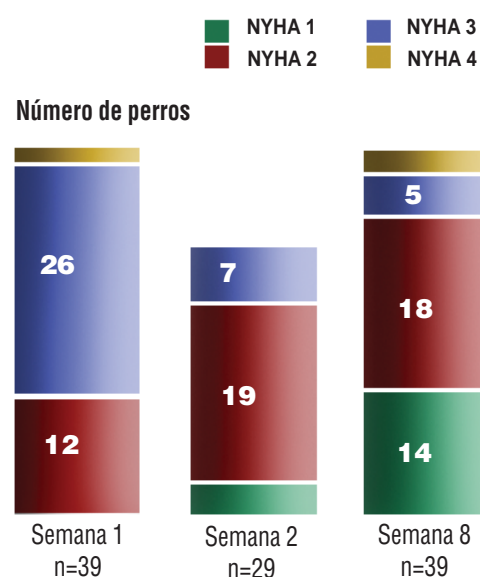
Eficacia del ramipril en Nefropatías



Vasotop[®] - Vasoprotección y Nefroprotección

Efecto	Especies
Vasoprotección	Perro, rata, conejo, humano
Nefroprotección	Perro, rata, humano

Mejorías en curso de las clases NYHA



Efecto anti-arrítmico

El ramipril redujo la gravedad de las arritmias producidas por isquemia y mejoró el flujo sanguíneo coronario en ratas^{13,18} y cobayos¹⁸.

Vasoprotección

- Vasodilatación
- Inhibición de la proliferación de células musculares lisas.

El ramipril inhibe la producción de la angiotensina II sistémica y local, y la degradación de la bradikina sistémica y la sintetizada en el endotelio. El ramipril produce varios efectos beneficiosos en las paredes de los vasos sanguíneos, incluyendo la vasodilatación e inhibición de la proliferación de células musculares lisas. Se ha demostrado que el ramipril es vasoprotector en ratas^{9,19}, conejos²⁰, humanos²¹ y perros²². Estos efectos están regulados a través de la mejora de la disponibilidad de óxido nítrico (NO) e incluso se producen a dosis que no afectan a la presión sanguínea sistémica.

Nefroprotección

- Mejora de la circulación sanguínea renal.
- Mejora de la función renal.
- Prevención de cambios morfológicos degenerativos.

El ramipril inhibe la producción de la angiotensina II sistémica y local y la degradación de la bradikina sistémica y local. Esto aporta efectos beneficiosos al riñón, incluida la mejora de la circulación sanguínea y la función re-

nal y la prevención de cambios morfológicos degenerativos. También se ha demostrado que el ramipril es nefroprotector en ratas²⁴, humanos²⁵ y perros²⁶. En el perro, el ramipril produce efectos beneficiosos notables, tanto en la circulación, como en la función renal, incluyendo una marcada natriuresis y un descenso significativo de las concentraciones de aldosterona en plasma. De hecho, el ramipril tiene efectos más potentes y prolongados que el captopril o el enalapril.

Eficacia clínica

Los efectos protectores de Vasotop[®] producen mejorías clínicas.

Eficacia a corto plazo

Se seleccionaron perros con insuficiencia cardíaca congestiva para una prueba de campo multicentro, doble

ciega²⁷. Se administró Vasotop[®], a la dosis terapéutica recomendada (0,125 mg/kg peso corporal (p.c.) una vez al día), a 144 perros durante 8 semanas.

El tratamiento con Vasotop[®] mejoró de forma significativa la clase funcional NYHA.

Además, se produjo una mejoría notable en los síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva, como la intolerancia al ejercicio, disnea (dificultad para respirar) y tos.

Se observaron también mejorías significativas en el estado general, en el comportamiento y en el nivel de actividad. (Gráfica 2)

Eficacia a largo plazo

Se valoró la eficacia clínica de Vasotop[®] durante 4 años en perros con cardiomiopatía dilatada (CMD) o con enfermedad valvular crónica (EVC). Se

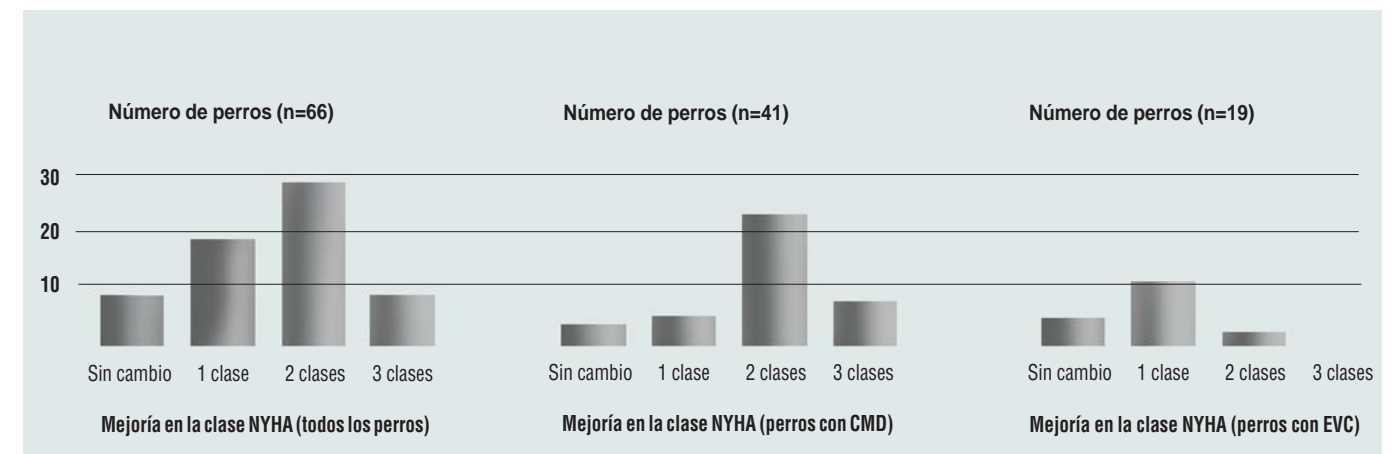
administró Vasotop[®] a la dosis terapéutica recomendada (0,125 mg/kg p.c. una vez al día)¹².

Se produjo una mejoría significativa en la clase funcional NYHA y en la condición clínica durante este tratamiento a largo plazo. De hecho, comparando el comienzo y el final del estudio:

- 3 de cada 4 perros con CMD mejoraron, al menos, en 2 clases funcionales NYHA.
- 3 de cada 4 perros con EVC mejoraron, al menos, en 1 clase funcional NYHA.

Además de la mejoría en la clase funcional NYHA se observaron también mejorías significativas en otros parámetros generales, como el nivel de actividad. El tratamiento con Vasotop[®] produjo una mejoría considerable de la calidad de vida de estos perros.

Gráfica 2 Mejoría en la clase funcional NYHA durante el tratamiento con Vasotop[®]



El tratamiento con **Vasotop®** mejora de forma significativa la clase funcional NYHA.



Seguridad

Pruebas de inocuidad en la especie de destino

Una sola dosis de ramipril 8.000 veces mayor que la dosis terapéutica recomendada, 1.000 mg/kg de p.c., no produjo efectos clínicos adversos en los perros. No se observaron lesiones en el examen post mortem²⁸.

Se administró ramipril una vez al día, en dosis comprendidas entre 2,5 y 320 mg/kg de p.c., durante 12 meses²⁹. No se observaron efectos toxicológicos en las dosis más bajas. Con dosis altas (ej.: 2.000 y 2.560 veces la dosis terapéutica recomendada), se observaron algunos efectos (como inapetencia, pérdida de peso, disfunción renal, alteraciones en la morfología renal y anemia reversible).

Pruebas de inocuidad en condiciones clínicas normales

Se ha demostrado la inocuidad de **Vasotop®** en condiciones clínicas habituales, cuando se administró la dosis terapéutica recomendada a perros con insuficiencia cardíaca congestiva (Clases II a IV NYHA)^{12,27}. De hecho, se ha probado la inocuidad de **Vasotop®** en más de 200 perros con problemas de insuficiencia cardíaca congestiva. Raramente se observaron posibles reacciones adversas durante las pruebas clínicas con **Vasotop®**. Las investigaciones de laboratorio confirman que el ramipril no tiene efectos adversos sobre las concentraciones séricas de electrolitos, ni sobre los parámetros hepáticos o renales²⁹.

Dosificación

La dosis terapéutica recomendada de **Vasotop®** es de 0,125 mg de ramipril por kg de peso corporal, una vez al día.

(Cuadro 4)

Cuadro 4

Peso Corporal en Kg	Dosis Vasotop®	
	1.25 mg	2.5 mg
5 - 10	1 comp.	
11 - 20		1 comp.
21 - 40		2 comp.
41 - 50	1 comp.	2 comp.



Control de la respuesta al tratamiento

La condición clínica del paciente deberá re-evaluarse, controlando la mejoría de los signos clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva, dos semanas después del tratamiento a la dosis terapéutica recomendada. Si los síntomas clínicos de congestión persisten, deberá aumentarse la dosis de **Vasotop®** a 0,25 mg/kg de p.c., una vez al día.

Se deberán valorar las concentraciones séricas de electrolitos y los parámetros renales (ej.: las concentraciones de urea y creatinina) dos semanas después del tratamiento con la dosis terapéutica recomendada, para que cualquier posible efecto adverso (como hipopotasemia o insuficiencia renal) pueda ser detectado en su estadio más temprano. La insuficiencia cardíaca congestiva puede aparecer acompañada de arritmia cardíaca. La electrocardiografía (ECG) puede aportar información útil sobre la evolución de la enfermedad. Se deberá repetir la ECG a intervalos regulares, dependiendo del estado clínico del paciente.

Utilización simultánea de otros agentes terapéuticos

Vasotop® puede administrarse en combinación con furosemida (**Salix®**) a pacientes que requieran una terapia adicional con diuréticos, por ejemplo, en casos de congestión pulmonar grave. En estos casos, la dosis de diurético se puede reducir, manteniéndose el mismo efecto diurético que con el tratamiento de furosemida sola.

En pacientes con el sistema renina-angiotensina-aldosterona activado, debido, por ejemplo, al tratamiento excesivo de diuréticos, durante los primeros 3-4 días es habitual iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis terapéutica recomendada del inhibidor ECA.

A continuación, se exponen dos ejemplos de dos regímenes terapéuticos diferentes utilizando **Vasotop®**:

● Pacientes con congestión pulmonar grave antes de iniciar el tratamiento con **Vasotop®**

Se deberá administrar el diurético dos veces al día, a dosis de 2-4 mg de furosemida (**Salix®**) / kg de p.c. durante 3 días (cuadro 5), aproximadamente. Des-

pués, se deberá reducir a 2 mg de furosemida / kg de p.c. dos veces al día y comenzar el tratamiento con **Vasotop®** a dosis de 0,0625 mg de ramipril / kg p.c. una vez al día (la mitad de la dosis recomendada) durante 3 días. Entonces, se deberá ajustar la dosis de **Vasotop®** a la dosis terapéutica recomendada de 0,125 mg/kg p.c. una vez al día. Si fuesen necesarios ajustes adicionales en la dosis, se deberá proceder como se ha descrito más arriba: la dosis de **Vasotop®** se puede incrementar a 0,25 mg de ramipril / kg de p.c. después de dos semanas; la dosis de diurético puede reducirse, entonces, de forma gradual.

● Pacientes con congestión pulmonar persistente a pesar del tratamiento con **Vasotop®**

Se deberá administrar únicamente **Vasotop®** a dosis de 0,25 mg de ramipril por kg de p.c., por lo menos durante dos semanas. Se puede administrar simultáneamente

1-2 mg de furosemida por kg de p.c. dos veces al día, dependiendo de la gravedad de los signos clínicos. Cuando hayan desaparecido los síntomas clínicos de congestión pulmonar, deberá reducirse la dosis de diurético a la dosis más baja clínicamente efectiva.

Cuadro 5 dosificación **Salix®** (50 mg / ml)

DOSIS	ml para 5 kg de peso corporal
1 mg	0.1 ml
2mg	0.2 ml
3mg	0.3 ml
10 mg	1 ml

El ramipril inhibe la producción de la angiotensina II sistémica y local. Esto aporta efectos beneficios al riñón, incluida la mejora de la circulación sanguínea y la función renal

Información del producto

Descripción

Comprimidos orales que contienen ramipril (inhibidor de la ECA).

Composición

Cada comprimido contiene 1,25 ó 2,5 mg de ramipril.

Especies

Perros

Indicaciones

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (clasificación NYHA II, III y IV) (Cuadro 1) causada por insuficiencia valvular (endocarditis) o cardiomiopatía, con o sin el uso terapéutico complementario del diurético furosemida (**Salix**) y/o los glicósidos cardíacos digoxina o metildigoxina.

Posología y vía de administración

La dosis terapéutica en perros es de 0,125 mg de ramipril/kg de p.c./día. Iniciar el tratamiento con esta dosis e incrementarla solamente si el animal no responde a la dosis inicial.

Dependiendo de la gravedad de la congestión pulmonar en perros con tos o edema pulmonar, la dosis puede aumentarse después de 2 semanas a 0,250 mg de ramipril por kg de p.c./día.

Administración por vía oral.

Contraindicaciones

No administrar en casos de estenosis hemodinámicamente relevantes (ej.: estenosis aórtica, estenosis de válvula mitral) o cardiomiopatía obstructiva hipertrofica.

Efectos secundarios

En casos excepcionales puede producirse un descenso de la presión arterial que se manifiesta con fatiga, letargo o ataxia. En tales casos, interrumpir el tratamiento hasta que se recuperen las condiciones normales y después instaurarlo al 50% de la dosis inicial. Como sucede con dosis elevadas de diuréticos, también puede producirse una disminución de la presión arterial.

Interacciones

Los diuréticos y las dietas bajas en sodio potencian la acción de los inhibidores de la ECA por activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Dosis elevadas de diuréticos y dietas pobres en sodio deben evitarse, por lo

tanto, durante el tratamiento con inhibidores de la ECA para prevenir una hipotensión (con síntomas tales como apatía, ataxia, y más excepcionalmente síncope o insuficiencia renal aguda). Evitar la administración concomitante de potasio o de diuréticos ahorradores de potasio debido al riesgo de hipotasaemia.

Sobredosificación

Dosis orales de hasta 2,5 mg de ramipril / kg de p.c. (10 veces la más alta de las dosis recomendadas) han sido bien toleradas en perros jóvenes sanos. La hipotensión puede darse como síntoma de sobredosificación con signos de apatía y ataxia.

Precauciones especiales para su utilización

Si aparecen signos de apatía o ataxia (síntomas potenciales de hipotensión) durante el tratamiento con **Vasotop**, debe interrumpirse el tratamiento y reanudarse con el 50% de la dosis inicial una vez que los síntomas hayan remitido.

El uso de inhibidores de la ECA en

perros con hipovolemia/deshidratación (por ejemplo, como resultado del tratamiento con diuréticos, vómitos o diarrea) puede llevar a una hipotensión aguda. En tales casos, el balance de fluidos y electrolitos debe ser inmediatamente restaurado y hasta que haya sido estabilizado debe suspenderse el tratamiento con **Vasotop**.

En perros con riesgo de hipovolemia, **Vasotop** debe ser administrado gradualmente durante una semana (empezando con la mitad de la dosis normal).

Uno o dos días antes y después de iniciar el tratamiento con inhibidores de la ECA, debe controlarse la función renal y el estado de hidratación del animal. Esto también es necesario tras aumentar la dosis de **Vasotop** o cuando se administra simultáneamente un diurético.

En perros con alteraciones renales, la función renal debe ser controlada durante la terapia con **Vasotop**.

No administrar en hembras gestantes ni en lactación.

Presentación

Caja con 28 comprimidos ranurados.

Todos los comprimidos tienen la misma forma y tamaño: rectangular con una ranura marcada. El color permite diferenciar fácilmente las dos presentaciones, no influyendo en las propiedades biofarmacéuticas y de estabilidad de **Vasotop**.



Referencias bibliográficas

1. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (2000). N Engl J Med, 20 enero 2000.
2. Francis, G.S. (2000). N Engl J Med, 20 enero 2000.
3. Dukes McEwan, J. (1998): In, Manual of Small Animal Cardiorespiratory Medicine and Surgery. Ed. V. Luis Fuentes and S. Swift, BSAVA, Cheltenham, UK. pp. 19-26.
4. Bender, N., Rangoonwala, B., Rosenthal, J. and Vasmant, D. (1990): Clin Physiol & Biochem, 8, 44-52.
5. Eckert, H.G., Badian, M.J., Gantz, D., Kellner, M. H. and Volz, M. (1984): Drug Res, 34, 1435-47.
6. Hamlin, R.L. and Nakayama, T. (1998): J Vet Intern Med, 12, 93-95.
7. Dzau, V.J. (1998): Am J Cardiol, 62, 76E-81E.
8. Nolly, H., Carhini, L.A., Scicli, G., Carretero, O.A. and Scicli, A.G. (1994): Hypertension, 23, 919-23.
9. Zimmerman, R., Kastens, J., Linz, W., Wiemer, G., Schoelkens, B.A. and Schaper, J. (1999): J Mol Cell Cardiol, 31, 1447-56.
10. Lièvre, M., Guéret, P., Gayet, C., Roudaut, R., Haugh, M.C., Delair, S. and Boissel, J.P. (1995): Hypertension, 25, 92-97.
11. McDonald, K.M., Mock, J., Daloia, A., Parrish, T., Hauer, K., Francis, G., Stillman, A. and Cohn, J.N. (1995): Circulation, 91, 2043-48.
12. Sent, U., Haarer Kindler, M., Zschiesche, E., Hütting, A., Skrodzki, M., Schille, F. and Trautvetter, E. (2000): Keintierpraxis, 45, 123-131.
13. Linz, W., Wiemer, G. and Schölkens, B.A. (1992): J Mol Cell Cardiol, 24, 909-19.
14. Hartman, J.C., Wall, T.M., Hullinger, T.G. and Shebuski, R.J. (1993): J Cardiovasc Pharmacol, 21, 996-1003.
15. Anonymus (1993): Lancet, 342, 821-28.
16. Matorana, P.A., Kettenbach, B., Breipohl, G., Linz, W. and Schölkens, B.A. (1990): Eur J Pharmacol, 182, 395-96.



17. Zhang, X., Xie, Y.W., Nasletti, A., Xu, X., Wolin, M.S. and Hintze, T.H. (1997): *Circulation*, 95, 176-82.

18. Linz, W., Schölkens, B.A., Kaiser, J., Just, M., Qi, B.Y., Albus, U. and Petry, P. (1989): *Cardiovascular Drugs & Therapy*, 3(6), 873-82.

19. Berkenboom, G., Langer, I., Carpentier, Y., Grosfils, K. and Fontaine, J. (1997): *Hypertension*, 30, 371-76.

20. Becker, R.H., Wiemer, G. and Linz, W. (1991):

Cardiovasc Pharmacol, 18 (Suppl 2), S110-15.

21. Pepine, C.J. (1998): *Am J Cardiol*, 82, 23S-27S.

22. Straeter-Knowlen, I.M., Dell'Italia, L.J., Dai, J., Hanks, G.H., Dillon, A.R., Cartee, R.E., Pothost, G.M. and Ku, D.D. (1999): *Am J Physiol*, 277, H1924-30.

23. Linz, W., Jessen, T., Becker, R.H.A., Schölkens, B.A. and Weimer, G., (1997): *Circulation*, 96, 3164-72.

24. Linz, W., Becker, R.H., Schölkens, B.A., Wei-

mer, G., Keil, M. and Langer, K.H. (1998): *Kidney International*, 54, 2037-44.

25. Ruggenti, R., Perna, A., Benini, R., Bertani, T., Zoccali, C., Maggiore, Q., Salvadori, M. and Remuzzi, G. (1999): *J Am Soc Nephrol*, 10, 997-1006

26. Omosu, M. (1992): *Japanese J Nephrol*, 34, 883-94.

27. Datos del registro.

28. Datos del registro.

29. Datos del registro.

014729.12.04



Reg. SAGARPA: Q-0273-022

Reg. SAGARPA: Q-0273-023



La investigación Intervet marca la diferencia



Para mayor información contacte a su representante Intervet. Consulte al Médico Veterinario Zootecnista

Intervet México, S.A. de C.V. Av. Paseo de los Frailes Núm. 22, Parque Industrial Santiago Tianguistenco, C.P. 52600 Edo. de México, Tel: 01(713) 1350 300 Fax: 01(713) 1350 354 www.intervet.com.mx **Oficinas Interlomas**, Dirección Técnica, Tel: (55) 5290 2527 Fax: (55) 5290 2536

