

EL CAPTOPRIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

DR. ALBIN CHAVES MATAMOROS*

INTRODUCCION

El tratamiento de la Hipertensión Arterial representa una verdadera y propia intervención preventiva, intervención que conlleva beneficios potenciales pero que contemporáneamente conlleva problemas serios.

El mecanismo fisiológico que regula la presión arterial es complejo.

En términos generales la presión arterial depende del gasto cardíaco y de la resistencia periférica, que a la vez están controlados por muchos otros factores como son el tono simpático central y periférico, la actividad cortical y medular de las suprarrenales, la hormona antidiurética, mecanismos renales, el estado del miocardio, el volumen sanguíneo, la viscosidad de la sangre, etc. Todos estos mecanismos interactúan para tener la tensión arterial dentro de límites fisiológicos.

Solo en un porcentaje muy bajo de los pacientes hipertensos, se puede hacer un diagnóstico preciso sobre su etiología, como es un daño renal primario, o un tumor endocrino (feocromocitoma, aldosteronismo) por lo que en la gran mayoría de los pacientes se desconoce su etiología.

En los pacientes hipertensos los factores que regulan la tensión arterial se encuentran en combinaciones diversas, por lo que la hipertensión esencial no se puede ver como una entidad única. El mejor ejemplo de lo anterior son las diferencias que se encuentran con la renina plasmática.

En el 20-30% de los pacientes con hipertensión esencial se presentan niveles de renina plasmática baja. Una causa puede ser el aumento de la aldosterona que disminuye la producción de renina.

En la hipertensión maligna y en aquella de origen renovascular se encuentran los niveles elevados. Los altos niveles de renina se pueden asociar a altos niveles de aldosterona.

* Asistente Médico, Departamento de Farmacoterapia. C.C.S.S.

Por la etiología poco clara de la hipertensión arterial en la gran mayoría de casos, es que se puede explicar la gran cantidad de fármacos que se encuentran en el mercado, con acciones farmacológicas diferentes.

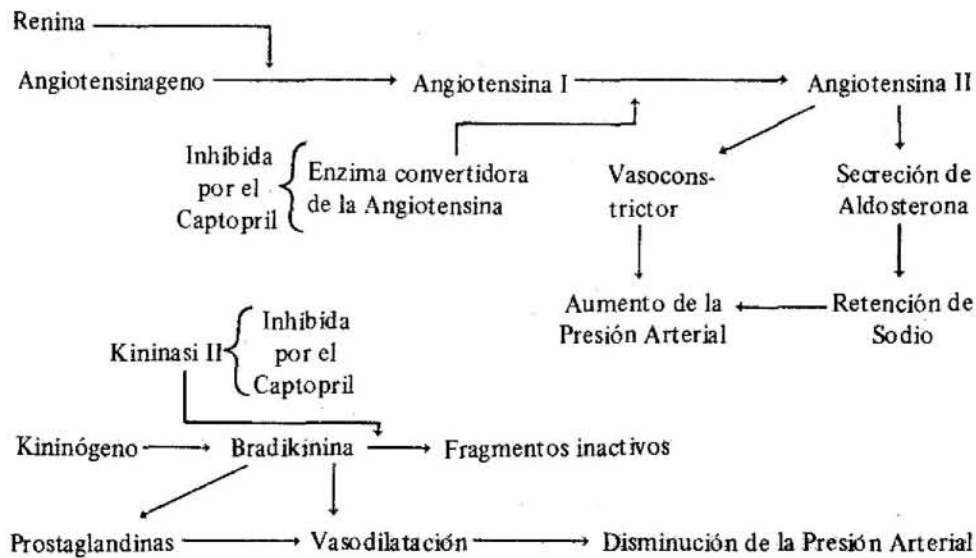
Así tenemos que cada nuevo producto es presentado como más eficaz que los precedentes.

En la historia de esta enfermedad, es diversa la acción de los fármacos propuestos:

- a) Fármacos de acción sobre el S.N.C.
- b) Fármacos que actúan sobre el sistema nervioso periférico y sus receptores adrenérgicos.
- c) Diuréticos.
- d) Fármacos que actúan sobre la musculatura lisa vascular.
- e) Y en los últimos años la introducción al mercado de un fármaco con una nueva acción que es el Captopril.

MECANISMOS DE ACCION:

El Captopril es el primer inhibidor oral de la enzima responsable del paso de la Angiotensina I (inactiva) a Angiotensina II (potente vasoconstrictor). El mecanismo de acción del Captopril es complejo y además de la acción anterior sobre el sistema reni-



na-angiotensina-aldosterona, se le han imputado otras acciones como son sobre el sistema caliceína-quinina-prostaglandina y además la inhibición de la actividad de los nervios simpáticos.

Por sus características farmacológicas, su uso principal ha estado circunscrito a la hipertensión arterial, a la insuficiencia cardíaca refractaria y al edema idiopático premenstrual.

Se ha realizado una valoración de la literatura de tipo clínico publicada sobre los efectos del Captopril como antihipertensivo, sobre todo su uso en los casos de hipertensión esencial leve o moderada.

LIMITACIONES:

Si tomamos como referencias estudios controlados en condiciones al azar y en doble ciego, las limitaciones más importantes se pueden resumir así:

- 1) El bajo número de los pacientes considerados en la mayoría de los estudios.
- 2) Duración del período del estudio insuficiente para una valoración correcta sobre su efectividad en una terapia crónica
- 3) Escaso número de pacientes seguidos en tratamientos prolongados.

ANÁLISIS DE LOS TRABAJOS:

Un análisis detallado sobre el uso del Captopril en forma comparativa con los β -bloqueadores, en estudios al azar y a ciego se realiza en 5 artículos, en donde se analizan 713 pacientes portadores de hipertensión esencial leve o moderada. La duración del estudio se extiende desde las 6 semanas, el de menor duración, hasta las 12 semanas de los restantes. Se llega a la conclusión que el Captopril y los β -bloqueadores son iguales de efectivos para el control de la hipertensión arterial esencial y que ambos son potencializados en su acción por las tiazidas.

Se analizan 4 artículos con las mismas características, en donde se compara el Captopril con la hidroclorotiazida. Se estudiaron 1314 pacientes, la duración de los estudios se extendieron desde las 6 semanas en 2, 12 semanas y 14 semanas respectivamente.

Los resultados indican que son iguales de efectivos en el tratamiento de la hipertensión arterial leve o moderada y que resulta más efectiva la combinación de ellos.

Se puede indicar que en la hipertensión arterial media o moderada el Captopril no da mejores resultados que el β -bloqueador y el diurético.

Se lleva a cabo un análisis comparativo en el tratamiento de la hipertensión arterial severa, entre el Captopril y la triple terapia, que usualmente consiste en hidralazina 200 mg. Propranolol 320 mg, e hidroclorotiazida 100 mg. El estudio se ha realizado en un número pequeño de pacientes 28, y la duración del mismo fue de 12 semanas en uno, a las 24 semanas en el otro. Se logra documentar que el Captopril usado sólo produce la misma reducción en la presión sanguínea que se obtiene con la triple terapia. En forma interesante el agregarle un diurético produce una eficacia de un 20-30% mayor que la triple terapia.

Se revisan 5 artículos, en los cuales se ha utilizado el Captopril por largo plazo, el análisis se realiza en 229 pacientes y la duración del estudio fue de 30 meses en 2 y de 24 meses en los restantes. Los pacientes eran portadores de hipertensión moderada o severa. El Captopril mostró una reducción rápida de la presión arterial en las primeras fases del tratamiento, pero al final del tiempo observado del 66 al 90% de los pacientes han requerido una segunda droga que fue un diurético y de un 38-62% de los pacientes requirieron de una tercera droga que fue un β -bloqueador, para mantener un buen control de la presión arterial.

Como se ve, la experiencia con el Captopril es limitada y son necesarios más estudios para confirmar la efectividad y la seguridad cuando se administra por largos períodos.

EFFECTOS SECUNDARIOS:

Hay evidencias que sugieren que no se alcanzan mejores resultados con Captopril a dosis superiores de 150 mg por día y que la mayoría de los estudios clínicos demuestran que los efectos colaterales están en relación a la dosis y que las alteraciones renales y hematológicas han sido observadas en el 50-80% de los casos con dosis mayores de 300 mg al día.

Los reportes de disfunción sexual, broncoespasmo, taquicardia, fatiga o hipotensión ortostática son muy infrecuentes.

La neutropenia ha sido reportada aproximadamente en el 0.3%. Se desarrolla en las primeras 3-12 semanas del tratamiento y está asociada con hipoplasia mieloide de la médula ósea. Agranulocitosis ha sido observada en varios casos y 2 pacientes han muerto de septicemia. De estos pacientes con agranulocitosis se ha notado que algunos tenían complejos problemas médicos, desórdenes inmunológicos, metástasis, falla renal avanzada y varios recibían en forma concomitante varios medicamentos capaces de producir supresión de la médula ósea.

Se ha descrito proteinuria mayor de 1 gr en el 0.3% de los pacientes y síndrome nefrótico en el 0.00002%.

En el 6^o/o de los pacientes rash morbiliforme o pápulo-macular acompañado a veces de prurito y de fiebre que desaparece en forma espontánea o reduciendo la dosis.

Alteraciones del gusto con sabor metálico o salado, usualmente transitorio. Además se presenta en algunos casos intolerancia gástrica.

DISCUSION:

El contar con una droga en el arsenal terapéutico, que administrada sola y una vez al día determine un buen control de la presión arterial sigue constituyendo un gran reto a la farmacología. Como hemos visto el Captopril, nuevo medicamento, con la información que contamos hoy día, no presenta ninguna ventaja para el control de la hipertensión esencial de leve a moderada, que los esquemas terapéuticos habituales, y su uso a largo plazo, cuyo seguimiento y control se ha hecho en escaso número de pacientes, ha revelado que al final del estudio, en un porcentaje muy importante es necesaria la administración de una 2da. y 3era. droga para un control adecuado de la presión arterial.

CONCLUSION

Lo más importante en el tratamiento de la hipertensión arterial son los resultados que se obtienen a largo plazo, dato que no se puede valorar hoy día con el Captopril, debido al escaso número de protocolos de experimentación clínica a largo plazo y al escaso número de pacientes seguidos.

Con la información que contamos hoy día, para el tratamiento de la hipertensión esencial leve o moderada, el rol del Captopril no está bien definido. No está bien justificado el utilizar fármacos nuevos que actúen sobre otros sistemas, para obtener los mismos resultados clínicos que con los fármacos ya existentes, como sucede con los resultados obtenidos con el Captopril en forma comparativa con los β -bloqueadores y la Hidroclorotiazida. Otro criterio para no considerar el Captopril como droga de elección, es la presencia de algunos o potenciales efectos adversos serios que han sido reportados con su uso.

La próxima generación de los inhibidores pueden tener menos de estos efectos secundarios, pero su efectividad puede estar limitada, porque el bloqueo del mecanismo renina-angiotensina parece no ser la prospectiva del control de todas las hipertensiones.

El Captopril como fármaco introducido para resolver un problema, "resuelto en forma parcial" como es la hipertensión arterial, no ha demostrado hasta hoy en día ser mejor fármaco en forma comparativa con los ya existentes, y al presente los pacientes que no responden o no toleran la tradicional terapia antihipertensiva representan los mejores candidatos para el tratamiento con Captopril.

TABLA I

Estudios clínicos controlados, randomizados, a doble ciego con Captopril placebo, β -bloqueador e hidroclorotiazida en la hipertensión arterial

Autor	No. de Sujetos	Diagnóstico	Duración del Estudio	Dosis/ Día	Parámetro	Resultado
Kamucko Y. (11)	324	Hipertensión esencial moderada	12 semanas	C (71.6 mg) Pr (91.7 mg)	Disminución de la Presión Arterial	C = Pr
Alexander J. (12)	198	Hipertensión arterial moderada	6 semanas	C (75 mg) H (45 mg) C + H (75 mg + 45 mg)	Disminución de la Presión Arterial	C = H C + H > C C + H > H
Andrén L. (13)	25	Hipertensión arterial esencial	12 semanas	C (175 mg) A (116 mg) H (37,5 mg)	Disminución de la Presión Arterial	C = A C + H = A + H
Veterans Administration Cooperative Study Group (19)	722	Hipertensión arterial leve o moderada	14 semanas	C (75 mg) H (50 mg)	Disminución de la Presión Arterial	C = H C = P C + H > C
Andrén L. (21)	50	Hipertensión arterial esencial	14 semanas	C (112,5 mg) A (75 mg) H (37,5 mg)	Disminución de la Presión Arterial	C = A C + H = A + H

Continúa

TABLA 1

Estudios clínicos controlados, randomizados, a doble ciego con Captopril placebo, β -bloqueador e hidroclorotiazida en la hipertensión arterial

<i>Conclusión</i>						
Weinberger M. (24)	198	Hipertensión arterial	6 semanas	C (75 mg) H (45 mg)	Disminución de la Presión Arterial	C = H C + H > H C + H > C
Jenkins and Mc Kinstry (26)	186	Hipertensión esencial	12 semanas	C \leq 450 mg H \leq 100 mg	Disminución de la Presión Arterial	C = H C + H > C C + H > H
Jenkins and Mc Kinstry	195	Hipertensión esencial	12 semanas	C \leq 450 mg Pr \leq 360 mg	Disminución de la Presión Arterial	C = Pr
Huang et al (26)	19	Hipertensión esencial	12 semanas	C \leq 450 mg Pr \leq 320 mg	Disminución de la Presión Arterial	C = Pr

Equivalencias:

C = Captopril
Pr = Propranolol
A = Atenolol
P = Placebo
H = Hidroclorotiazida

TABLA No. 2

Estudios clínicos controlados comparativos entre el Captopril y la Triple Terapia (Hidralazina 200 mg. Propanolol 320 mg. e Hidroclorotiazida 100 mg.).

Autor	No. de Sujetos	Diagnóstico	Duración del Estudio	Dosis/ Día	Parámetro	Resultado
Baker et al (26)	12	Hipertensión arterial severa	24 semanas	T C ≤ 450 mg.	Disminución de la Presión Arterial	C = T
Ferguson et al (26)	16	Hipertensión arterial severa y resistente	3 meses	T C ≤ 600 mg	Disminución de la Presión Arterial	C = T

Equivalencias:

C = Captopril

T = Hidralazina: 200 mg.
Propanolol 320 mg.
Hidroclorotiazida: 100 mg.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Vidt D., Bravo E., Fauad F. Captopril. *New Engl. J. Med.* 1982; 306 214-18.
- 2.- Captopril Collaborative Study Group. Does captopril cause renal damage in hypertensive patients? *Lancet.* 1982; 1:988-90.
- 3.- Hodsman G., Isles C., Murray G., Usherwood T., Webb D., Robertson J. Factors related to first dose hipotensive effect of captopril: *prediction and treatment.* *Br. Med. J.* 1983; 286: 832-34.
- 4.- Mac Gregor G. et al. Essential hypertension effect of and oral inhibitor of angiotensin-converting enzyme. *Br. Med. J.* 1979; 2: 110.
- 5.- Manin't veld A., Wenting G., Schalekamp M. Does captopril lower blood pressure in anephric patients? *Br. Med. J.* 1979; 2: 110.
- 6.- Gavras H. et al. Antihypertensive effect of the oral angiotensin converting enzyme inhibitor S.Q. 14225 in man. *N. Engl. J. Med.* 1978; 298: 991-5.
- 7.- Brunner H. et al. Rational use of Captopril. *Lancet.* 1979; 1: 832.
- 8.- Atkinson A., Robertson J. Captopril in the treatment of clinical hypertension and cardiac failure. *Lancet.* 1979; 2: 836-39.
- 9.- Hawelka J. et al. Long term experience with captopril in severe hypertension. *Br. J. clin Pharmac.* 1982; 14: 71S-76S.
- 10.- Simpson F. Patología hipertensiva. *Farmacología clínica y Farmacoterapia de Avery.* 1981. Pag. 592.
- 11.- Kanuko Y. et al. Antihypertensive effect of low dose captopril in mild to moderate essential hypertension. Captopril Study Group of Japan, Japan.
- 12.- Alexander J. et al. Multicenter evaluation of Captopril combined with hidrochlorothiazide in mild to moderate essential hypertension. 9th, Scientific Meeting ISH. Mexico No. 12, 1982.
- 13.- Andren L. et al. Hydrochlorothiazide potentiates captopril more than atenolol in treatment of hypertension. 9th, Scientific Meeting ISH. Mexico No. 18, 1982.
- 14.- Ram, C.V.S. *Archives of Internal Medicine* 142: 914 (May. 1982).
- 15.- Atkinson A. et al. Captopril in renovascular hypertension: long-term use in predicting surgical outcome. *Br. Med. J.* 1982; 284: 1552.
- 16.- Santucci A. et al. Long-term Captopril treatment in moderate to severe hypertension. *Br. J. clin Pharmac.* 1982; 14: 77S-79S.
- 17.- Mimran A., Jover B. Maintenance of the antihypertensive efficacy of captopril despite consistent reduction in daily dosage. *Br. J. clin Pharmac.* 1982; 14: 81-S-85S.
- 18.- Silberbawer K. et al. Acute hipotensive effect of captopril in man modified by prostaglandin synthesis inhibition. *Br. J. clin Pharmac.* 1982; 14: 87S-93S.
- 19.- Veterans administration cooperative study group on antihypertensive agents *Racial differences in response to low-dose captopril are abolished by the addition of hydrochlorothiazide.* *Br. J. clin Pharmac.* 1982; 14: 97-S-101S.

- 20.- Rabinad E. et al. Captopril in essential hypertension. *Br. J. clin Pharmac*, 1982; 14: 103S.
- 21.- Andrén L. et al. Captopril and Atenolol combined with hydrochlorothiazide in essential hypertension. *Br. J. clin Pharmac*. 1982; 14: 107S-111S.
- 22.- Fernández A. et al. Captopril in the treatment of mild essential hypertension. *Br. J. clin Pharmac*, 1982; 14: 117S-120S.
- 23.- Stumpe K, et al. Long term efficacy of angiotensin converting enzyme inhibition with captopril in mild to moderate essential hypertension. *Br. J. clin Pharmac*. 1982; 14: 121S-126S.
- 24.- Weinberger M. Comparison of Captopril and hydrochlorothiazide alone and in combination in mild to moderate essential hypertension. *Br. J. clin Pharmac*. 1982; 14: 127S-131S.
- 25.- Kallerg B. et al. Long term experience of captopril in the treatment of primary (essential) hypertension. *Br. J. clin Pharmac*. 1982; 14: 133S-137S.
- 26.- Heel R. et al. Captopril: A Preliminary Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy *Drugs*. 1980; 20: 409.
- 27.- Kaplan N. The present and future use of β -blockers. *Drugs*. 1983; 25: (Suppl 2): 1-4.