

Tratamiento antihipertensivo con captopril en niños con coartación de aorta, comunicación interventricular e insuficiencia cardíaca congestiva

Captopril treatment in infants with coarctation of the aorta with ventricular septal defects and congestive heart failure

JULIUS HEGESH, M.D.; ADAM SCHNEEWEISS, M.D.; ZOHAR BARZILAY, M.D.;
ABRAHAM SHEM-TOV, M.D.; HENRY N. NEUFELD, M.D.

Heart Institute, Chaim Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Ramat Aviv, Israel.

Trabajo recibido para su publicación: 8/1984. Aceptado: 11/1984.

Address for correspondence (dirección postal): Adam Schneeweiss, M.D., Heart Institute, Chaim Sheba Medical Center, Tel-Hashomer 52621, Israel.

Infants with coarctation of the aorta complicated by congestive heart failure and hypertension, resistant to conventional treatment, present a high operative risk. We report two such infants in whom the clinical condition, resistant to conventional anti-congestive and anti-hypertensive treatment, was markedly improved by captopril. Captopril may be an optimal therapy for infants with this condition before corrective surgery.

Infants with coarctation of the aorta presenting with congestive heart failure are usually difficult to manage particularly if the coarctation is associated with other cardiac anomalies.^{1, 2}

Hypertension and even hypertensive crises which may accompany this condition, may enhance pulmonary edema or cause rupture of a cerebral aneurysm resulting in death. Therefore the hypertension should be controlled promptly as if there is a hypertensive crisis. Early surgical intervention is indicated when symptoms cannot be satisfactorily controlled.³ Congestive heart failure accompanying this condition should preferably be corrected prior to surgery, but this may not be possible.

The exact mechanism of hypertension in coarctation of the aorta is not known, though it has been vigorously investigated. It has been postulated that decreased renal blood flow with resulting hyperactivity of the renin angiotensin system,

Los niños con coartación de la aorta complicada por insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial resistentes a los tratamientos convencionales pueden presentar alto riesgo operatorio. Presentamos dos niños con estas características en los cuales su condición clínica de refractariedad a los tratamientos convencionales para la insuficiencia cardíaca y la hipertensión arterial pudo mejorarse apreciablemente mediante el captopril. Esta droga podría constituir la terapéutica óptima para niños afectados por aquella condición antes de la cirugía correctora.

Los niños con coartación de aorta que además presentan insuficiencia cardíaca son habitualmente de difícil manejo terapéutico, en especial si la coartación está asociada a otras anomalías cardíacas.^{1, 2}

La hipertensión arterial e incluso las crisis hipertensivas pueden acompañar a esta condición predisponiendo al edema pulmonar o causar la ruptura de un aneurisma cerebral y la muerte. Por todo esto la hipertensión arterial debe ser controlada en forma precoz de la misma manera que si se tratara de crisis hipertensivas. La intervención quirúrgica precoz está indicada cuando los síntomas no pueden ser controlados en forma satisfactoria.³ La insuficiencia cardíaca congestiva que acompaña a la coartación aórtica debería ser corregida preferentemente antes de la cirugía, aunque

may play a major role in the development of hypertension.⁴⁻⁶

We present here, two infants with severe coarctation of the aorta and hypertensive crises leading to repetitive episodes of severe pulmonary edema. However, since the edema and the hypertension were resistant to conventional therapy with digoxin, diuretics and hydralazin, and, as the ductus arteriosus was found to be closed on catheterization, prosteglandin was not given and treatment with captopril —an angiotensin converting enzyme inhibitor— was tried. This treatment produced improvement of heart failure and a favourable reduction of systolic blood pressure resulting in improved condition prior to surgical intervention.

CASE REPORT

Case 1

The first infant was a 4000 gram product of a full-term pregnancy and an uncomplicated delivery.

On the second day of life dyspnea and tachypnea were noted. The heart became active and a harsh systolic murmur grade 3/6 was heard in the lower left sternal border. The brachial pulses could be well palpated but the femoral pulses appeared to be weak. The ECG showed right ventricular hypertrophy and the chest radiography showed slight venous congestion. Because of persistent heart failure, the infant was digitalized. Left heart catheterization and selective left ventricular and aortic angiography were performed at the age of 10 days. Severe coarctation of the aorta, distal to the origin of left subclavian artery with a large non-restrictive ventricular septal defect was demonstrated. The ductus arteriosus was closed. Left ventricular ejection fraction (LVEF) as measured by planimetry was 0.32. The catheterization data are shown in Table 1.

After catheterization cyanosis and congestive heart failure persisted. The blood pressure, measured by a cuff manometer, was 160/80 mmHg. Despite additional treatment with furosemide followed by hydralazine, pulmonary edema ensued. The infant was intubated, ventilated and treatment with captopril (intravenously, 3 mg/kg/day in three divided doses) was started. Ten hours later the blood

no siempre es posible.

A pesar de haber sido intensivamente investigado, el mecanismo exacto de la hipertensión arterial en la coartación de la aorta es aún desconocido. Se ha postulado que una disminución del flujo sanguíneo renal, asociada con la hiperactividad resultante del sistema renina-angiotensina, puede desempeñar un papel de importancia en el desarrollo de la hipertensión.^{4,6}

En este artículo presentamos dos niños con coartación severa de la aorta y crisis hipertensivas que produjeron episodios repetitivos de edema pulmonar severo. No obstante, dado que el edema y la hipertensión fueron resistentes a la terapéutica convencional con digoxina, diuréticos e hidralazina y que durante el cateterismo se encontró el ductus arteriosus cerrado, no se administraron prostaglandinas y se ensayó el captopril, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina. Este tratamiento mejoró la insuficiencia cardíaca y redujo favorablemente la presión arterial sistólica, determinando una mejoría prequirúrgica significativa.

CASUÍSTICA

Caso 1

El primer niño pesaba 4 kg, producto de una gesta a término y de un parto sin complicaciones.

Durante el segundo día de vida presentó disnea y taquipnea. El corazón se volvió hiperquinético y se auscultó un soplo sistólico rudo grado 3/6 sobre el tercio inferior del borde esternal izquierdo. Los pulsos braquiales podían ser bien palpados, pero los femorales eran débiles. El ECG mostró hipertrofia ventricular derecha y la radiografía de tórax, leve congestión venosa. Debido a la persistencia de insuficiencia cardíaca, el niño fue digitalizado. A los diez días de edad se efectuó un cateterismo izquierdo y una angiografía selectiva de ventrículo izquierdo y aorta, que mostró severa coartación de la aorta, distal al origen de la arteria subclavia izquierda, y comunicación interventricular grande no restrictiva. El ductus estaba cerrado. La fracción de eyección ventricular izquierda determinada por planimetría fue de 0,32. La Tabla 1 resume los resultados del cateterismo.

Table 1
Case 1: Catheterization data
Left-heart study (before treatment with captopril)

	Through VSD					
	RV	PA	CPW	LV	AO	LA
Pressure (mmHg)	120/0-5			160/0-20	160/90	
O ₂ sat.	82%			90%	84%	
LVEF = 0.32						

Tabla 1
Caso 1: Datos del cateterismo
Estudio del corazón izquierdo (antes del tratamiento con captopril)

	A través de la comunicación interventricular					
	VD	AP	CP	VI	AO	AI
Presiones (mmHg)	120/0-5			160/0-20	160/90	
Saturación O ₂	82%			90%	84%	
Fracción de eyección VI = 0,32						

Table 2
Case 1: Catheterization data
(After treatment with captopril)

	RA	RV	PA	CPW	LV	AO	LA
Pressure (mmHg)	8	80/0-4	70/30	20			18
O ₂ sat.	72%	82%	82%				89%
LVEF = 0.43							

pressure was gradually lowered to 110/70 mmHg. After 24 hours the infant was extubated and a right heart catheterization was performed to study the hemodynamic condition and complete the anatomic evaluation prior to surgery. Post-captopril treatment LVEF was 0.43. The pressures and oxygen saturation values are shown in Table 2.

Captopril therapy was continued for 5 days during which time no clinical signs of congestive heart failure were observed and the maximal systolic blood pressure measured by cuff manometer was 120/75 mmHg. At this stage the child underwent surgery. Repair of the coarctation by subclavian flap was done and the VSD was left untouched. The child was released from hospital 18 days later.

Case 2

The second infant was a 4.500 gram 2 week old male, product of a normal pregnancy and delivery. Perioral cyanosis and signs of fatigue were noted during feeding. Physical examination demonstrated marked tachypnea with a respiratory rate of 80/min. The femoral pulses were absent. The brachial pulses were well palpated. There was a grade 3/6 systolic murmur at the lower left sternal border. Blood pressure was 140/90 mmHg. The chest X-ray showed marked arterial and venous congestion. The ECG showed signs of right ventricular hypertrophy.

Left and right heart catheterization and selective left ventricular and aortic angiography confirmed the diagnosis of severe coarctation of the aorta and a large membranous ventricular septal defect with a big left to right shunt and pulmonary hypertension. The pressures and oxygen saturations are shown in Table 3.

After catheterization he was hospitalized. Doppler blood pressure measuring showed that after crying there were long episodes of tachypnea, during which his blood pressure rose to 210/110 mmHg. Despite treatment with digoxin, diuretics and hydralazine, there were still sporadic spikes of uncontrollable hypertension with the blood pressure over 180/100 mmHg during one of these episodes. Frank pulmonary edema developed and the child was intubated and ventilated. At this point we started treatment with captopril intravenously. After 24 hours the blood pressure stabilized at 130/80 mmHg and the child was extubated. This therapy continued for 12 days until the infant was

Tabla 2
Caso 1: Datos del cateterismo
(Después del tratamiento con captopril)

	AD	VD	AP	PCP	VI	AO	AI
Presiones (mmHg)	8	80/0-4	70/30	20			18
Saturación O ₂	72%	82%	82%				89%
Fracción de eyección = 0,43							

Después del estudio hemodinámico la cianosis y la insuficiencia cardíaca congestiva persistieron. La presión arterial era de 160/80 mmHg. A pesar de tratamiento adicional con furosemida e hidralazina, se desencadenó un edema agudo de pulmón. El niño fue intubado y ventilado, iniciándose un tratamiento con captopril, 3 mg/kg/día, dividido en tres dosis. Diez horas después la presión arterial descendió gradualmente a 110/70 mmHg. Después de 24 horas del niño fue extubado y se realizó un cateterismo derecho para evaluar su condición hemodinámica y completar el estudio anatómico antes de la cirugía. La fracción de eyección ventricular izquierda postratamiento con captopril fue de 0,43. La Tabla 2 describe las presiones y los valores de saturación de oxígeno.

La terapéutica con captopril continuó durante cinco días, en los cuales no se observaron signos de insuficiencia cardíaca congestiva y la presión arterial sistólica máxima fue de 120/75 mmHg. En este momento se decidió realizar la cirugía. Se efectuó reparación de la coartación con un colgajo subclavio y no se corrigió la comunicación interventricular. El niño fue dado de alta 18 días después.

Caso 2

El segundo niño era un varón de dos semanas de edad con un peso de 4,5 kg y producto de gestación y parto normales. Presentó cianosis perioral y signos de fatiga durante la alimentación. El examen físico reveló taquipnea marcada, con una frecuencia respiratoria de 80/min. Los pulsos femorales estaban ausentes; los braquiales, en cambio, se palpaban bien. Presentaba un soplo sistólico 3/6 del tercio inferior del borde esternal izquierdo. La presión arterial era de 140/90 mmHg. La radiografía de tórax evidenció marcada congestión arterial y venosa. El ECG mostró signos de hipertrofia ventricular derecha.

El cateterismo cardíaco izquierdo y derecho y la angiografía selectiva ventricular izquierda y aórtica confirmaron el diagnóstico de severa coartación de aorta y comunicación interventricular grande en el sector membranoso del septum con un importante cortocircuito de izquierda a derecha e hipertensión pulmonar. La Tabla 3 describe las presiones y saturaciones de O₂.

Después del cateterismo el niño fue hospitalizado. El registro de presión arterial por Doppler mostró que luego del llanto existían prolongados episodios de taquipnea

Table 3
Case 2: Catheterization data

	RA	RV	PA	CPW	LV	AO	LA
Pressure (mmHg)	7	10/0-15	95/20	25	140/0-20	140/80	20
O ₂ sat.	63%	79%	75%		86%	86%	

operated upon.

Repair of the coarctation by subclavian flap was done successfully. The ventricular septal defect was left untouched. The child was released from hospital 23 days later.

DISCUSSION

Captopril is a "second generation" angiotensin converting enzyme inhibitor,⁷ used in the treatment of hypertension⁸ and congestive heart failure.⁹ It is not clear if inhibition of the renin-angiotensin system is its only mechanism of action, or whether other mechanisms such as: increase in the levels of the vasodilator compound bradykinin, increased production of vasodilator prostaglandins, impairment of vasoconstriction mediated by the sympathetic nervous system, potentiation of the baroreflex, increased parasympathetic activity or inhibition of vasopressin, also play a role.¹⁰⁻¹⁴ Many investigators, however, found positive correlation between the pre-treatment plasma renin activity and the anti-hypertensive effect of captopril.¹⁵⁻¹⁷ Captopril, therefore, seems to be an optimal drug for patients with a combination of high renin hypertension and congestive heart failure.

The combination of congestive heart failure and hypertension observed in infants with severe coarctation of the aorta represent a difficult problem in management. Early studies found no significant increase in plasma renin activity in these patients.¹⁸⁻²⁰ More recent studies, however, reported elevated plasma renin activity in coarctation of the aorta documented after fluid and sodium restriction.^{21, 23}

Treatment of both congestive heart failure and hypertension is essential in improving the condition of infants with coarctation of the aorta before corrective surgery. In our two patients, conventional regimens of treatment failed to achieve improvement, and, as the ductus was closed, prosteglandin was not tried. We achieved effective control of blood pressure and observed improvement in left ventricular ejection fraction followed by improvement of the congestive heart failure.

Tabla 3
Caso 2: Datos del cateterismo

	AD	VD	AP	PCP	VI	AO	AI
Presiones (mmHg)	7	100/0-15	95/20	25	140/0-20	140/80	20
Satur. O ₂	63%	79%	75%		86%	86%	

durante los cuales la presión arterial se elevaba hasta 210/110 mmHg. A pesar del tratamiento con digoxina, diuréticos e hidralazina se observaron picos esporádicos de hipertensión incontrolable, con cifras superiores a 180/100 mmHg durante uno de esos episodios. El desarrollo de un franco edema pulmonar determinó la intubación y ventilación asistida. Comenzamos entonces el tratamiento con captopril intravenoso. Después de 24 horas la presión arterial se estabilizó en 130/80 mmHg y el niño fue extubado. Esta terapéutica continuó durante 12 días hasta que pudo realizarse la cirugía.

La reparación de la coartación de la aorta mediante un colgajo subclavio se efectuó exitosamente. La comunicación interventricular no fue reparada. El niño fue dado de alta 23 días después.

DISCUSION

El captopril es un inhibidor de "segunda generación" de la enzima convertidora de la angiotensina, utilizado en el tratamiento de la hipertensión y de la insuficiencia cardíaca congestiva. Aún no ha sido aclarado si la inhibición del sistema renina-angiotensina es su único mecanismo de acción o si existen otros mecanismos capaces de desempeñar un rol¹⁰⁻¹⁴ tales como: aumento en los niveles de bradiquinina, producción aumentada de prostaglandinas vasodilatadoras, alteración de la vasoconstricción del reflejo barorreceptor, hiperactividad parasimpática o inhibición de la vasopresina. Numerosos investigadores, no obstante, han hallado correlación entre la actividad de renina plasmática antes del tratamiento y el efecto antihipertensivo del captopril.^{15, 17} En consecuencia, esta droga parece ser óptima para pacientes que combinan hipertensión con altos niveles de renina e insuficiencia cardíaca congestiva.

La combinación de insuficiencia cardíaca congestiva e hipertensión en niños con coartación aórtica severa configura un difícil problema terapéutico. Estudios iniciales no mostraron, en estos enfermos, un aumento significativo de la actividad renínica plasmática.^{18, 20} Sin embargo, en estudios más recientes se ha registrado una actividad renínica plasmática elevada en la coartación de la aorta,

The experience with captopril in congestive heart failure in complex congenital heart diseases is limited and not promising. In one series of patients with complex congenital heart disease, captopril caused severe hypotension. These patients, however, were not hypertensive and cases of coarctation were not included.²⁴

Our findings suggest that captopril is an important therapeutic agent in critically-ill infants with coarctation of the aorta, congestive heart failure and severe hypertension in whom surgery is planned. An important advantage of captopril in the treatment of congestive heart failure is the possibility to start intravenous administration and continue oral therapy with the same drug.

documentada después de restricción de líquidos y sodio.^{21, 23}

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y de la hipertensión es fundamental para obtener una mejoría de la condición clínica de los niños con coartación de aorta antes de cirugía correctora. En nuestros dos pacientes, los tratamientos convencionales fracasaron, y como el ductus estaba cerrado no se utilizaron prostaglandinas. Logramos controlar la presión arterial y observamos que la fracción de eyección ventricular izquierda aumentaba, con la correspondiente mejoría de la insuficiencia cardíaca congestiva.

La experiencia con captopril en la insuficiencia cardíaca congestiva en enfermedades cardíacas congénitas complejas es limitada y no pareciera promisorias. En una serie de pacientes con enfermedad cardíaca compleja, el captopril produjo hipotensión severa. Sin embargo estos pacientes no eran hipertensos y no fueron incluidos casos de coartación de aorta.²⁴

Nuestros hallazgos sugieren que el captopril es un agente terapéutico importante en niños críticamente enfermos con coartación de aorta, insuficiencia cardíaca congestiva y severa hipertensión, en quienes se planea cirugía correctiva. Una ventaja importante del captopril en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva es la posibilidad de comenzar su administración por vía intravenosa y continuar después por vía oral.

REFERENCES (BIBLIOGRAFIA)

1. Weyman AE, Feigenbaum H, Hurwitz RA, Girod DA, Dillon JC, Chang S: Cross-sectional echocardiography in evaluating patients with discrete subaortic stenosis. *Am J Cardiol* 37: 358-365, 1976.
2. DiSessa TG, Hagan AD, Isabel-Jones JB, Ti CC, Mercier JC, Friedman WF: Two-dimensional echocardiographic evaluation of discrete subaortic stenosis from the apical long-axis view. *Am Heart J* 101: 774-782, 1981.
3. Khan MM, Varma MPS, Cleland J, O'Kane HO, Webb SW, Mulholland HC, Adgey AAJ: Discrete subaortic stenosis. *Br Heart J* 46: 421-431, 1981; 189-194, 1976.
4. Parker FB, Jr, Streeten DHP, Sondheimer HM, Anderson GH, Jr: Hypertensive mechanisms in coarctation of the aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 80: 568-573, 1980.
5. Goldblatt H, Kahn JR, Hanzal RF: Studies on experimental hypertension. IX. The effect on blood pressure of constriction of the abdominal aorta above and below the site of origin of both main renal arteries. *J Exp Med* 69: 649-674, 1939.
6. Scott HW, Bahnson HT: Evidence for a renal factor in the hypertension of experimental coarctation of the aorta. *Surgery* 30: 206-217, 1951.
7. Cushman DW, Cheung HS, Sabo EF, Ondetti MA: Development and design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme. *Am J Cardiol* 49: 1390-1394, 1982.
8. Atkinson AB, Brown JJ, Cumming AMM et al: Captopril in the management of hypertension with renal artery stenosis: its long-term effects as a predictor of surgical outcome. *Am J Cardiol* 49: 1460-1465, 1982.
9. Cohn JN, Levine TB: Angiotensin-converting enzyme inhibition in congestive heart failure: the concept. *Am J Cardiol* 49: 1480-1483, 1982.
10. Morton JJ, Tree M, Casals-Stenzel J: Effect of infused captopril on blood pressure and the renin-angiotensin-aldosterone system in normal dogs subjected to varying sodium balance. *Am J Cardiol* 49: 1395-1399, 1982.
11. Johnston CI, Clappison BH, Anderson WP, Yasujima M: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and prostaglandins. *Am J Cardiol* 49: 1405-1409, 1982.
12. Swartz SL, Williams GH: Angiotensin-converting enzyme inhibition and prostaglandins. *Am J Cardiol* 49: 1405-1409, 1982.
13. Clough DP, Collis MG, Conway J, Hatton R, Keddie JR: Interaction of angiotensin-converting enzyme inhibitors with the function of the sympathetic nervous system. *Am J Cardiol* 49: 1410-1414, 1982.
14. Mancia G, Parati G, Pomidossi G et al: Modification of arterial baro-reflexes by captopril in essential hypertension. *Am J Cardiol* 49: 1415-1424, 1982.
15. Case DB, Atlas SA, Laragh JH, Sealey JE, Sullivan PA, McKinstry DN: Clinical experience with blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system by an oral converting-enzyme inhibitor (SQ 14225, captopril) in hypertensive patients. *Prog Cardiovasc Dis* 21: 195-206, 1978.
16. Atkinson AB, Brown JJ, Fraser R et al: Captopril in hypertension with renal artery stenosis and intractable hypertension;

- acute and chronic changes in circulating concentrations of renin, angiotensin I and II and aldosterone, and in body composition. *Clin Sci* 57 (Suppl 5): 139-143, 1979.
17. Gavras H, Brunner HR, Turini GA et al: Antihypertensive effect of the oral angiotensin converting enzyme inhibitor SQ 14,225 in man. *N Engl J Med* 298: 991-995, 1978.
 18. Amsterdam EA, Albers WH, Chritleib AR, Morgan CL, Nadas AS, Hickler RB: Plasma renin activity in children with coarctation of the aorta. *Am J Cardiol* 23: 396, 1969.
 19. Werning C, Schonbeck M, Wiedmann P, Laumann K, Gysling E, Wirz P, Siegenthaler W: Plasma renin activity in patients with coarctation of the aorta. A comment on the pathogenesis of prestenotic hypertension. *Circulation* 40: 731, 1969.
 20. Markeiwicz A, Wojczuk P, Kokof F, Cicha A: Plasma renin activity in coarctation of the aorta before and after surgery. *Br Heart J* 37: 721, 1975.
 21. Parker FB, Streeten DHP, Farrell B, Blackman MS, Sondheimer HM, Anderson GH: Preoperative and postoperative renin levels in coarctation of the aorta. *Circulation* 66: 513-514, 1982.
 22. Kurtzmann NA, Pillay VKG, Rogers PW, Nash D, Jr: Renal vascular hypertension and low plasma renin activity. *Arch Intern Med* 133: 195, 1974.
 23. Parker FB, Jr, Farrell B, Streeten DHP, Anderson GH: Hypertension mechanisms in coarctation of the aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 80: 568, 1980.
 24. Liebau G, Riegger AJG, Schanzenbacher P, Steilner H, Oehrlein S: Captopril congestive heart failure. *Br J Clin Pharmacol* 14 (Suppl 2): 193-199, 1982.