

## Tratamiento con captopril de la hipertensión arterial grave refractaria

JULIA H. HAUGER-KLEVENE\*  
MATILDE R. SANCHEZ\*\*  
HECTOR MOSSO\*\*\*

Sección de Hipertensión Arterial,  
VI Cátedra de Medicina,  
Instituto "Aráoz Alfaro",  
Hospital de Clínicas  
"José de San Martín", UBA,  
Buenos Aires.

\* Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Argentina.

\*\* Médico Concurrente de la VI Cátedra de Medicina.

\*\*\* Profesor Titular de la IX Cátedra de Medicina, Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires.

Este trabajo fue presentado en las Segundas Jornadas Internas de Clínica Médica de la VI Cátedra de Medicina, noviembre 1982.

Recibido para su publicación: 4/1983  
Aceptado: 11/1983

*El efecto hipotensor del captopril, un inhibidor de la enzima de conversión del sistema renina-angiotensina, se evaluó en 15 pacientes con hipertensión arterial esencial grave refractaria al tratamiento combinado con tres y cuatro drogas (presión arterial diastólica  $\geq 120$  mmHg) que presentaban niveles elevados o normales de actividad plasmática de renina y en una paciente con esclerodermia. El tratamiento se inició con 75 mg por día y la dosis máxima administrada fue 450 mg diarios. El captopril produjo un marcado descenso ( $p < 0,001$ ) de la presión arterial de  $205 \pm 17/121 \pm 11$  mmHg a  $161 \pm 10/97 \pm 10$  mmHg en 13 (86,6%) de los pacientes. En los dos pacientes restantes se obtuvo control adecuado de la presión arterial, administrando la combinación de captopril y labetalol. Los efectos colaterales fueron transitorios: proteinuria, eritema cutáneo y disgeusia. El captopril mejoró también a la paciente con esclerodermia, normalizando los niveles de presión arterial y la función renal. Los resultados de este estudio indican que el captopril es un tratamiento eficaz para pacientes con hipertensión esencial grave refractaria.*

Numerosos investigadores<sup>1</sup> han demostrado el efecto hipotensor del captopril (D-3-mercapto-2-metil-propranolol-L-prolina), un inhibidor de la enzima de conversión.<sup>2</sup> Esta enzima cataliza la conversión de la angiotensina I (AT I) a angiotensina II,<sup>3</sup> e inhibe la degradación de la bradikina, un potente vasodilatador endógeno.<sup>4</sup> Aunque todavía el mecanismo de acción del captopril no se conoce claramente, estudios recientes sugieren que el efecto hipotensor dependería de la inhibición de la generación de AT II<sup>2</sup> y subsecuente disminución de la secreción de aldosterona,<sup>5</sup> así como del aumento de la generación de bradikina.<sup>4</sup>

Como ha sido demostrado que el captopril es una droga útil para el tratamiento de la hipertensión arterial grave,<sup>6</sup> se consideró de interés evaluar su acción en pacientes con hipertensión esencial refractaria al tratamiento hipotensor convencional.<sup>7</sup>

### MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 15 pacientes con hipertensión esencial grave y una paciente con esclerodermia e hipertensión arterial.

Los pacientes con hipertensión arterial esencial grave, estable (fase II: OMS) eran 10 mujeres y 5 hombres de  $55,4 \pm 8,7$  años de edad (rango 47 a 65 años), que presentaban hipertensión arterial

diastólica en la posición supina  $\geq 120$  mmHg. El diagnóstico de hipertensión esencial se confirmó por estudios pertinentes clínicos y de laboratorio. Ninguno de los pacientes presentaba complicaciones viscerales de la hipertensión arterial (fase III: OMS). El fondo de ojo (clasificación Kirth-Wagener) era grado I en 3 pacientes, grado II en 11 pacientes y grado III en un paciente.

Los pacientes fueron seleccionados para recibir tratamiento con captopril debido a que presentaban niveles elevados de presión arterial sistólica (PAS),  $199 \pm 17$  mmHg, y diastólica (PAD),  $124 \pm 10$  mmHg, a pesar de estar recibiendo tratamiento antihipertensivo combinado adecuado<sup>7</sup> durante por lo menos un mes (Tabla 1), lo que permitió definirlos como refractarios al tratamiento antihipertensivo. Todos los pacien-

tes presentaban clearance de creatinina  $\geq 80$  ml/min ( $101,0 \pm 11,9$  ml/min, Tabla 2) y el 40% de ellos (6 pacientes) eran obesos (índice de Brocca  $\geq 50,0$ ). Tres de los hombres y dos de las mujeres eran fumadores (33,3%) (Tabla 2).

Durante el período de placebo (7-14 días) se realizaron los siguientes estudios: telerradiografía de tórax de frente, electrocardiograma, hemograma completo, glucemia, uremia, ácido úrico, creatinina sérica, colesterol, colesterol-HDL, triglicéridos, orina completa y estudio de hemostasia que incluyó: tiempo de coagulación, tiempo de retracción del coágulo, tiempo de sangría, tiempo parcial de tromboplastina (KPTT), tiempo de Quick y concentración de fibrinógeno y protrombina. Además, en 12 de los pacientes se midieron los niveles de actividad plasmática de renina (APR) en condiciones ba-

Tabla 1  
Pacientes con hipertensión arterial grave refractaria al tratamiento hipotensor convencional<sup>7</sup>

Paciente Nº	Edad	Sexo	Índice de Brocca	Tratamiento previo			Droga ac central	Tratamiento previo		
				PAS	PAD	FC		Bloqueante beta	Diurético	Vasodi- latador
1	61	M	47,3	200	120	80	+		+	+
2	52	F	38,5	200	120	78	+		+	+
3	65	F	50,0	200	150	80	+	+	+	+
4	33	F	44,5	210	140	76		+	+	+
5	59	F	43,2	180	120	80	+		+	
6	57	M	54,8	170	120	64	+	+	+	+
7	52	F	35,1	220	120	86	+		+	
8	64	F	50	170	110	64		+	+	+
9	65	M	41,7	230	130	88	+		+	+
10	59	F	59	210	120	78	+	+	+	
11	47	F	37,3	190	110	64		+	+	
12	52	F	47,4	190	120	76	+		+	+
13	64	M	50,1	210	130	102	+		+	+
14	47	F	80,0	200	120	86		+	+	
15	53	M	39,1	210	130	80	+		+	+
16*	55	F	36	170	110	76	+		+	
$\bar{X}$ DS	1-15	55,4	F:M	47,8	199	124	78,8			
		$\pm 8,7$	10:5	$\pm 10,7$	$\pm 17$	$\pm 10$	$\pm 10$			

Droga de acción central: guanfacina. Bloqueante betaadrenérgico: metaprolol o pindolol. Diurético: clortalidona. Vasodilatador: prazosin. Índice de Brocca: peso/altura.

\* Paciente con diagnóstico de esclerodermia.

sales (B) (4 horas de ambulaci3n, en la posici3n de pie y a las 12 horas y 30 minutos despu3s de la administraci3n de furosemda (D) (30 mg = 2 ml) por vfa intravenosa.<sup>8</sup> En la muestra basal (B) se midi3 adem3s la concentraci3n de aldosterona. La APR se midi3 por el m3todo de Haber y colaboradores<sup>9</sup> y los resultados se expresaron en nanogramas de angiotensina I (AT I) generados por ml de plasma, por hora de incubaci3n (ng AT I/ml/h). Los niveles de aldosterona se midieron por el m3todo de Vecsei y Gless<sup>10</sup> y los resultados se expresaron en picogramas por ml de plasma (pg/ml). No se realizaron estudios del sistema renina-angiotensina-aldosterona despu3s del tratamiento.

Durante el per3odo de placebo se realizaron controles m3dicos semanales y se registraron los s3ntomas en cada consulta. En este per3odo los niveles de PAS fueron  $228,4 \pm 36$  mmHg, los de PAD  $124,0 \pm 9,5$  mmHg y la

frecuencia card3aca fue  $78,8 \pm 10,6$  lat/min. Estos valores fueron similares a los observados durante el per3odo de terapia combinada (Tabla 1). El 53% de los pacientes (8 pacientes) no refiri3 sintomatologfa durante el per3odo de placebo, mientras que los 7 pacientes restantes se quejaron de los siguientes s3ntomas: mareo, cefaleas, insomnio, astenia, nicturia y precordialgia (Tabla 3).

La Tabla 2 muestra las caracterfsticas de los pacientes. Dos de ellos (n 8 y 13) presentaban diabetes mellitus controlada con antidiab3ticos orales y 3 pacientes (n 5, 9 y 14) estaban recibiendo tratamiento con hormona tiroidea debido a hipotiroidismo. Dos pacientes presentaban 3cido 3rico elevado ( $\geq 6,5$  mg%; n 4 y 5), 3 pacientes niveles de colesterol s3rico elevado ( $\geq 260$  mg/dl; n 3, 6 y 8) y 6 pacientes niveles de triglic3ridos s3ricos elevados ( $\geq 110$  mg/dl, n 3, 4, 7, 8, 11 y 14).

Tabla 2  
Caracterfsticas de los pacientes con hipertensi3n arterial grave refractaria

Paciente N3	APR ng AT/ml/h		Aldost. pg/ml B	K s3rico mEq/l	Ac. 3rico mg%	Glucemia mg%	Coolest. mg%	HDL-Col. mg%	Triglic3r. mg%	Clear. creatinina ml/min
	B	D								
1 <sup>o</sup>	5,0	11,5	230	5,4	5,5	82	240	52	107	88
2	7,5	11,0	240	4,8	4,2	95	200	36	76	102
3	5,0	20,8	185	4,0	6,8	87	287*	47	123*	96
4	—	—	—	3,9	7,4*	87	242	62	275*	119
5***	—	—	—	4,0	7,7*	70	222	58	99	109
6 <sup>o</sup>	—	—	—	5,0	6,2	86	270*	64	78	86
7	3,3 <sup>oo</sup>	14,3	175	4,6	4,3	100	196	60	116*	95
8***	4,1 <sup>oo</sup>	6,2	120	4,7	5,2	108	279*	45	140*	99
9***	6,5	12,0	170	4,6	5,4	100	181	44	83	80
10	7,5	21,3	415	4,0	5,9	108	208	42	86	100
11	6,6	30,1	270	3,8	4,8	100	181	44	144	126
12	5,0	13,0	360	4,4	4,5	78	200	65	84	113,5
13***	4,8 <sup>oo</sup>	20,8	130	4,9	4,1	103	183	33	71	94,2
14***	6,4	8,4	230	4,6	6,2	95	255	55	130*	103
15	6,0	18,5	195	4,0	4,6	104	227	40	70	104
16+	—	—	—	4,0	5,7	80	229	60	68	54,5

APR: actividad plasm3tica de renina. B: basal. D: 30 min despu3s de la administraci3n de furosemda; 20 mg, IV. +: esclerodermia. \*\*: tratamiento con hormona tiroidea. \*\*\*: diabetes mellitus tratada. El \* muestra los valores anormales. <sup>o</sup>: indica pacientes fumadores. <sup>oo</sup>: APR: rango normal.

La dosis inicial de captopril fue 75 mg diarios, repartidos en tres tomas una hora antes de las comidas. Se controló la presión arterial y el pulso cada 7 días durante el primer mes de tratamiento y el hemograma y el análisis de orina se repitieron cada 15 días durante las primeras 6 semanas de observación.

La dosis diaria de captopril se aumentó cada 15 días hasta que se observó la normalización de los niveles de PAD ( $\leq 90$  mmHg, posición supina) o hasta alcanzar la dosis máxima diaria de 450 mg. Los niveles de presión arterial fueron medidos por un solo observador en la posición sentada (10 min) y de pie (2 min) en el brazo derecho, tomándose como valor de registro la media de las dos últimas determinaciones realizadas con un esfigmomanómetro de mercurio. Se midió también en ambas posiciones la frecuencia cardíaca y se interrogó sobre la posible existencia de efectos colaterales. A los tres meses de tratamiento se repitieron los estudios realizados durante el período de placebo.

La respuesta terapéutica a la administración de captopril se clasificó en óptima (PAD  $\leq 90$  mmHg), satisfactoria (descenso de PAD  $\geq 20\%$ ) o nula (PAD no se modificó o el descenso fue  $< 20\%$ ).

Los resultados en el texto se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar (DS) y fueron analizados por el test t de Student.

## ESCLERODERMIA E HIPERTENSION ARTERIAL

Se estudió una paciente (paciente Nº 16) de sexo femenino de 55 años de edad, portadora de esclerodermia con hipertensión arterial de grado moderado, en fase II (OMS) de cuatro años de evolución.

La paciente presentaba disnea de esfuerzo moderado y fenómeno de Raynaud en las porciones distales de manos y pies, claudicación intermitente después de 200 metros de marcha agravados en períodos de baja temperatura. El examen físico mostró: peso, 54 kg; altura, 1,50 m (índice de Brocca, 36,0); PAS, 190 mmHg; PAD, 120 mmHg; frecuencia cardíaca, 76 lat/min. No se constataron fenómenos de vasculitis (fondo de ojo grado I), úlceras cutáneas, pero la piel de las extremidades se mostraba ligeramente indurada y brillante. Los resultados de laboratorio más significativos fueron: clearance de creatinina, 54,5 ml/min, con creatinina sérica 1,05 mg%; urea, 0,38 mg%; hematocrito, 40%; recuento de glóbulos blancos, 4.500  $\text{mm}^3$  y análisis de orina dentro de límites normales. La paciente recibió durante los cuatro años previos a su ingreso a este Servicio tratamiento intermitente con alfa-metil DOPA (250 mg/día), clorhidrato de amitriptilina (25 mg/día) y clorhidrato de amelorida (5 mg) con hidroclorotiazida (50 mg/día), sin conseguir normalizar en ningún momento los niveles de la presión arterial. El tratamiento con captopril (75 mg/día) produjo un rápido descenso (a los 14 días) de la presión arterial de 170/110 a 120/85 mmHg, sin que se observaran modificaciones significativas de la frecuencia cardíaca (de 80 a 76 lat/min). El tratamiento con la dosis indicada mantuvo los niveles de la presión arterial dentro del mismo rango, durante los seis meses de observación. El tratamiento aumentó el recuento de glóbulos blancos a 6.400  $\text{mm}^3$ , con fórmula normal, y descendió levemente el recuento de plaquetas de 345.000 a 285.000 plaquetas/ $\text{mm}^3$ . Además se observó un aumento del tiempo de coagulación y del KPTT de 9 a 12,5 min y de 47 a 53 segundos, respectivamente, mientras que el test de Quick disminuyó de 95% a 75% y la concentración de fibrinógeno de 441 mg% a 395 mg%. En

**Tabla 3**  
Hipertensión esencial arterial grave. Síntomas detectados durante el período de placebo

	Porcentaje de pacientes (n: 15)
Sin síntomas	53,3
Mareos	40
Cefalea	33,3
Insomnio	13,3
Nicturia	6,6
Astenia	6,6
Precordialgia	6,6

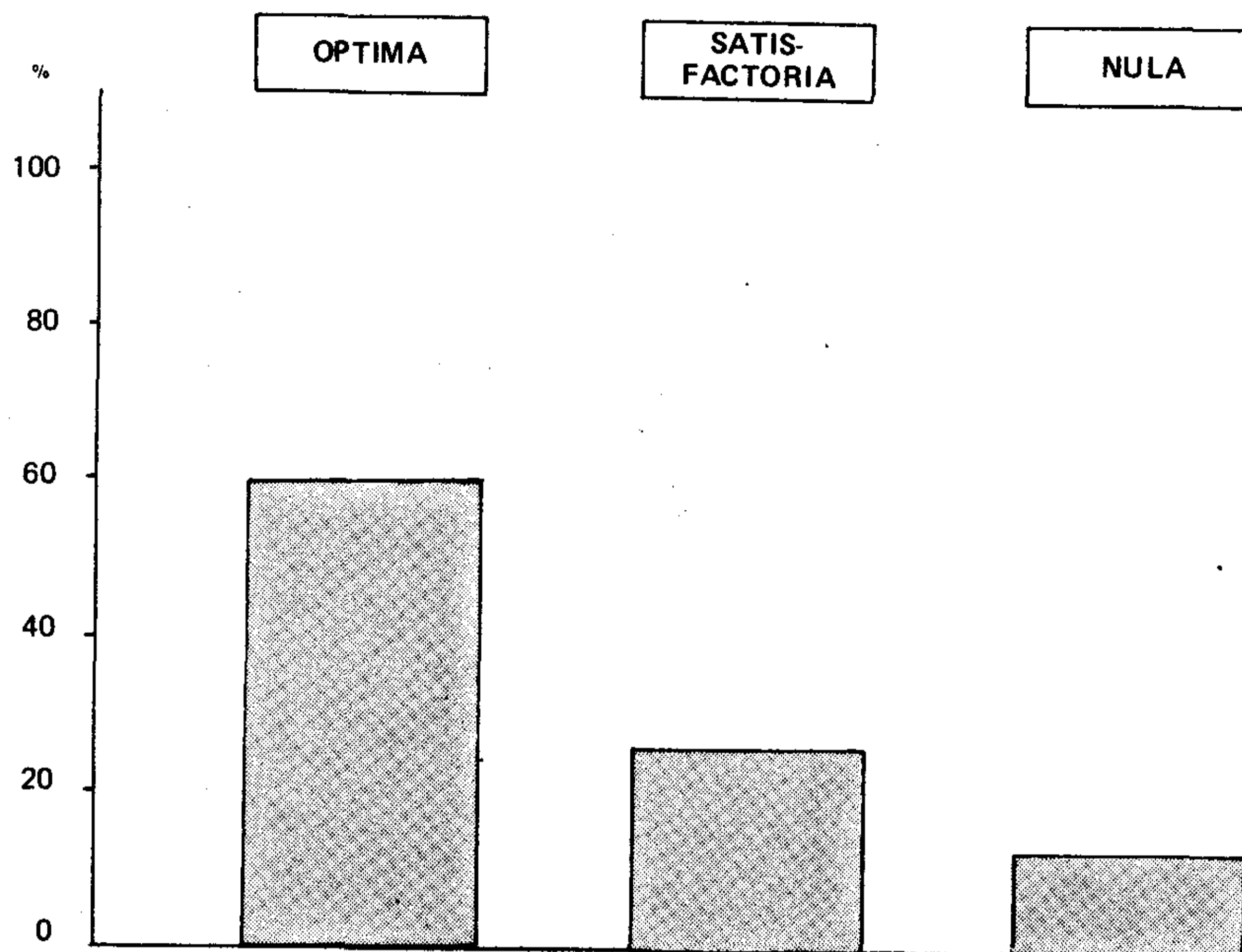


Fig. 1. Respuestas terapéuticas a la administración de captopril en la hipertensión grave refractaria.

contraste, el clearance de creatinina aumentó de 54,5 a 92,7 ml/min sin que se observaran modificaciones significativas de la creatinina plasmática (1,0 mg%). No pudieron determinarse los niveles de APR, ni antes ni después del tratamiento.

## RESULTADOS

El captopril produjo un descenso significativo ( $p < 0,001$ ) de los niveles de la presión arterial sistólica a  $161,0 \pm 10$  mmHg y de la PAD a  $97,1 \pm 10,5$  mmHg. La frecuencia cardíaca no se modificó en forma significativa;  $p$ : NS (placebo  $78,7 \pm 10,6$  lat/min; tres meses de tratamiento:  $78,7 \pm 7,7$  lat/min) (Fig. 1). El efecto hipotensor del captopril fue progresivo. A los 30 días de tratamiento, el 33% de los pacientes presentaba niveles de PAD dentro del rango normal (Fig. 2). Sin embargo, ya a los 15 días de tratamiento ocho de los pacientes (53,3%) mostraron una disminución significativa de los niveles de la PAD de  $12,5 \pm 6\%$  (rango 3,4% a 26,6%). A los 90 días de tratamiento el 60% de los pacientes presentaba respuestas óptimas y el 26,6% respuestas satisfactorias. El descenso en la PAS y PAD fue de 21,5% y 19,5%, res-

pectivamente. No se observó ni aumento de peso ni tampoco hipotensión ortostática durante el tratamiento. La dosis diaria administrada fue, en dos pacientes (14,2%) 75 mg/día; en dos pacientes (14,2%) 150 mg/día; en cinco pacientes (35,7%) 300 mg/día y en cinco pacientes (35,7%) 450 mg/día (en dos casos asociado a clortalidona, 50 mg/día). Sólo dos pacientes (13,4%) no respondieron a la administración del captopril en dosis máximas (Fig. 3 y Tabla 4), solo o asociado a clortalidona. En estos dos pacientes la administración de captopril (300 mg/día) asociado a labetalol (600 mg/día) produjo un adecuado control de los niveles de la presión arterial.

La APR se observó elevada en 8 de los 11 pacientes estudiados (72,7%) que completaron el período de estudio de tres meses. El resto de los pacientes presentó niveles de APR dentro del rango normal (0,8 a 4,8 mg AT I/ml/h).<sup>11</sup> No se observó correlación entre los niveles de APR inicial, ni entre el aumento de la APR inducido por la furosemida, con el descenso de la PAD ( $r: -4,35$ ), ni con la dosis de captopril administrada ( $r: -3,35$ ). Cabe señalar, sin embargo, que las respuestas insuficientes se obser-

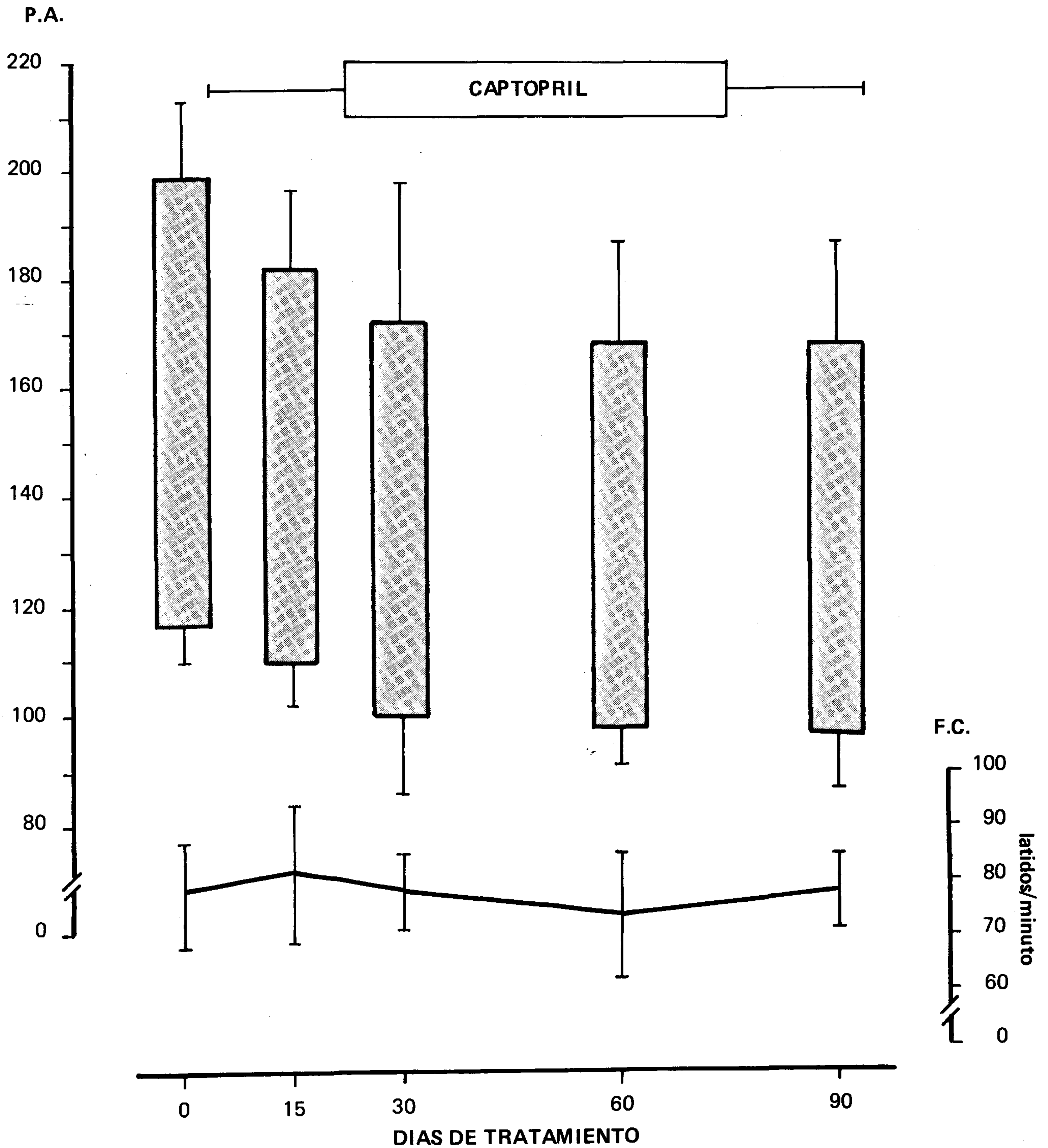


Fig. 2. Efecto del captopril en los niveles de presión arterial y frecuencia cardíaca en pacientes con hipertensión grave refractaria.

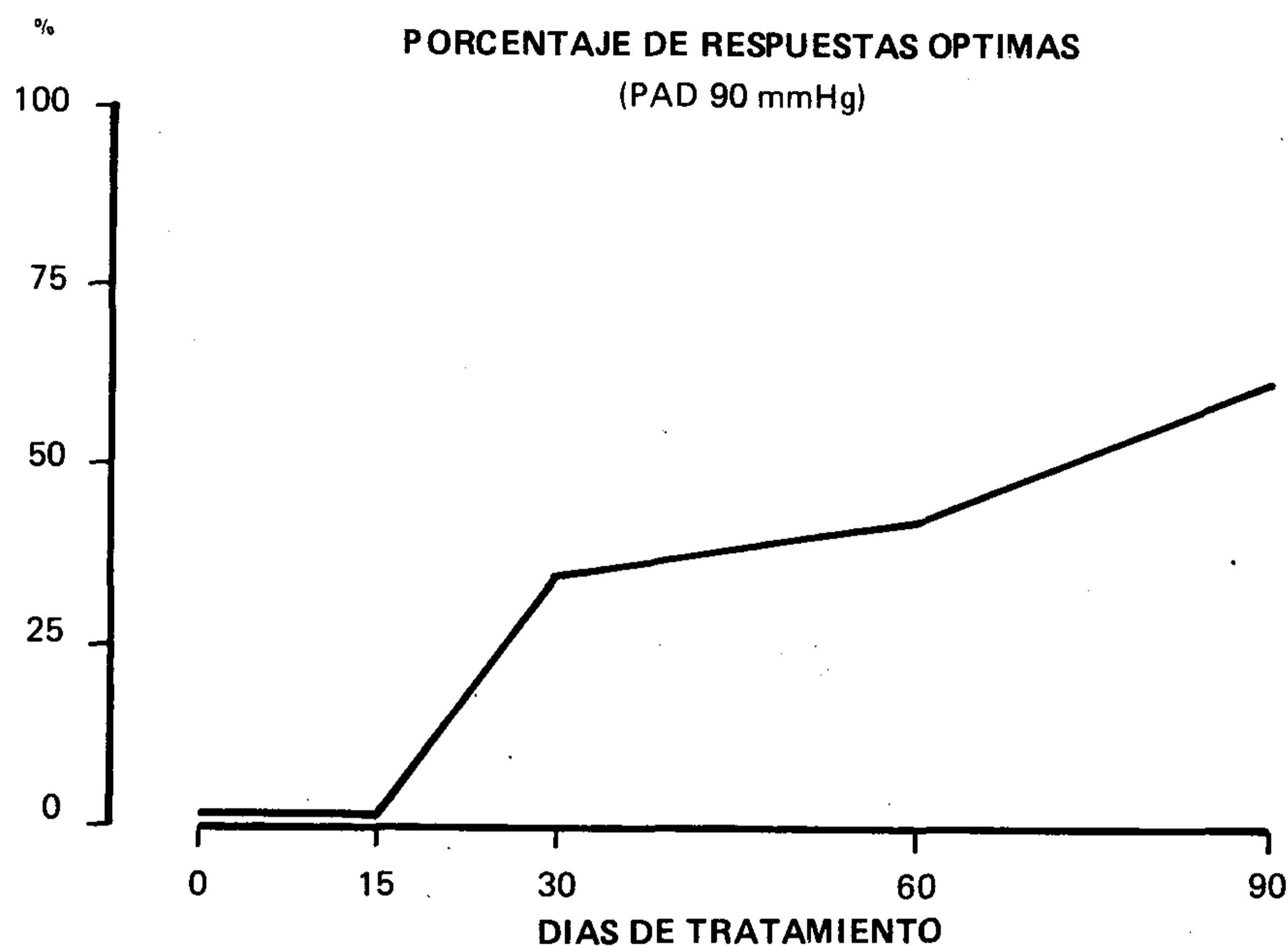


Fig. 3. Efecto del captopril en la hipertensión arterial grave refractaria.

varon en los pacientes que presentaban niveles de APR dentro del rango normal (n 7, 8 y 13; Tabla 5).

La media de los niveles basales de aldosterona plasmática fue  $226,6 \pm 83$  pg/min. Los tres pacientes que presentaron niveles de APR dentro del rango normal, presentaron también niveles plasmáticos normales de aldosterona (50-175 pg/ml) (Tabla 2).

La Tabla 6 muestra que el tratamiento con captopril no produjo modificaciones significativas en los parámetros medidos en el estudio de hemostasia. No se observaron tampoco cambios en el ECG ni en los parámetros de laboratorio evaluados a los tres meses de tratamiento. Se observó proteinuria en cinco pacientes en los cuales no se había comprobado previamente enfermedad renal, ni proteinuria. Ninguno de los pacientes desarrolló síndrome nefrótico, pero en dos de ellos dicho signo persistió durante los tres meses de observación. El 50% de los pacientes mostró un descenso leve (p: NS) del recuento de los glóbulos blancos, sin leucopenia ni evidencias clínicas de agranulocitosis. La fórmula se normalizó espontáneamente sin que fuera necesario interrumpir el tratamiento.

La presencia de eritema cutáneo pruriginoso se observó en cuatro pacientes. En tres de ellos esta manifestación fue transitoria y desapareció espontáneamente. Estos pacientes eran un hombre de 64 años con diabetes mellitus (paciente n 13) y 3 mujeres de 52 años (pacientes n 2, 7 y 12), dos que padecían de edema cíclico idiopático<sup>12</sup> (pacientes n 2 y 12) y otra que había mostrado respuestas cutáneas (maculopapulas pruriginosas) a la administración de distintos betabloqueantes (paciente n 7).

La Tabla 7 muestra los otros efectos colaterales observados durante el tratamiento. El tratamiento hizo desaparecer, excepto por los mareos (disminuyeron de 40% a 31%), todos los síntomas que los pacientes presentaban durante el período de placebo. La disgeusia, la pérdida del apetito y pirosis desaparecieron espontáneamente durante el primer mes de tratamiento.

#### DISCUSION

Los resultados de este estudio indican que el captopril es un tratamiento eficaz para controlar en forma satisfactoria los niveles de presión arterial en pacientes con hipertensión arterial grave, refractaria al tratamiento convencional con

tres y cuatro drogas.<sup>7, 13</sup> El 86,6% de los pacientes respondió al captopril administrado como único tratamiento y el resto de los pacientes respondió, como fuera demostrado por El-Matri y colaboradores,<sup>14</sup> a la combinación de captopril y labetalol. La droga en dosis bajas (75 mg/día) normalizó también los niveles de la presión arterial en la paciente con esclerodermia e hipertensión.

Aunque el efecto hipotensor del captopril fue independiente de los niveles iniciales de APR y de la respuesta del sistema renina-angiotensina a la administración de un diurético, se observó, como fuera demostrado por otros investigadores,<sup>16, 17</sup> que la magnitud de la respuesta, en los pacientes que presentaban niveles elevados de APR, fue mayor que la observada

en pacientes que presentaban niveles de APR dentro del rango normal.

La droga no modificó significativamente la frecuencia cardíaca. La ausencia de taquicardia a pesar del marcado descenso de los niveles de la presión arterial inducido por el tratamiento,<sup>18</sup> sugiere que el captopril podría modificar, ya sea directamente o a través de la disminución de la secreción de catecolaminas, el tono de los barorreceptores.<sup>19</sup>

Cuando se administra un tratamiento combinado de drogas de acción central y/o bloqueantes betaadrenérgicos con vasodilatadores y diuréticos a pacientes con hipertensión grave refractaria se debe considerar siempre, por un lado, la necesidad de un tratamiento efectivo versus los problemas causados por los efectos

**Tabla 4**  
Niveles de presión arterial sistólica y diastólica después de administrar captopril durante tres meses

Paciente Nº	Presión arterial sistólica (mmHg)			Presión arterial diastólica (mmHg)			Respuestas de la presión arterial diastólica		
	P	Tres meses	Δ	P	Tres meses	Δ	Optima	Satisfactoria	Nula
1*	210	160	-50	120	90	-30	+		
3**	220	180	-40	150	120	-30			+
4	190	160	-30	120	90	-30	+		
5	180	160	-20	110	95	-15	+		
6	200	160	-40	120	100	-20		+	
7	220	180	-40	130	110	-20		+	
8**	170	170	0	110	110	0	+		
9	230	160	-70	130	90	-40	+		
10	210	150	-60	110	95	-15	+		
11	210	150	-60	110	80	-30	+		
12	210	160	-50	120	90	-30	+		
13	200	170	-30	120	100	-20		+	
14	200	150	-50	130	100	-30		+	
15	230	150	-80	115	90	-25	+		
16°	170	130	-40	110	90	-20	+		
$\bar{X} \pm DS$	205	161	-44	121	97,1	-23,6	60%	26,6%	13,4%
1-15	$\pm 17$	$\pm 10$	$\pm 20$	$\pm 11$	$\pm 10,5$	$\pm 9$			

\*: Paciente hizo posteriormente tolerancia (220-110; 110 días). \*\*: Falta de respuesta a tratamiento pese a administrar diurético: clortalidona, 50 mg/día. Δ: Diferencia de la PAS y PAD: última semana de placebo (P) versus tres meses de tratamiento. °: Paciente con esclerodermia.



**Tabla 5**  
**Efecto del tratamiento con captopril (indicado en mg/día) en los niveles de presión arterial diastólica en los pacientes en los cuales se midió la actividad plasmática de renina (APR) en condiciones basales (B) y postfurosemida (F)**

Paciente Nº	APR (ng ATI/ml/h)			Presión arterial diastólica (mmHg)			Dosis (mg/d)
	B	F	$\Delta_1$	Placebo	Tres meses	$\Delta_2$	
1	5,0	11,5	6,5	120	90	30	300
3	5,0	20,8	15,8	150	120	30	450
7	3,3*	14,3	11,0	130	110	20	300
8	4,1*	6,2	2,1	110	110	0	300
9	6,5	12,0	5,5	130	90	40	450
10	7,5	21,3	13,8	130	95	15	300
11	6,6	30,1	23,5	110	80	30	75
12	5,0	13,0	8,0	120	90	30	75
13	4,8*	20,8	16,0	120	100	20	450
14	6,4	8,4	2,0	130	90	40	450
15	6,0	18,5	12,5	130	90	40	300

\*: Niveles de APR dentro del rango normal (0,8 a 4,8 ng ATI/ml/h).  $\Delta_1$ : Diferencia entre el valor basal (B) y después de la administración de furosemida (F).  $\Delta_2$ : Diferencia en los niveles de presión arterial diastólica en el período de placebo y después de tres meses de tratamiento.

**Tabla 6**  
**Estudios de hemostasia realizados durante la administración de placebo y a los tres meses de tratamiento con captopril**

	Valores normales	Placebo	Captopril (tres meses)
Recuento de plaquetas (n/mm <sup>3</sup> )	800.000	467.000 ± 94.000 (12)	481.000 ± 106.000 (10)
Tiempo de sangría (minutos)	1-7	3,2 ± 1,3 (12)	3,1 ± 0,8 (10)
Tiempo de coagulación (minutos)	5-15	13,7 ± 1,8 (10)	12,5 ± 1,8 (10)
Tiempo parcial de tromboplastina (segundos)	34-50	39,5 ± 4,2 (11)	42,6 ± 2,8 (9)
Lisis de euglobulinas (minutos)	90-240	100 ± 40 (11)	100 ± 20 (9)
Test de Quick (%)	70-100	77,4 ± 9,4 (11)	87,9 ± 10,7 (10)
Concentración de protrombina (mg/dl)	1-10	5 ± 2,7 (9)	5,1 ± 2,6 (9)
Concentración de fibrinógeno (mg/dl)	175-400	285 ± 72 (11)	279 ± 58 (9)

Los números entre paréntesis indican el número de pacientes en cada grupo.

Tabla 7  
Tratamiento de la hipertensión grave con captopril  
Efectos colaterales

	Porcentaje de pacientes (n: 16)
Sin síntomas	31
Descenso de glóbulos blancos (sin leucopenia)*	50
Mareos	31
Proteinuria	31
Eritema cutáneo**	25
Pérdida del apetito	25
Disgeusia	18
Pirosis	12
Astenia	6
Cefalea	6
Náuseas	6
Palpitaciones	6

\*: Glóbulos blancos descendieron  $\bar{X} \pm DS$ :  $1.671 \pm 914$  leucocitos/mm<sup>3</sup>, P: NS. \*\*: En un paciente obligó a la suspensión del tratamiento.

colaterales.<sup>20</sup> Se sabe que las drogas potentes que se usan generalmente, en este tipo de pacientes, como las drogas de acción central,<sup>21</sup> el minoxidil<sup>22</sup> y/o la guanetidina,<sup>23</sup> producen efectos colaterales importantes, tales como la sedación,<sup>21</sup> el hirsutismo<sup>22</sup> e hipotensión ortostática,<sup>23</sup> respectivamente, que a menudo interfieren con la vida cotidiana de los pacientes y son causas frecuentes de abandono de tratamiento. En este estudio, el 31% de los pacientes no mostraron síntomas durante el tratamiento, y en un solo paciente el tratamiento debió suspenderse debido a la magnitud del eritema cutáneo. El rash cutáneo ha sido atribuido, como el que ocurre por la administración de la penicilamina, al grupo sulfidrilo de la molécula.<sup>16</sup> Este efecto colateral, aunque transitorio, fue el problema más importante que aquejó a los pacientes debido al prurito. Cabe hacer notar, sin embargo, que en los pacientes (4) en que se lo observó, existían patologías previas

que podrían favorecer el desarrollo de las manifestaciones cutáneas.

La causa de la proteinuria no se conoce<sup>24, 25</sup> en este momento, ya que en ninguno de los pacientes se realizó biopsia renal. El significado de este hallazgo no es claro,<sup>26</sup> ya que no se sabe si ocurre como deterioro de la función renal en pacientes con hipertensión arterial grave, como consecuencia de la disminución de la presión arterial o por un efecto directo nefrotóxico de la droga, aunque esta última posibilidad es poco probable, ya que investigadores<sup>26</sup> que realizaron biopsias renales en pacientes tratados con captopril que mostraban proteinuria no pudieron detectar cambios en la membrana glomerular basilar.

Como recientemente Schrader y colaboradores<sup>27</sup> indicaron que el captopril disminuye la KPTT y la fibrinólisis, que juegan un papel importante en las complicaciones cerebrovasculares en pacientes con hipertensión arterial grave,<sup>27</sup> se consideró de interés realizar los estudios de hemostasia antes y durante el tratamiento con captopril. Los resultados de este estudio no demostraron, en contraste con las observaciones de estos investigadores,<sup>27</sup> modificaciones significativas de la coagulación sanguínea.

A pesar del gran número de drogas hipotensoras que existen en la actualidad, muchos pacientes son refractarios a los distintos tratamientos. Este estudio confirmó las observaciones de numerosos investigadores<sup>13, 15-19, 26</sup> que demostraron la efectividad del captopril para tratar la hipertensión arterial grave refractaria. Además pudo ser utilizado en la mayor parte de los pacientes como único tratamiento.

El mecanismo de acción del captopril, droga que inhibe la enzima de conversión del sistema renina-angiotensina,<sup>2</sup> no se conoce aún claramente. El captopril actúa como un vasodilatador,<sup>26</sup> pero en contraste con otras drogas vasodilatadoras no produce ni retención de líquidos,<sup>26</sup> taquicardia,<sup>19</sup> ni tampoco hipotensión ortostática,<sup>26</sup> por lo que ofrece ventajas reales sobre los tratamientos combinados.

En conclusión, debe considerarse a esta nueva droga hipotensora como el tratamiento de opción para pacientes con hipertensión grave debido a su alta efectividad. Finalmente, en este

estudio se confirmaron los resultados de otros investigadores que demostraron el valor del captopril para el tratamiento de pacientes con esclerodermia.<sup>14</sup>

#### TREATMENT OF DRUG-RESISTANT HYPERTENSION WITH CAPTOPRIL

*The antihypertensive effect of captopril, an inhibitor of the converting enzyme was evaluated in 15 patients with severe (diastolic blood pressure:  $\geq 120$  mmHg) drug-resistant essential hypertension (phase II) presenting high and normal plasma renin activity levels and in one patient with scleroderma. Active treatment began with captopril (75 mg/day) and the maximum dose given was 450 mg/day (5 patients). Treatment produced a significant decrease in blood pressure levels from  $205 \pm 17/121 \pm 11$  mmHg to  $161 \pm 10/97 \pm 10$  mmHg ( $p < 0,001$ ) in 13 (86.6%) patients. In the other 2 patients adequate control of blood pressure was obtained with the combination of captopril and labetalol. Prominent side effects although transient, were proteinuria, skin rash, and taste disturbances. Captopril improved also the patient with sclerodermia. The results of this study indicate that captopril is an effective treatment for patients with severe drug-resistant hypertension.*

#### AGRADECIMIENTO

*Se agradece al Laboratorio ELEA Argentina el captopril y el labetalol donados para tratar a los pacientes que participaron en el estudio.*

#### BIBLIOGRAFIA

1. Brunner HR, Gross F: *In* Recent advances in hypertension therapy. Excerpta Médica. Simposio - Congreso Internacional de Medicina Interna. Hamburgo, RFA, 1981.
2. Ferguson RK, Brunner HR, Turini GA, Gavras H, Mc Kinstry DN: A specific orally active inhibitor of angiotensin - Converting enzyme in man. *Lancet* 1: 775, 1977.
3. Hauger-Klevene HJ: Sistema renina-angiotensina-aldosterona en clínica médica. *In* Libertum L (ed): Radioinmunoensayo. Ed López, Buenos Aires, 1980.
4. Vinci JM, Horwitz D, Zusman RM, Pisano JJ, Catt KJ, Keiser HR: The effect of converting enzyme inhibition with SQ-20.881 on plasma and urinary kinins, prostaglandin E and angiotensin II. *Hypertension* 1: 416, 1979.
5. Atlas SA, Case DB, Sealy JE, Laragh JH, Mc Kinstry DN: Interruption of the renin-angiotensin system in hypertensive patients by captopril induces sustained reduction in aldosterone secretion, potassium retention and natriuresis. *Hypertension* 1: 274, 1979.
6. Atkinson AB, Lever AF, Brown JJ, Robertson JIS: Combined treatment of severe intractable hypertension with captopril and diuretic. *Lancet* 2: 105, 1980.
7. Normas de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. Ministerio de Salud Pública y Medio Ambiente, Argentina, 1979.
8. Hauger-Klevene JH: Sal, stress e hipertensión arterial. *Semana Médica* 150: 389, 1977.
9. Haber E, Koerner T, Page L, Kliman B, Purnode A: Applications of radioimmunoassay for angiotensin I to the physiological measurements of plasma renin activity in normal subjects. *J Clin Endocr* 10: 1349, 1969.
10. Vecsei P, Gless HK: Aldosterone. Ed Enke Verlag. Heidelberg, RFA, 1976.
11. Hauger-Klevene JH: Renin levels and cardiovascular morbidity. A prospective study of the effect of beta adrenergic blocking drugs. *Cur Med Res Opinion* 7 (7): 443, 1981.
12. Hauger-Klevene JH: Edema cíclico y secreción autónoma de prolactina. *Rev Obs Ginecol Lat Am* 37 (7): 185, 1979.
13. Gavras H, Brunner HR, Turini GA, Kershaw GR, Tiffet GP, Cuttelod S, Gavras I, Vukovich RA, Mc Kinstry DN: Antihypertensive effect of the oral angiotensin-converting enzyme inhibitor SQ-14225 in man. *New Engl J Med* 298: 991, 1978.
14. El-Matri A, Larabi MS, Kheder A, Belkania C, Kechrid C, Ben Maiz H, Ben Ayed H: Intérêt de l'association captopril et labétalol dans le traitement de l'hypertension réfractaire. *La Nouvelle Presse Médicale* 11 (21): 1611, 1982.
15. Zawasa ET, Clements PJ, Furst DA, Bloomer HA, Paulus HE, Maxwell MH: Clinical course of patients with scleroderma renal crisis treated with captopril. *Nephron* 27: 74, 1981.
16. Bravo EL, Tarazi RC: Converting enzyme inhibitor with an orally active compound in hypertensive man. *Hypertension* 1: 39, 1979.
17. Fabre L, Frazer MG, Hollifield JW: An orally active angiotensin I-converting inhibitor for therapy of hypertension. *Clin Res* 26: 23, 1978.
18. Cody RT, Tarazi RC, Bravo EL, Fouad FM: Haemodynamics of orally active enzyme inhibitor (SQ-14225) in hypertensive patients. *Clin Sci Molec Med* 55: 453, 1978.
19. Heavy DJ, Reid JL: The effect of SQ-14225 on baroreflex sensitivity in conscious normotensive rabbits. *Brit J Pharmacol* 64: 389, 1978.
20. Atkinson AB, Robertson JIS: Benefits versus risks of captopril therapy. *In* Brunner HR (ed): Simposio Recent Advances in Hypertension Therapy, p 50. Excerpta Médica, Amsterdam, 1980.
21. Lilja M, Jounela AJ, Juustila H, Marvola M: Antihypertensive effect of clonidine. *Clin Pharmac Therap* 25: 864, 1979.
22. Dormois JC, Young JL, Nies AS: Minoxidil in severe hypertension. *Am Heart J* 90: 360, 1976.
23. Zaimis E: The interruption of ganglion transmission and its problems. *J Pharm Pharmacol* 4: 497, 1955.
24. Case DL, Atlas SA, Mouradian JA, Fishman RA, Sherman RL, Laragh JH: Proteinuria during long-term captopril therapy. *JAMA* 244: 346, 1980.

25. Rosendorf C, Milne FJ, Levy H, Ninin DT, Lewin JR: Nephrotic syndrome during captopril therapy. *South African Med J* 58: 172, 1980.
26. Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS: Captopril: a preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 20: 409, 1980.
27. Schrader II, Kostering H, Freudenberg B, Gröner HJ, Kirchertz EJ, Scheler F: Activation of blood coagulation in patients with severe hypertension before and during antihypertensive therapy with converting enzyme inhibitor. IX Congr Mundial Cardiology, Moscú, 1982.
28. Kannel WB, Mc Gee D, Gordon T: A general cardiovascular risk profile. The Framingham Study. *Am J Cardiol* 38: 46, 1976.