

11226  
12E  
29j



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
CLINICA MARINA NACIONAL  
I. S. S. S. T. E.

**CORRELACION DE LA RESPUESTA CON EL USO  
DE UN ANTIHIPERTENSIVO (CAPTOPRIL) EN  
PACIENTES CON HIPERTENSION ARTERIAL  
SISTEMICA PRIMARIA EN LA CLINICA MARINA  
NACIONAL DEL I.S.S.S.T.E. MEXICO, D.F. MAYO-  
JULIO DE 1991.**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

P R E S E N T A :

**DRA. MARTHA LETICIA GUTIERREZ GONZALEZ**

ASESOR DE TESIS:

Dr. Carlos Eduardo Centurión Vigil

México, D. F.

Noviembre, 1991



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



## I N D I C E

I. - Marco Teórico.....	1
I.1 Antecedentes.....	1
II. - Planteamiento del problema.....	30
I.1 Justificación.....	30
III. - Objetivos.....	40
IV. - Metodología.....	41
V. - Tabulación y gráficas.....	46
VI. - Análisis.....	67
VII. - Resultados.....	68
VIII. - Análisis.....	73
IX. - Conclusiones.....	77
X. - Bibliografía.....	79

## 1. BASES TÉCNICAS

### 1.1. ANTECEDENTES:

Desde hace más de 50 años sabemos la importancia que tiene medir las presiones arteriales de los pacientes; sin embargo la situación, en 1978, continúa así: La presión normal aún no ha sido definida de manera clara y convincente y el valor normal de toda una población para diferentes edades y sexos, es desconocido. Llega 50 años más tarde su afirmación todavía puede utilizarse para señalar el estado del problema (20).

La Hipertensión arterial sistémica es difícil de definir ya que se trata de un parámetro de origen multifactorial dotado de una gran variabilidad. En condiciones normales la presión arterial media tiene fluctuaciones amplias que oscilan desde 50 mmHg (durante el sueño), hasta 190 mmHg (por ejemplo durante el buceo), las emociones, el dolor, el ejercicio físico, la posición, el frío y el reposo alteran la medición. El ciclo circadiano de esta variable además, sufre el efecto de las variaciones fisiológicas acabadas de mencionar, muestra cifras menores en las últimas horas de la madrugada y un incremento considerable en las primeras horas de la mañana y en las últimas de la tarde. Estudios epidemiológicos han mostrado una fuerte correlación entre la presencia de cifras habituales de presión arterial mayores de 160/100 mmHg y la aparición subsiguiente de enfermedad cardiovascular. En base a estas observaciones realizadas en adultos, se define a la hipertensión arterial, sistémica como una situación en que el promedio habitual de presión arterial es superior a 160/100 mmHg.

Para la Organización Mundial de la Salud, este límite es de 15/100 mmHg. (17)

La prevalencia arterial sistólica es variable en diferentes poblaciones, en general es más baja en países de pobre desarrollo socio-cultural. En estudios epidemiológicos aislados la cifra fluctúa entre 30% (población del Norte del Japón) hasta 2.3% (India (10)). En la mayoría de países de nivel económico alto, esta cifra es de alrededor de 15%. En la República Mexicana se ha encontrado una frecuencia de 11.7% (población adulta trabajadora en la Ciudad de México), de 12% (municipio de Toluca, México), población entre 30 y 50 años, y 24% (Ciudad de Nuevo Laredo, Tamaulipas, en sujetos mayores de 30 años), en niños la prevalencia de hipertensión arterial es de 1.2%. En Tlaxiaco México, apenas alcanza al 1%. (17)

La hipertensión arterial es el factor de riesgo más importante para la aparición de enfermedad cardiovascular y una de las principales causas de insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y enfermedad cerebrovascular. Varios factores contribuyen a que se descuide su detección y tratamiento, la etiología no se conoce bien, el tratamiento debe mantenerse durante toda la vida y la enfermedad suele mantenerse asintomática hasta que aparecen sus complicaciones. (3)

En el estudio de Framingham en EE.UU. se demostró que el principal factor de riesgo en el desarrollo de ateroesclerosis es la hipertensión arterial, seguido del tabaquismo y la hiperlipidemia. (18)

En estudios prospectivos se ha demostrado que la proporción de muertes por



enfermedad cardiovascular aumenta con el nivel previo de las cifras de presión arterial. Específicamente entre 50% y 51% de los hombres y mujeres que suferan de problemas cardiovasculares tienen hipertensión arterial (cifras mayores de 140/90 mmHg). En México la mortalidad por causas cardiovasculares en toda la población general en 1977-1978 ocupó el 4o lugar y el 1o en individuos mayores de 60 años. (20)

### Características Epidemiológicas de la Hipertensión Arterial:

a). - Agregación familiar: es un hecho conocido que la hipertensión arterial tiene una fuerte tendencia familiar, en un corte transversal de población hipertenso estudiado en el Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez, 68% de 348 individuos tuvieron un familiar en primer grado (padre o hermano) con hipertensión arterial. El argumento más sólido de la presencia de un factor genético en esta enfermedad es la estrecha y casi correspondencia de las cifras de presión arterial en gemelos idénticos que en gemelos fraternales. (11)

b). - Obesidad: 74% de la población hipertensa que estudió el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez tenía un sobrepeso mayor del 10%. En el estudio prospectivo de Framingham, EUA, la relación entre un sobrepeso mayor del 10% del ideal o de un pliegue cutáneo grueso con una cifra elevada de presión arterial fue significativa. (12)

Mientras que la hipertensión arterial aumenta la post-carga del ventrículo izquierdo, la obesidad incrementa el

volumen sistólico y de precarga; la consecuencia de esta sobrecarga es que el corazón se adapta aumentando el volumen ventricular izquierda anatómico. Se perturba el funcionamiento en fase temprana del curso de la hipertensión con ansiedad y se corre el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva y muerte súbita. A pesar de los efectos sinérgicos de la obesidad y la hipertensión sobre el corazón, los pacientes parecen relativamente protegidos de nefropatías y coronariopatía. A cualquier nivel determinado de presión arterial el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo renal están aumentados en los hipertensos obesos, mientras que la resistencia vascular renal y la sistémica son menores que en los pacientes hipertensos delgados. (25)

- c) Edad: En algunos estudios longitudinales de una misma población se ha observado un incremento cronológico en las cifras de presión arterial, en general la hipertensión arterial tiene una prevalencia mayor en sujetos de más de 60 años el porcentaje es de más de 60% para estos casos.
- d) Raza: En la raza negra la hipertensión es más frecuente y más grave que en la población blanca, independientemente de otros factores, en general, a mayor grado de desequilibrio sociocultural existente, mayor posibilidad de padecer esta enfermedad. (17)
- e) Ingestión de sodio: La relación entre sal e hipertensión ha sido intensamente estudiada, se ha producido hipertensión en individuos normales por



administración prolongada de mineralocorticoides que propician la retención de sodio, sin embargo todavía no se ha establecido una relación causal directa. (25)

- f). Otros factores: en mayor o menor grado se ha encontrado relación entre la prevalencia de hipertensión arterial y los siguientes factores: Diabetes azucarada, gota primaria, desadaptación psicospiritual, personalidad introspectiva y alcoholismo. (25)

En condiciones normales la presión arterial está regulada por una serie de mecanismos de retroalimentación, los baroreceptores localizados en todo el sistema circulatorio perciben los cambios en la presión arterial, estos receptores transmiten su información al sistema nervioso central, cuando la presión arterial es baja, el sistema autónomo produce vasoconstricción directa y adaptaciones cardíacas así como secreción de varios factores para restaurar la homeostasis.

Las alteraciones de este sistema pueden producir alteración en la presión arterial, la hipertensión primaria o esencial no tiene causa identificable y la hipertensión secundaria por definición tiene una causa identificable. (5)

El Sistema Renina-Angiotensina es un regulador importante de la fisiología cardiovascular en el ser humano, junto con el sistema nervioso adrenérgico, la función renal, las hormonas que retienen y eliminan sodio, y el ingreso de sodio. Vigerstam y Bergman descubrieron hace más de un siglo la presencia de un

factor presor en extractos de riñón, y hace más de 50 años en los primeros experimentos de Harry Goldblatt, desde entonces el sistema renina-angiotensina se ha presentado como elemento clave para la comprensión sérica de la homeostasis cardiovascular. (9)

La renina es una proteasa ácida sintetizada y secretada por las células yuxtaglomerulares del riñón en respuesta a diversos estímulos, se sintetiza inicialmente como p-aptorrenina que es convertida a nivel renal y de plasma en enzimas activas. (11)

Los factores que controlan la liberación de renina son: la presión en la arteria renal (la renina se secreta cuando cae la presión) y el aporte de sodio a la macula densa (se secreta renina cuando disminuye el aporte de sodio) además la actividad del sistema nervioso adrenérgico y la angiotensina II parecen ser importantes junto con la concentración sérica de potasio. Estímulos betaadrenérgicos tienden a aumentar la liberación de renina mientras que los inhibidores betaadrenérgicos tienden a disminuirla, también afecta la secreción de renina las prostaglandinas renales, mecanismo que puede intervenir en la hipertensión provocada por diuréticos. (10)

Una vez elaborada en la circulación, la renina actúa sobre su sustrato el angiotensinógeno, una globulina aifa II sintetizada por el hígado para producir el decapeptido angiotensina I. (10)

La angiotensina I es fisiológicamente inactiva, sin embargo es transformada por la enzima convertidora (cainasa I) en el octapéptido angiotensina II. Este es un vasopresor muy potente, que también estimula la secreción de aldosterona por la glándula suprarrenal. Además el péptido ejerce acción directa de tensión sódica a nivel de los riñones, por último la angiotensina II suprime parcialmente la secreción de renina por acción directa sobre las células yuxtaglomerulares. En algunas teorías la angiotensina II es convertida en el heptapéptido angiotensina III, que también es biológicamente activa. La hipotensión por hemorragia o deshidratación estimular la secreción de renina con el consecuente restablecimiento de la presión arterial. (20)

En la hipertensión renovascular en el ser humano se observa alteración de la renina aunque también actúa el sistema nervioso adrenérgico y una secreción inadecuada de sustancias renales vasopresoras. (21)

En pacientes con hiperaldosteronismo primario la hipersecreción de aldosterona tiende a suprimir crónicamente la síntesis de renina. Estos pacientes muestran típicamente actividades plasmáticas de renina bajas o indetectables junto con un volumen intravascular relativamente aumentado. El paciente con hipertensión renovascular se encuentra hiperreninémico y el síndrome con hipertensión mineral o corticoide suele estar hiperreninémico en proporción al ingreso sódico. (22)

Inhibidores del sistema renina-angiotensina:  
Desde hace unos años se cuenta con varios

inhibidores del sistema, la pepstatina, un inhibidor de proteasa bloquea la acción de la renina aunque carece de varias propiedades que lo harían fisiológicamente útil. Se han desarrollado también varios antagonistas de la Angiotensina II, el más notable ha sido la Saralastina (Sa 1-Aia-Br Angiotensina II) se trata de un antagonista competitivo de la Angiotensina II, que bloquea su acción a nivel de la glándula suprarrenal y del las células del músculo liso de los vasos como un inhibidor competitivo, puede ser agonista sobre todo en estados de baja concentración de angiotensina II. (28)

Aunque la actividad enzimática de tipo renina se descubrió hace 30 años o más en tejidos con pared arterial, útero y glándulas salivales; faltaba lograr la purificación de la renina. Hasta ahora se ha señalado la presencia de renina en células yuxtarglomerulares, corteza suprarrenal, glándula salival, células productoras de prolactina y de hormona luteinizante de la hipófisis, en células del músculo liso arterial, en la célula endotelial vascular, cerebro, células de neuroblastoma cultivadas y en el miocardio. En el cerebro un sistema local de renina-angiotensina podrían tener acciones múltiples, se ha descubierto mRNA en tejido cerebral así como angiotensinógeno; por tanto parece probable la existencia de un sistema cerebral de renina-angiotensina con efectos importantes sobre la presión arterial y el equilibrio hídrico. (28)

Los niveles de actividad de renina plasmática (mRNA) en varias enfermedades pueden producirse del conocimiento de la fisiología del sistema renina-angiotensina:



- a.) **Estenosis de la arteria renal:** Se incrementa la renina al producirse la presión de la peristalsis renal, la hipertensión resultante es mediada por el efecto vasoconstrictor de la angiotensina II y por la retención de líquidos secundaria a aldosteronismo adrenocortical. Tanto la ARN como la aldosterona están elevados.
- b.) **Aldosteronismo Primario (Síndrome de Conn):** La secreción autónoma de aldosterona induce a retención de sodio y expande el volumen plasmático, lo que resulta en hipertensión. La producción de renina se encuentra suprimida y no se detecta la ARN.
- c.) **Tumores o Quistes renales:** Raras veces estos lesionan el cuadro de estenosis de la arteria renal al ocasionar compresión extrínseca de los vasos renales e incrementar así la ARN.
- d.) **Síndrome de Deficiencia de Renina:** Curas con una baja de ARN y se caracteriza por hipotensión, hipocalcemia, hipotensión postural y niveles subnormales de aldosterona en presencia de función suprarrenal por lo demás normal. Diuréticos de larga evolución pueden mostrar rangos de este síndrome.
- e.) **Síndrome de Bartter:** Se caracteriza por hiperplasia de células yuxtaglomerulares e hiperreninemia, hiperaldosteronismo, hipocalcemia y presión arterial normal.
- f.) **Hipertensión esencial:** Se conoce desde hace mucho tiempo el papel de la renina para la homeostasis de la presión arterial y la patogénesis de la hipertensión, sin embargo existe



controversia sobre el papel exacto de la renina en la hipertensión esencial. (11)

El sistema renal calcineurina-renal: La calcineurina es una enzima renal que actúa sobre el citosol para liberar bradicinina. Ésta es un pequeño péptido con propiedades vasodilatadoras; este sistema afecta la excreción de agua y electrolitos por sus influencias sobre el flujo sanguíneo renal y la liberación de prostaglandinas y posiblemente por un efecto directo.

Vasopresina: Es un vasopresor más potente que la angiotensina II in vitro, pero al parecer sólo participa en el control rápido a corto plazo de la presión arterial cuando los reflejos autonómicos y el sistema RAA se activan al máximo como en la hemorragia.

Hormonas natriuréticas: En animales sometidos a sobrecarga de volumen se ha demostrado la existencia de una hormona con propiedades similares a la ouabaina la cual se origina a partir del hipotálamo; este factor conocido como hormona natriurética es un inhibidor competitivo de la actividad de la Na<sup>+</sup>-ATPasa, dicho factor favorece la excreción renal de sodio, pudiera también causar un incremento en el sodio y calcio de los vasos, este aumento del calcio incrementaría la resistencia vascular. La inhibición de este efecto, pudiera explicar la eficacia de los bloqueadores de la entrada de calcio en el tratamiento de ciertas formas de hipertensión. (12)

Una base genética para la hipertensión inducida por electrolitos es compatible con el hallazgo de alteraciones en el cotransporte de Na, K, Cl y el cotransporte de Na, Ca en los glóbulos rojos lo que parece inducir un patrón hereditario. (13)

Factor Natriurético Auricular: La dilatación

de la aorticula produce hipertensión y esta observación ha llevado a identificar un poder del péptido vasodilatador y factor lico aorticular (FVA) produce la hipertensión al aumentar la velocidad de circulación sanguínea. También inhibe la producción de angiotensina y la elevación de renina, probablemente posee un papel importante en la homeostasis cardiovascular. (26)

Diagnóstico de hipertensión Arterial. Algunos autores consideran hipertensión cuando los valores de la presión arterial se asocian con un incremento en la mortalidad de más del 50% para varones menores de 45 años con cifras de 170/90 mmHg. y para varones de más de 45 años cifras de 140/95 mmHg. para las mujeres en general. En un niño la hipertensión sistólica ocurre cuando sobrepasa los 120 mmHg.

La hipertensión causada por aterosclerosis avanzada, o la llamada pseudo hipertensión se observa en pacientes mayores de 70 años con niveles altos de colesterol en estos casos el diagnóstico de certeza es determinar la presión sanguínea intrarterial. (25)

La evaluación de todo paciente hipertenso incluye un interrogatorio cuidadoso con énfasis en los siguientes puntos:

- 1.- Historia familiar de hipertensión arterial, diabetes, o enfermedad cardiovascular.
- 2.- Edad de inicio de la hipertensión.
- 3.- Dieta e ingestión de sal.
- 4.- Presencia de algún otro factor de riesgo

cardiovascular (isquemia, angina de pecho o infarto).

5.- Uso de agentes que se asocian con la hipertensión tales como anticonceptivos orales, estrógenos, hormonas tiroideas, amfetaminas, etc.

6.- Síntomas de hipertensión secundaria: Cefalea, diartrésis y palpitaciones (taquicardias), calambres musculares, debilidad y poliduria (hiperalдостаронизм) y claudicación de miembros inferiores (coartación de la aorta).

7.- Enfermedad Renal o Antecedente de Traumatismo en Flancos.

El examen físico se orientará a la medición de peso, fundoscopia, evaluación tiroidea, revisión cardio pulmonar exhaustiva y evaluación de la vasculatura periférica; también es importante efectuar un examen neurológico completo y buscar signos del síndrome de Cushing, insuficiencia renal o neurofibromatosis. (11)

En todo paciente hipertenso se deberá evaluar: histología hemática completa, examen general de orina, determinaciones séricas de potasio, nitrógeno de urea, sanguíneo y creatinina, glucosa, colesterol y ácido úrico así como un electrocardiograma. En los pacientes con alto riesgo de hipertensión secundaria debe efectuarse una evaluación más completa con radiografía de tórax, determinaciones urinarias de metanefrina o de ácido vanilmandélico, urografía excretora, urografía renal y determinación de renina plasmática estimulada. (2)

Tratamiento de la hipertensión arterial:



Todo paciente con T.M. diastólica mayor a 90 mmHg. es un candidato para evaluación y subsecuente tratamiento, está justificado correr el riesgo de los efectos colaterales de la terapéutica empleada en pacientes jóvenes con presiones diastólicas elevadas, por el alto beneficio con el tratamiento. (20)

Varias investigaciones clínicas a gran escala incluyendo el estudio del Australian Management Comittee, el estudio de Oslo, el programa para la detección y seguimiento de la hipertensión del National Heart, Lung and Blood Institute, han demostrado que al tratar pacientes con presión diastólica entre 90 y 104 mmHg. se beneficiar con el tratamiento con reducción significativa de los problemas cerebrovasculares, disección de la aorta, insuficiencia cardíaca e hipertrofia cardíaca. (7)

En estudios epidemiológicos se señala que existe un alto riesgo asociado con la hipertensión sistólica, sin embargo no se han demostrado beneficios con el tratamiento, éste sí indica en pacientes jóvenes menores de 35 años con presión sistólica mayor de 180 mmHg., pacientes de 35 a 57 años con presión sistólica mayor de 150 mmHg. y pacientes mayores de 60 años con presión sistólica de más de 130 mmHg. (8)

El estudio realizado por European Working Party, indica que puede disminuirse la mortalidad, en individuos hipertensos mayores de 50 años si reciben tratamiento. (22)

Todos los pacientes hipertensos deben someterse a una dieta sin sal adicional sin importar el tratamiento farmacológico elegido si esta medida no deberá instruirse al

paciente para que baje de peso. Algunos estudios indican que el 70% de individuos con hipertensión leve que reciben tratamiento regular con un solo medicamento y logran perder peso en forma rápida o disminuir sus valores de sodio sérico (producción de 50 mEq/Día) pueden mantenerse sin medicamentos. (25)

Siempre terapéuticas no medicamentosas disminuyen la presión arterial en algunas hipertensas: Reducción de peso en el obeso, reducción de ingreso de grasa saturada, el ejercicio isotónico regular, la moderación en el alcohol, la restricción moderada de sodio, las fuentes dietéticas adecuadas de potasio, magnesio y calcio, y las terapéuticas de relajación pueden ser de gran utilidad. (25)

Las drogas utilizadas para el tratamiento antihipertensivo incluyen:

a. Diuréticos se utilizan frecuentemente para iniciar y mantener el tratamiento de la hipertensión arterial. Los diuréticos tradicionales se usan desde hace más de 30 años, logran una disminución de la resistencia periférica sin reducción sustancial del gasto cardíaco o desplazamiento importante del volumen plasmático. (27)

Aunque las drogas tienen un mismo mecanismo de acción y su eficacia antihipertensiva suele ser equivalente, las diferencias en la duración pueden influir en los efectos colaterales metabólicos. (28)

Algunos efectos colaterales de los diuréticos son: hipotensión ortostática, deshidratación, fatiga e impotencia, así como hipocalcemia que puede llevar a un



Riesgo mayor de aumento de la actividad ventricular ectópica y arritmias en pacientes con insuficiencia cardíaca que angiotensin D-gital. Pacientes con hipotrofia ventricular izquierda corren mayor riesgo de sufrir arritmias inducidas por la hipocalcemia. Aunque se discute el significado de la hipercolesterolemia inducida por diuréticos, no se administran estos en pacientes con un riesgo mayor de enfermedades coronarias. Producen también intolerancia a la glucosa y aumento en las concentraciones de ácido úrico. (26)

Los diuréticos ahorradores de potasio son menos potentes se utilizan en pacientes con hipertensión, por hiperaldosteronismos, hipercalcemia o litiasis biliar. (25)

- b.) **Betabloqueadores:** Constituyen un método simple y barato para disminuir la presión arterial, se utilizan de un 25 a un 30% en los pacientes hipertensos. Poseen propiedades como: Cardiodelectividad, Actividad simpático-mimética intrínseca, Solubilidad en lípidos y Depuración Hepática. Actualmente son fármacos de elección en pacientes jóvenes con signos de circulación hiperdinámica, en pacientes de raza blanca, y en quienes padecen también cardiopatía isquémica y angina de pecho. (35)

Estos fármacos incrementan los niveles de triglicéridos disminuyen los valores de HDL, interfieren con la liberación y acción de la insulina, interfieren con la respuesta de la glucosa a la hipoglucemia inducida por insulina. Algunos efectos colaterales son: Fatiga,

delirio, disminución de las funciones mentales, confusión, depresión e insomnio. Empeoran la insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades con tromboembolismo, enfermedades vasculares periféricas, y se contraindican en bradicardia severa, bloqueo mayor de primer grado, síndrome del seno enfermo, diabetes tipo I, y depresión. (37)

- 4.) Píldoras de la entrada de calcio: se les considera vasodilatadoras arteriales, la Nifedipina es la más potente en este aspecto, reduce la resistencia vascular periférica e incrementan el gasto cardíaco. (4)

Los antagonistas del calcio son más eficaces en pacientes de edad avanzada, raza negra, pacientes que no toman diuréticos y pacientes con cardiopatía isquémica. (17)

La poderosa actividad vasodilatadora de la Nifedipina produce los efectos colaterales como son, rubor facial, cefalea, mareos, palpitaciones y edema periférico y de pies. (17)

La constipación es el efecto más notable del Verapamil y en menor grado del Diltiazem, disminuyen la conducción nodal auriculoventricular y tienden a reducir la frecuencia cardíaca. (25)

Casi nunca provocan sedación ni disfunción sexual, sin embargo se han reportado casos en los que se asocia la depresión con el uso de la nifedipina aunque no se conoce la causa directa. (13)

- 5.) Agonistas Alfa Adrenérgicos de acción central: (clonidina, guanabent, y

metilopa. Ambos ejercen efectos fisiológicos favorables en la contractilidad cardíaca, gasto cardíaco y el flujo sanguíneo renal, y no producen efectos metabólicos adversos considerables. El efecto adverso más importante de la metilopa es la somnolencia, o sedación excesiva en 21% de los pacientes, así como dificultades para concentrarse, para retener información recién adquirida, vértigo postural y también provoca disfunción sexual. Puede hacer positiva en un 25% la prueba de Coombs (prueba directa), así como tiene medicamentosa con signos hepáticos o no. (11)

Reserpina. En la actualidad no se usa por sus efectos para inducir confusión y depresión grave, algunos otros efectos son: hipotensión ortostática, congestión nasal e impotencia. (12)

Aunque los bloqueadores neuronales como la guanetidina y guanabano producen menos efectos sobre el SNC, pueden causar diarrea, impotencia e hipotensión ortostática grave que disminuye la perfusión renal y cerebral. (13)

a.) Vasodilatadores. Alfabloqueadores. En la actualidad algunos autores recomiendan el prazosin como antihipertensivo de primera elección ya que sus efectos colaterales son inocuos. (14)

b.) Vasodilatadores directos: hidralazina y minoxidil se utilizan en regímenes combinados para la hipertensión refractaria, a menudo se usan con diuréticos para evitar la retención de líquidos inducida por vasodilatadores. No se utilizan cuando existe cardiopatía izquierda o angina de pecho porque

aumentan la demanda de oxígeno al miocardio. (35)

g. Inhibidores de Enzima Convertora de Angiotensina (ECA): El desarrollo de los inhibidores de la ECA empezó cuando se descubrió un factor potenciador de bradicinina en el veneno de la serpiente sudamericana "Bothrops Jararaca". Este factor era una mezcla de péptidos que inhibían la actividad de la cinasa evitando la desintegración de la bradicinina; más tarde se comprobó que este nuevo grupo de sustancias poseían una fuerte acción inhibitoria de la conversión de angiotensina I en angiotensina II. (14)

Entre los péptidos de "Bothrops" el inhibidor más potente fue un nonapéptido, que más tarde se llamó teprotide (SQ20881) utilizándose éste en la práctica clínica proporcionando valiosa información sobre el mecanismo y lugar de acción de la ECA y contribuyó a la comprensión del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. Este teprotide tenía acción antihipertensiva usado intravenosamente, pero inactivo por vía oral.

Poco después químicos de Squibb Institute for Medical Research mediante una serie de modificaciones moleculares sintetizaron "Captopril" el primer inhibidor de la ECA activo por vía oral descubierto por Dushman, Brunetti y colaboradores en 1975. (14)

Captopril bloqueaba la respuesta presión a la angiotensina I intravenosa, pero no a la angiotensina II, y disminuía la presión arterial en pacientes con formas graves de hipertensión. Los mismos investigadores demostraron mejoría de la función cardíaca en enfermos con insuficiencia cardíaca reactiva a



## Tratamiento con digital y diuréticos.

Después de muchos ensayos clínicos Captopril pasó al mercado en todo el mundo con las dos indicaciones ya señaladas. En los primeros ensayos se empleaban y midían dosis del mismo (600 a 1200 mg/día) con una incidencia elevada de efectos adversos (lentismo, trastornos del gusto, neutropenia y proteinuria).

Como estos efectos adversos habían sido atribuidos a la porción sulfhidrilo de la estructura química del Captopril, empezó la búsqueda de inhibidores de la ECA que no tuvieran el grupo sulfhidrilo. Uno de estos compuestos por vía oral el Enalapril que muestra menos efectos adversos. Ahora está comprobado que se toleran mejor las dosis bajas de Captopril. (14)

Los inhibidores de la ECA pueden clasificarse según el elemento estructural que interactúa con el ion zinc. (14)

Efectos hemodinámicos: La supresión del sistema renina-angiotensina aldosterona tiene importantes efectos cardiovasculares y renales. (18)

Todos los inhibidores de la ECA ejercen sus efectos hemodinámicos por los mismos mecanismos primarios, o sea inhibición de la formación de angiotensina II. Aunque la ECA se ha identificado en la mayoría de tejidos, los puntos blancos primarios están en pulmón y en plasma, posiblemente en endotelio vascular. (7)

En pacientes con un sistema de renina muy activado y simultáneamente concentraciones plasmáticas elevadas de



angiotensina II a consecuencia de depleción de sodio o por otras razones. La inhibición de la ECA produce disminuciones marcadas de la resistencia vascular periférica y la presión arterial. También se ha comprobado que estos agentes, especialmente combinados con un diurético, bajan la presión arterial en individuos con concentraciones normales o bajas de renina. (13)

En contraste con otros inhibidores arteriales, los inhibidores de la ECA no producen taquicardia refleja, pero los agentes no alteran la sensibilidad barorrefleja ni en individuos hipertensos o normotensos. Sin embargo está comprobado que los inhibidores de la ECA pueden aumentar la actividad parasimpática, posiblemente como consecuencia directa de angiotensina II. (14)

Los efectos hemodinámicos agudos y a largo plazo del Captopril y el Enalapril por vía oral se han estudiado extensamente y son cualitativamente similares. La administración de estos origina una disminución importante de la resistencia vascular sistémica y la presión arterial media con reducciones máximas que varían de 10 a 50 % a partir del valor basal. Esta reducción de la carga ulterior lleva a una mejoría del gasto cardíaco y el volumen sistólico que aumenta entre un 13 y 40 % cuando el efecto es máximo. Los efectos sobre la poscarga y el gasto cardíaco llevan a disminuciones importantes de la presión pulmonar capilar en cuna y la presión en la aorta descendente; estos cambios reflejan una disminución de la precarga y explican la mejoría sintomática en pacientes con congestión pulmonar. Es probable que esto se deba a la reducción de actividad del sistema nervioso simpático provocada por las concentraciones disminuidas de angiotensina II. (15)

Los efectos hemodinámicos a nivel renal de la inhibición de la ECA dependen del estado de equilibrio sodico y el tipo de enfermedad hipertensiva. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor renal, contrae las arteriolas aferentes en mayor grado que las eferentes. (a)

En individuos con disminución de la reserva sodica los inhibidores de la ECA aumentan el riego sanguíneo renal con un ligero incremento o un cambio nulo del índice de filtración glomerular. (a)

Renina y Aldosterona: como resultado de la inhibición de la eca se observa un aumento considerable de la actividad plasmática de la renina en voluntarios sanos y en hipertensos. Los sujetos con una función renal normal, muestran una respuesta excesiva de la actividad plasmática de renina a una dosis de prueba del captopril, sugiriendo que puede usarse como prueba para identificar a los pacientes con hipertensión renovascular.

Prostaglandinas: el metabolismo de la arachidina es afectada por la inhibición de la ECA, esto estimula la producción de la sustancia vasodilatadora y antiagregética PGE2 esto se ha corroborado con aumentos de esta última en el plasma y de su metabolito en la orina. (14)

Farmacocinética, Absorción: el Captopril se absorbe fácilmente después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco se alcanzan de 30 a 70 minutos. Al cabo de una hora el Captopril sin cambio le corresponde más del 50% de la radioactividad total en sangre y al metabolito dimerico disulfídico le corresponde más del 10%, la biodisponibilidad

disminuye cuando se administra junto con el alimento sin embargo con la ingestión crónica con el alimento no afecta de manera apreciable la respuesta de la presión arterial.

El Enalapril también es bien absorbido después de la administración oral, la biodisponibilidad es de 59 a 73% y no es afectada por el alimento. (14)

El Captopril es oxidado en el plasma para formar el dimero y disulfuros mezclados con compuestos endógenos de sulfhidrilo. El Enalapril es convertido rápidamente en el hígado por hidrólisis del éster en enalaprilato un poderoso inhibidor de la ECA, en hepatopatías la bioactivación de Enalapril a enalaprilato está alterada.

Distribución y fijación a proteínas: El volumen de distribución de Captopril en el hombre es de cerca de 0.6 Lts/Kg., sólo el 30% de Captopril en la sangre está unido a proteínas plasmáticas, principalmente albumina por enlaces covalentes disulfuro. (29)

El Captopril y sus metabolitos disulfuros son eliminados principalmente por el riñón, la secreción tubular puede contribuir a la eliminación renal de Captopril, porque se ha comprobado que el probenecid reduce su aclaramiento. El trastorno renal provoca acumulación de Captopril con aumento de su semidesintegración proporcional al grado de disminución de la función del riñón. (14)

Hace algunos años, los inhibidores de la ECA sólo se prescribían a los pacientes con hipertensión resistente, actualmente un alto porcentaje de médicos lo utilizan como primera elección por su eficacia y los efectos colaterales relativamente inocuos. (1)

El manejo de la hipertensión esencial ha tenido cambios considerables desde la década pasada, los inhibidores de la ECA se han usado como terapia inicial por su alta efectividad.

Creisson y colaboradores estudiaron 56 pacientes de menos de 72 años en estudios comparativos de placebo y Captopril; resultando una gran disminución de la presión arterial con el uso de Captopril. (1)

La disminución inicial de la presión arterial con el uso de Captopril, es más intensa en personas con valores altos de actividad plasmática de renina, sin embargo individuos con valores normales o incluso bajos de renina plasmática, también presentan reducciones considerables de la presión arterial. (11)

Dado que la enzima convertidora de angiotensina degrada la renina, la acción antihipertensiva de algunos inhibidores de la ECA comprenden una potenciación de la Cinina. (14)

Utilizados como monoterapia los inhibidores de la ECA controlan la presión arterial (diastólica menor de 90 torr) en el 50 a 60 % de los pacientes lo cual es comparable con los efectos de hidroclorotiacida, propranolol, atenolol y otros bloqueadores beta. (18)

Captopril estimula la formación de Prostaglandinas esto implique mecanismos no mediados por la renina, activos para bajar la presión arterial. Los estudios que comparan Captopril y Enalapril muestran la eficacia de ambos agentes controlando la presión sanguínea de un 80 a un 90 % solos o combinados con diuréticos. (19)



Los inhibidores de la ECA están indicados de modo específico en casos de hipertensión acompañada de insuficiencia del ventrículo izquierdo o ICC, en los que se ha demostrado que disminuye los síntomas y la mortalidad. Estudios recientes, también proponen que el tratamiento con Captopril a largo plazo después de un infarto agudo al miocardio limita el avance de la cardiomiopatía isquémica y mejora el pronóstico. (2, 40)

Se ha demostrado que el Captopril además de su eficaz efecto antihipertensivo puede inducir reversión de la hipertrofia ventricular izquierda, sin causar deterioro de la función ventricular. (40)

Las personas que presentan hipertensión coexistente con estenosis de la arteria renal unilateral y riñón contralateral normal han reaccionado bien a la terapéutica inhibidora de ECA, debido a su relativa eficacia, y la baja incidencia de efectos secundarios sintomáticos o bioquímicos, han sido adaptados para tratamiento de hipertensión renovascular unilateral. Sin embargo pacientes con estenosis de una arteria y riñón solitario están en alto riesgo de hiperazotemia medicamentosa. (13)

La hipertensión suele presentarse en pacientes con insuficiencia renal crónica y puede ser una manifestación de presentación de enfermedad renal hasta entonces inadvertida. Los inhibidores de la ECA en estos pacientes son útiles por disminuir la lesión glomerular progresiva que se presenta en estos pacientes. Esto es cierto en casos de nefropatía diabética avanzada. Captopril ha sido empleado con buenos resultados para tratar a personas en fase final de insuficiencia renal sometidos a diálisis y

con hipertensión resistente. (38)

Tanto el Captopril como el Enalapril son eliminados por el riñón, la dosis de ambos productos debe disminuirse en individuos con insuficiencia renal crónica. (13)

En cerca del 7% de los pacientes con Esclerodermia, se presenta insuficiencia renal rápidamente progresiva e hipertensión grave que se considera mediada por renina. Actualmente los inhibidores de la ECA son los productos de elección en estos trastornos, por desgracia no todos los sujetos reaccionan y es posible que la insuficiencia renal siga progresando. (13)

Se han utilizado los inhibidores de la ECA con buenos resultados en el tratamiento de la hipertensión pediátrica, la mayor experiencia se ha demostrado con el Captopril en dosis diarias de 0.5 a 5 mg/kg sólo o combinado con diurético o betabloqueador; se ha visto que es eficaz para el control de la presión sanguínea en pacientes de 2 meses a 18 años. (13)

Con el incremento en la frecuencia del trasplante renal un gran número de pacientes subsecuentemente desarrollan hipertensión, Captopril sólo o asociado a diuréticos ha tenido gran éxito en estos casos. (33)

Los pacientes hipertensos ancianos en su mayoría tienen asociadas gran número de enfermedades como son: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, o diabetes mellitus; los inhibidores de la ECA se han utilizado en este grupo por no poseer los efectos secundarios de otros antihipertensivos que repercuten sobre estas enfermedades concomitantes. (13)

En un estudio reciente multicéntrico la presión sanguínea se normalizó en más del 50% de 99 pacientes geriátricos con el uso de Captopril de 25 a 50 mg dos veces al día. Con la adición de una pequeña dosis de un diurético hidroclorotiacida, solo el 75% de pacientes se normalizó. (22)

El resultado obtenido de 35,000 pacientes hipertensos manejados con Captopril, demostraron una reducción significativa de la presión sistólica y mejoría importante de la calidad de vida. (30)

Se ha combinado el Captopril con diuréticos o betabloqueadores, observándose que el tratamiento con inhibidores de la ECA tienen un porcentaje muy superior para reducir la presión sanguínea en estos pacientes. (26)

En pacientes con hipertensión severa, la administración concomitante de Captopril con Minoxidil de 5 a 40 mg diarios reduce la presión sanguínea en forma eficaz. (16)

La eficacia a largo plazo de los inhibidores de la ECA para tratar la insuficiencia cardíaca rebelde a digital y a diuréticos es un hecho comprobado, el Captopril es el único vasodilatador aprobado hasta hoy por la FDA, como el tratamiento complementario de la insuficiencia cardíaca resistente a tratamiento. (5)

Se han comprobado en varios estudios no controlados y doble ciego controlados con placebo sobre el uso de captopril, señalando mejoría subjetiva y objetiva a largo plazo en pacientes con insuficiencia cardíaca. En casi todos los estudios se ha señalado mejoría de la función cardíaca después de 4 a 12 semanas

de tratamiento, manifestado por aumento de los índices cardíacos y de trabajo sistólico y reducciones de la presión pulmonar capilar en cuña y la resistencia vascular sistémica. (32)

En un estudio cooperativo multicéntrico de 124 pacientes con insuficiencia cardíaca resistente a digital y diuréticos; el índice cardíaco y el sistólico aumentaron en forma aguda de 35 y 44.34 % respectivamente de la línea basal. El cateterismo repetido después de ocho semanas de terapéutica con Captopril, demostró cambios hemodinámicos sostenidos, el 79% de pacientes mejoró por lo menos en una clase funcional, el 20% siguió sin cambio y el 1% empeoró; el tiempo de tolerancia al ejercicio aumentó un promedio del 34%, la mejoría del estado clínico se conservó durante un periodo de 18 meses. (14)

Los efectos de Captopril y Placebo se compararon en 18 pacientes con insuficiencia cardíaca y angor pectoris, reduciéndose los efectos metabólicos y las arritmias. (2)

Actualmente está comprobado que añadir un inhibidor de la ECA al tratamiento estandar de la insuficiencia cardíaca puede prolongar la vida en pacientes con disfunciones cardíacas avanzadas de ventrículo izquierdo. (14)

El Captopril mejora la función ventricular izquierda que se ha comprobado en relación con disminución de la frecuencia de taquiarritmias ventriculares malignas, no está claro el mecanismo causal de este efecto pero pudiera deberse en parte a los efectos disminuidos de catecolaminas y a la prevención de la pérdida renal de potasio. (35)

Los inhibidores de la ECA disminuyen la



dosis requerida de diurético, también bajan las necesidades de suplemento de potasio y asociadas con furosemide corrigen la hiponatremia de dilución concomitantemente con el tratamiento de insuficiencia cardiaca y además no se presenta el empeoramiento hemodinámico de rebote cuando se suprime bruscamente el medicamento. (19)

Un estudio que comparó los efectos agudos hemodinámicos y metabólicos de Captopril, Prazocin e Hidralacina en pacientes con insuficiencia cardiaca y cardiopatía isquémica demostró que el uso de captopril disminuyó el producto de frecuencia por presión, el riego sanguíneo coronario y el consumo miocárdico de oxígeno, sugiriendo que sólo el Captopril mejora en forma constante la función ventricular izquierda, con un costo metabólico disminuido. (29)

Comparando los efectos de Amiodarona con los de Captopril, se observó que la amiodarona tiene efectos superiores sobre la función cardiaca, pero solo 12% se beneficiaron a largo plazo con el uso de ésta, en comparación con un 64% con el uso de Captopril. (13)

La hipertensión en pacientes con diabetes sacarina presenta además de la hiperglucemia y una frecuencia mayor de cardiopatía, mayor tendencia a neuropatía autonómica, disfunción sexual, propensión mayor a interacciones medicamentosas y tendencia elevada a trastornos de líquidos y electrolitos en respuesta al tratamiento. En ese tipo de pacientes es necesario en la terapéutica, iniciar con monoterapia con una pequeña dosis de un diurético, prazocin o un inhibidor de la ECA. (3, 39)

En pacientes con diabetes e hipertensión

Hostteter y colaboradores en 1982 sugirieron un incremento en la presión intraglomerular, por la función renal deteriorada en pacientes diabéticos e hipertensos. (38)

En pacientes con nefropatía diabética el Captopril reduce la proteinuria severa y esto no está correlacionado con la presión sistémica. (34)

Un estudio efectuado en España examinó los efectos del Captopril (25 mg. dos veces al día seguido de 50 mg. dos veces al día) sobre la tolerancia para la glucosa (después de una dosis de 75 gr.) en 16 pacientes con diabetes sacarina no dependiente de insulina, después de un mes de tratamiento con Captopril los valores de glicemia eran netamente más bajos y los de hemoglobina glucosilada estaban disminuidos. Los valores de insulina eran más altos sin significancia estadística, en los que recibieron Captopril. (26)

Un estudio llevado a cabo en Italia examinó el efecto de Captopril (100 mg al día en una o varias dosis) sobre 10 hipertensos adictos con diabetes tipo I, y 10 con diabetes tipo II, después de cuatro semanas se había logrado la disminución de la presión arterial en la mayor parte de pacientes que recibieron Captopril como monoterapia sin la adición de un diurético. (12)

Los inhibidores de la ECA controlando diabéticos hipertensos brindan varias ventajas; como vasodilatadores disminuyen la resistencia periférica total y ejercen acción positiva sobre el trabajo del corazón que está alterado en el diabético.

Ne provocan retención de sodio, y el Captopril aumenta la sensibilidad a la insulina y mejora el ritmo de aprovechamiento de la glucosa con efectos favorables sobre ambos, glucosa y lípidos. Ejerce además efecto positivo sobre la evolución de la nefropatía diabética al mejorar la hemodinámica renal; se han observado efectos mínimos sobre factores como función sexual, grado de actividad y otros aspectos de la calidad de vida del paciente. (36)

Un estudio realizado en España en 16 diabéticos hipertensos mostró disminución de la hemoglobina glucosilada y de peso corporal posterior al uso de Captopril, la glucosa sanguínea fue significativamente más baja después del tratamiento, reduciéndose la progresión del daño renal y mejorando la presión arterial. (39)

Los inhibidores de la ECA pueden causar retención del potasio y en diabéticos con síndrome hiperreninémico hipoadosteronémico, observado frecuentemente en diabetes tipo II interrumpen la actividad del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, esto a su vez limita la eliminación de potasio. (28)

El éxito del tratamiento antihipertensivo a largo plazo debe incluir consideraciones sobre el estilo de vida de cada paciente y los efectos adversos potenciales de los medicamentos. En un estudio multicéntrico efectuado por 7792 médicos se evaluó a 30515 pacientes tratados con Captopril, el promedio de presión sistólica y diastólica se redujo en 17 mmHg. y 11 mmHg. respectivamente, en este estudio se valoró la calidad de vida, observándose mejoría significativa en la evaluación de las actividades de la vida diaria, incluyendo el desempeño en el trabajo, sueño, vitalidad y

función sexual en un alto porcentaje de pacientes. (30)

Dentro de los efectos metabólicos un estudio en 210 pacientes con hipertensión ligera a moderada demostró que el Captopril no produce hipopotasemia porque como inhibidor de la ECA impide el intercambio de sodio por potasio en el túbulo distal y en el túbulo colector. Con Captopril no se produce ni hiperglucemia ni hiperuricemia y los valores de colesterol se conservan sin cambio. (10)

Con el Captopril no se observan cambios metabólicos como hipopotasemia, hiponatremia, hiperglucemia, hiperuricemia, e hiperlipidemia no producen taquifilaxia, taquicardia refleja, hipertensión de rebote ni retención de líquidos. (13, 24)

La dosis que generalmente es eficaz en pacientes con función renal normal es de 25 a 50 mg dos o tres veces al día, en casos raros algunos pacientes pueden requerir dosis mayores. (18)

Dosis bajas tales como 6.25 mg o 12.5 mg en dos ocasiones al día pueden ser efectivas en pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensión renovascular y en quienes existe depleción de volumen. La dosis puede ser incrementada gradualmente cada 2 a 4 semanas con una dosis máxima de 150 mg al día. (38)

Varios estudios han demostrado que la administración dos veces al día lograba un control de la presión arterial comparable al régimen de 3 veces al día. Algunos efectos secundarios, pueden guardar relación con la dosis, se prefiere la administración simultánea de pequeñas dosis de diurético, que incrementar la dosis de Captopril. (29)



Un argumento para el uso de combinación de un diurético con un inhibidor de la ECA es su eficacia. En grandes estudios realizados la presión diastólica se normalizó (90 mmHg) o se redujo en más de 10 mmHg en más del 80% de pacientes. (23)

El estudio de Kayankis y Baulac tienen la mayor frecuencia de respuesta a la combinación de un diurético y un inhibidor de la ECA (98%). (27)

Cuando se utilizan diuréticos e inhibidores de la ECA las alteraciones bioquímicas asociadas a diuréticos se atenuaron. (27)

Captopril e Hidroclorotiacida se usaron en pacientes hipertensos durante más de 3 meses, encontrándose eficaz acción antihipertensiva, no hubo alteraciones en lípidos ni glicemia, aun con la prueba oral de tolerancia a la glucosa. (19)

Se estudiaron 472 pacientes hipertensos tratados con captopril e hidroclorotiacida, después de 3 meses de tratamiento, en 411 (87%) se normalizó la presión arterial diastólica (menos de 90 mmHg) de ellos 273 (57.6%) solo recibieron Captopril y los otros 138 (29.4%) Captopril con adición de Hidroclorotiacida. (23)

Efectos Adversos: En los primeros ensayos con captopril se observó una incidencia elevada de efectos adversos (xantemas, trastornos del gusto, neutropenia, proteinuria) como algunos de estos efectos adversos eran similares a los señalados con Penicilamina y el Metimazol se atribuyeron a la porción sulfhidrilo de la estructura del Captopril. (37)

Posteriormente se comprobó que los efectos indeseables guardan relación con las dosis excesivamente elevadas de Captopril (600 a 1200 mg al día) empleadas en los primeros estudios, sobre todo en pacientes con grave trastorno renal y alteraciones en la colágena vascular. (20)

El uso de dosis menores (menos de 150 mg al día) evitó o redujo la frecuencia de muchos efectos secundarios descritos en los primeros tiempos, con disminución mínima o nula en la eficacia. (20)

Los efectos adversos más frecuentes atribuidos a Captopril son exantemas y trastornos del gusto. Las reacciones cutáneas son desde eritematosas, maculopapulosas, hasta formas graves de urticaria y edematosas dependen de la dosis de Captopril y se resuelven aun no interrumpiendo el Captopril. En ocasiones se asocia exantema, prurito, eosinofilia o anemia hemolítica, Coombs positivo; en estos casos hay que interrumpir el tratamiento. (37)

Los trastornos de la percepción gustativa que se presentan en un mínimo porcentaje son reversibles al interrumpir el tratamiento.

El efecto indeseable más desagradable es la neutropenia se presenta con incidencia de 0.02% en pacientes con función renal normal; en caso de insuficiencia renal aumenta a 7.2%; deben efectuarse recuentos sanguíneos a estos pacientes cada mes entre los tres y seis meses de tratamiento con Captopril. (37)

La proteinuria mayor de 1 gr al día, es rara, no se ha encontrado relación clara de fármaco a efecto, porque desaparece o disminuye a pesar del tratamiento. (37)

La disminución de la función renal reflejada por aumento de la creatinina sérica e hiperazoemia se debe a inhibición del sistema renina-angiotensina en pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral.

Otro efecto es la tos o un cosquilleo en la garganta, a menudo los pacientes no relacionan este sintoma con el fármaco.

El angioedema es otro efecto propio del Captopril, otros efectos frecuentes son: cefalea, ictericia colestática, aumento de sensibilidad a insulina, oncolisis (distrofia grave de uñas) y desarrollo de anticuerpos antinucleares.

Los diuréticos ahorradores de potasio o los suplementos de potasio deben utilizarse con precaución en personas que reciben captopril. (6)

Los inhibidores de la ECA no producen muchos efectos secundarios sobre el SNC que acompañan a los agentes convencionales, como depresión mental, trastornos del sueño, incapacidad de concentrarse, fatiga, disfunción sexual y pérdida de la libido. (20)

Un estudio multicéntrico aleatorio doble ciego en 626 pacientes hipertensos, demostró que estos, tratados con Captopril toleraban mejor el tratamiento que los que ingerían metildopa o propranolol. Los individuos tratados con Captopril tenían promedios mejores en cuanto a bienestar general, capacidad de trabajo, función motora visual y menos disfunción sexual que los que tomaban metildopa o propranolol. (30)

En pacientes con insuficiencia cardíaca se presenta como efecto adverso la hipotensión ortostática, sobre todo al inicio en las primeras 24 Hrs. (2)

La Indometacina y en general los anti-inflamatorios no esteroideos contrarrestan los efectos antihipertensivos del Captopril y en menor grado del Enalapril. (37)



## II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Diversos estudios han demostrado, que al controlar las cifras tensionales se abaten los índices de morbimortalidad cardiovascular ya que la hipertensión arterial sistémica es uno de los principales factores de riesgo para enfermedades como: la insuficiencia cardíaca, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad arterial periférica y la presencia de daño renal.

Sin embargo también ha sido evidente que hay que tomar en cuenta otros factores de riesgo asociados a la hipertensión arterial que incluyen enfermedades concomitantes (Obesidad, Diabetes Mellitus, Hipercolesterolemia) como efectos secundarios de los medicamentos (alteración del perfil de lípidos y glucosa) así como la influencia de las drogas en la calidad de vida.

En la actualidad, dentro del arsenal terapéutico se cuenta con fármacos que no solo disminuyen las cifras tensionales, sino que tienen un excelente perfil de seguridad, mejoran la calidad de vida del paciente y son de fácil administración. Captopril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) ha mostrado reunir estos criterios.

La eficacia del Captopril ha sido confirmada en estudios clínicos y sustentada por años de amplia experiencia clínica, en el momento actual se observa a los inhibidores de la ECA como el tratamiento inicial más frecuentemente utilizado en la hipertensión arterial ya que reduce la presión arterial elevada en un margen aceptable en más del 50% de los casos.

La observación de que la sola reducción en la presión arterial (PA) no puede disminuir la morbimortalidad cardiovascular, conduce a la discusión sobre otros objetivos del tratamiento antihipertensivo que incluyan: Evitar los factores metabólicos de riesgo; revertir las complicaciones hemodinámicas de la hipertensión; regresión de la hipertrofia ventricular izquierda; y mejoría de la calidad de vida.

De esta manera las metas del tratamiento antihipertensivo se han ampliado más allá de simplemente reducir la presión arterial.

El rígido abordaje de manejo por pasos, ha sido cuestionado por las guías actuales de tratamiento.

Un enfoque útil al seleccionar el tratamiento antihipertensivo apropiado, es basarse en la terapéutica individualizada según las necesidades hemodinámicas humorales de cada paciente; basándose en la presencia o ausencia de ciertas complicaciones y finalmente la respuesta a medicamentos antihipertensivos.

En múltiples estudios se ha demostrado la eficacia de los inhibidores de la ECA como tratamiento inicial del paciente hipertenso por su aceptación, disminución de efectos adversos y disminución de otros factores de riesgo cardiovascular (lípidos, glucosa). Por todo esto es importante determinar en una Unidad de Medicina Familiar la respuesta terapéutica con un a antihipertensivo de los inhibidores de la ECA con la finalidad de observar la experiencia clínica con este fármaco y comprobar si realmente es eficaz, seguro y con efectos positivos sobre los pacientes hipertenso.

## II. 1 JUSTIFICACION.

En México los padecimientos cardiovasculares presentan un alto índice de morbimortalidad. Según el reporte epidemiológico de la Secretaría de Salud, las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar como causa de mortalidad general (con una tasa 66.9 por 100 000 habitantes). Dentro de éstas, la hipertensión arterial sistémica es sin duda uno de los problemas de salud más frecuentes y en nuestro país ocupa el 8avo. lugar de morbilidad general (con una tasa de 276.76 por 100 000 habitantes).

Es evidente, que uno de los problemas de salud al que se enfrenta el médico familiar es la hipertensión arterial sistémica y que por su repercusión, es importante evaluar y tratar, sobre todo cuando el paciente tiene seguimiento a nivel de consultorio, pues es en esta etapa que las complicaciones a largo plazo pueden evitarse.

En nuestro medio probablemente el Médico familiar sea el facultativo que más frecuentemente trata a los pacientes con hipertensión arterial sistémica no complicada.

Existen pocos estudios realizados por médicos familiares que valoren la respuesta de los pacientes hipertensos a diversos fármacos antihipertensivos. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se han estudiado ampliamente corroborándose su eficacia para controlar la presión arterial, favorables efectos hemodinámicos metabólicos, falta de efectos metabólicos adversos, y capacidad de impedir o amortiguar efectos indeseables

del tratamiento con diuréticos, su seguridad se ha comprobado en un gran número de hipertensos el desarrollo de este nuevo grupo de drogas permite un control seguro y eficaz del paciente hipertenso; Sin embargo con este grupo de antihipertensivos se cuenta a nivel de una Unidad de Medicina Familiar únicamente con el Captopril que es el fármaco más estudiado.

En la Clínica Marina Nacional del ISSSTE se cuenta con una gran población de pacientes hipertensos manejados en un alto porcentaje con diuréticos, betabloqueadores, antisimpáticos de acción central (alfametildopa) etc. Probablemente porque eran los únicos fármacos con que se contaba en esa Unidad Médica. recientemente se introdujo el Captopril en esta Unidad; teniendo los estudios previos a nivel Mundial de las ventajas que proporciona este fármaco y teniendo en esta Unidad Médica una gran población de pacientes hipertensos estimula llevar a cabo el presente trabajo de investigación donde se demuestre en una Unidad de Medicina Familiar si son reales las ventajas de este fármaco considerando que los resultados podrían ser una muestra representativa de la respuesta a Captopril en pacientes hipertensos de la Clínica Marina Nacional.



### III. OBJETIVOS.

#### GENERAL:

Mostrar la eficacia y seguridad del Captopril en pacientes con hipertensión arterial sistémica primaria.

#### ESPECIFICOS:

- A).- Conocer la frecuencia de pacientes hipertensos que se controlan adecuadamente con el uso de Captopril.
- B).- Identificar si el Captopril es eficaz en pacientes hipertensos con enfermedades concomitantes como Diabetes Mellitus tipo II, Obesidad, etc.
- C).- Determinar si el uso de Captopril en pacientes hipertensos modifica los niveles de glicemia, creatinina y urea.
- D).- Identificar los efectos colaterales así como la frecuencia de presentación en pacientes hipertensos.
- E).- Evaluar la disminución de las cifras de presión arterial sistólica y diastólica en pacientes hipertensos manejados con Captopril.
- F).- Identificar el grupo de pacientes que mejor se controlan su hipertensión con el uso de Captopril, para posteriormente recomendarlo como tratamiento de primera elección en estos pacientes.

#### IV. METODOLOGIA.

##### IV.1 TIPO DE ESTUDIO.

De acuerdo a la clasificación propuesta por Lilienfeld, se trata de un estudio no observacional (experimental) de tipo ensayo clínico, transversal. (21)

##### IV.2 POBLACION LUGAR Y TIEMPO.

El estudio se realizara a la población derechohabiente de la Clínica Marina Nacional del ISSSTE, que sean portadores de hipertensión arterial sistémica primaria, entre las edades comprendidas de 25 años en adelante, durante los meses de mayo, junio y julio de 1991.

##### A).- Criterios de Inclusión:

- De ambos sexos.
- Que tengan edades comprendidas de 25 años en adelante.
- Con hipertensión arterial sistémica primaria ya diagnosticada con anticipación, independientemente del tiempo de evolución.
- Que sean pacientes derechohabientes de la Clínica Marina Nacional ISSSTE.
- Con hipertensión arterial sistémica definida como tensión arterial diastólica igual o mayor a 90 mmHg. ó tensión arterial sistólica igual o mayor a 160 mmHg., con o sin tratamiento antihipertensivo previo.

##### B).- Criterios de exclusión:

- Embarazo o lactancia.
- Enfermedad renal (Creatinina sérica de 3.0 mg ).

- Leucopenia (menos de 3,000/mm<sup>3</sup>).
- Pacientes con colagenopatías.
- Pacientes con inmunosupresores o citotóxicos.
- Hipersensibilidad al medicamento.

C).- Criterios de eliminación:

- Intolerancia al medicamento.
- Inadecuada respuesta antihipertensiva al fármaco.
- Presencia de efectos colaterales atribuibles al medicamento que ameriten la suspensión del tratamiento.
- Aparición de enfermedades interrecurrentes que obliguen al investigador a suspender el tratamiento.
- Que no acudan a citas subsiguientes.

#### IV.3 INFORMACION A RECOLECTAR.

Se realizó un estudio prospectivo, autocontrolado con duración de doce semanas, en pacientes con hipertensión arterial sistémica esencial no complicada, de acuerdo a los criterios del National Joint Committee para la detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión. Con una presión diastólica igual o mayor a 90 mmHg.

#### IV.4 PLANES PARA RECOLECCION DE LA INFORMACION.

El estudio se dividió en dos fases:

FASE I. Consistió en un periodo de lavado con una duración de una semana en la cual todos los pacientes suspendieron

todos los medicamentos antihipertensivos previos al presente estudio.

FASE II. Consistió en un periodo de tratamiento activo, con una duración de doce semanas en las cuales se incluyó a todos los pacientes que reunieron los criterios de inclusión.

- A. - Tratamiento activo: La dosis inicial del medicamento será de 50 mg/día en dos tomas al día; una cada doce horas. Si no se obtuviera la reducción satisfactoria de las cifras de presión arterial se podrá incrementar a 75 mg/día en la segunda visita, siendo la primer dosis de 50 mg y la segunda de 25 mg, o se incrementará a 100 mg/día en la tercera visita siendo cada dosis de 50 mg cada doce horas.

De acuerdo a las respuestas de las cifras tensionales; el investigador en caso necesario reducirá la dosis del medicamento a partir de la cuarta semana de tratamiento con una dosis total de 25 mg/día en dos tomas; una cada doce horas.

- B. - Programa de visitas: Las visitas de los pacientes para su control las realizarán en las semanas 0, 4, 8, y 12; en cada visita se registrarán las cifras de presión arterial sistólica y diastólica, la frecuencia cardíaca y la dosis del medicamento utilizado, y la presencia de efectos colaterales con el uso de Captopril.



CRONOGRAMA:

DATOS CLINICOS	SEMANAS			
	0	4	8	12
Interrogatorio	X	X	X	X
Signos y síntomas	X	X	X	X
Exploración física	X	X	X	X
Efectos colaterales	X	X	X	X
Presión arterial	X	X	X	X
Frecuencia cardíaca	X	X	X	X
Peso y talla	X			X
Exámenes de laboratorio	X		X	X
Modificación de la dosis		X	X	X

Cada paciente será clasificado de acuerdo al tiempo de evolución de su hipertensión arterial sistémica primaria en uno de los siguientes grupos:

- De menos de un año.
- De uno a cinco años.
- De cinco a diez años.
- Mas de diez años.

Medicación concomitante: Los pacientes no podrán recibir ningún otro tipo de medicamento antihipertensivo durante su participación en el estudio.

Exámenes de laboratorio: Se realizarán al inicio del período de lavado y una semana antes de finalizar la fase II del tratamiento activo e incluirán:

- Hemoglobina.
- Leucocitos.
- Glucosa sanguínea.
- Creatinina sérica.
- Urea sérica.
- Colesterol.
- Proteinuria (examen general de orina).

Evaluación de los pacientes.

Todos los datos serán recolectados en  
hojas de seguimiento por el  
investigador.  
(Véase anexo 1)

Al final se realizará un análisis  
estadístico de los resultados obtenidos.

V.- TABULACION Y GRAFICAS.

FUENTE: RESULTADOS DEL ESTUDIO EN  
PACIENTES CON HIPERTENSION  
ARTERIAL SISTEMICA, TRATADOS  
CON CAPTOPRIL.

CLINICA MARINA NACIONAL.

I. S. S. S. T. E.

MEXICO, D.F. 1991.

El tabaquismo se observo en 10 pacientes de los 74 estudiados. Correspondiendo a 13.5%.

TABLA I

PESO PROMEDIO DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS AL INICIO DEL ESTUDIO

SEXO	FEMENINO	67.96 Kg.
SEXO	MASCULINO	70.73 Kg.
PROMEDIO	GLOBAL	68.74 Kg.

TABLA II

TALLA PROMEDIO DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS AL INICIO DEL ESTUDIO

SEXO	FEMENINO	150.77 cm
SEXO	MASCULINO	160.8 cm
PROMEDIO	GLOBAL	153.62 cm



TABLA III

PROMEDIO DE PRESIONES ARTERIALES Y FRECUENCIA CARDIACA POR VISITA

TIEMPO	SISTOLICA	DIASTOLICA	FREC. CARD.
SEM. 0	164.64	96.24	86.5
SEM. 4	142.09	85.54	84.33
SEM. 8	130.13	78.31	77.83
SEM. 12	123.91	78.04	76.86

TABLA IV

PADECIMIENTOS CONCOMITANTES DE LOS PACIENTES HIPERTENSOS ESTUDIADOS

ENFERMEDAD	FEMENINOS		MASCULINOS		GLOBALES	
VASCULAR CEREBRAL	2	9.52%	0	0	2	2.7 %
ARTICULAR DEG. CR.	3	14.28%	6	11.32%	9	12.16%
OBESIDAD	6	28.57%	27	50.94%	33	44.59%
HIPERCOLESTEROLEM.	0	0	1	1.8 %	1	1.35%
ARTRITIS REUMAT.	0	0	1	1.8 %	1	1.35%
DIABETES MELLITUS	6	28.57%	11	20.75%	17	22.97%
GOTA	1	4.76%	0	0	1	1.35%
INSUF. VENOSA PER.	0	0	1	1.8%	1	1.35%

TABLA V

TIEMPO DE EVOLUCION DE H.A.S.

TIEMPO/EVOLUCION años	MASCULINOS		FEMENINOS		GLOBAL	
	#	%	#	%	#	%
< 1	2	9.52	7	13.20	9	12.16
1-5	10	47.61	10	18.86	20	27.02
5-10	6	28.57	20	37.73	26	35.13
> 10	3	14.28	16	30.18	19	25.67
	21	99.9	53	99.97	74	99.98

TABLA VI

MODIFICACIONES AL USO DE LA DOSIS INICIAL DE CAPTOPRIL EN LOS PACIENTES HIPERTENSOS

TIEMPO DE TRATAM.	25 mg		50 mg		75 mg		100 mg
	PAC.	%	PAC.	%	PAC.	%	
SEM. 4	0	0	74	100	0	0	0
SEM. 8	2	2.7	67	90.5	5	6.75	0
SEM. 12	4	5.4	69	93.2	1	1.3	0

TABLA VII

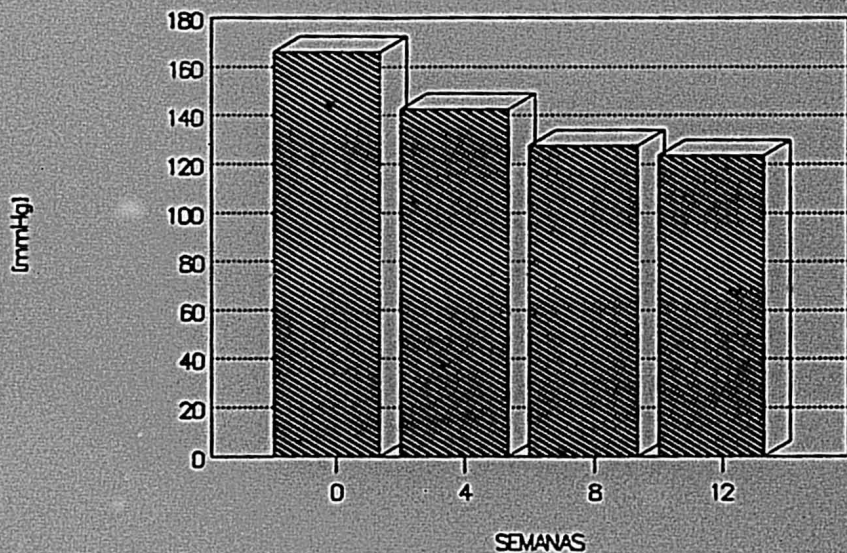
EFFECTOS COLATERALES CON USO DE CAPTOPRIL

EFFECTO	No. PACIENTES	X
TOS	2	2.7
CEFALEA	3	4.05

\* LOS EFECTOS FUERON MINIMOS, NINGUNO REQUIRIO SUSPENDER EL TRATAMIENTO.

GRAFICA 1

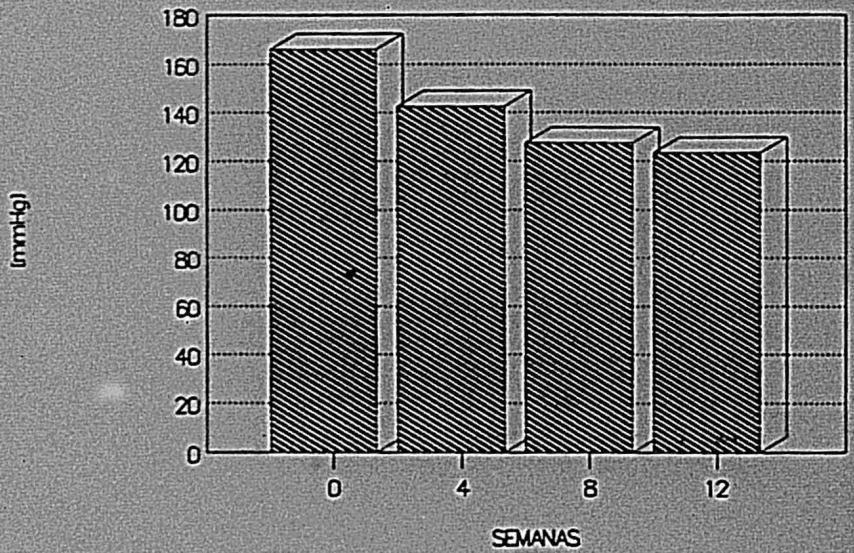
PROM. GRAL. T. A. S.





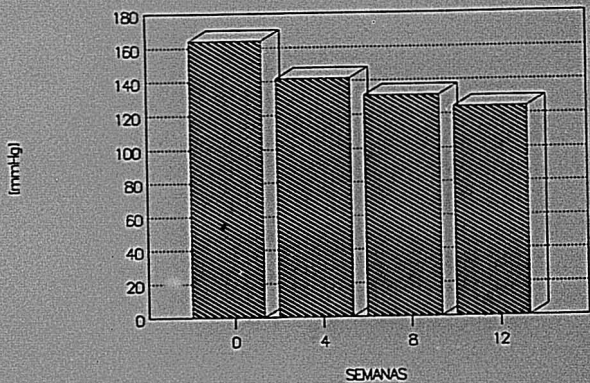
GRAFICA 2

PRON. MASC. T. A. S.



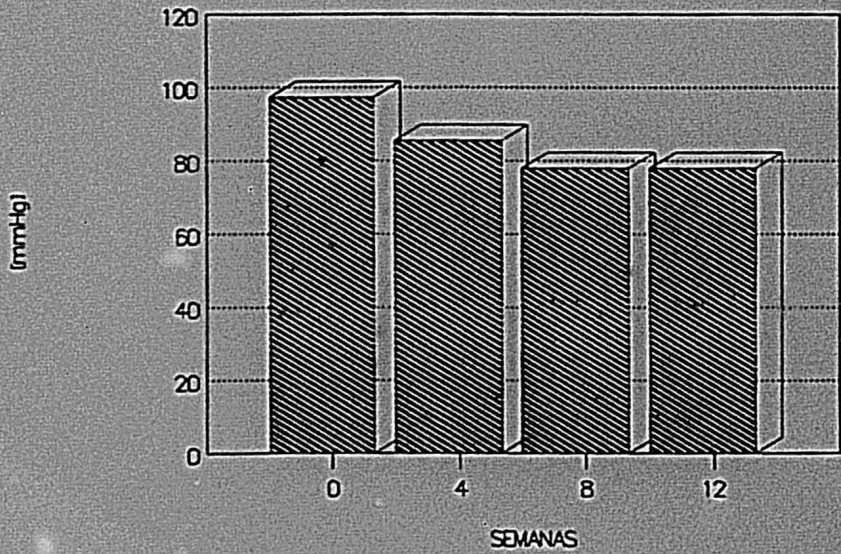
GRAFICA 3

PROM. FEM. T.A.S.



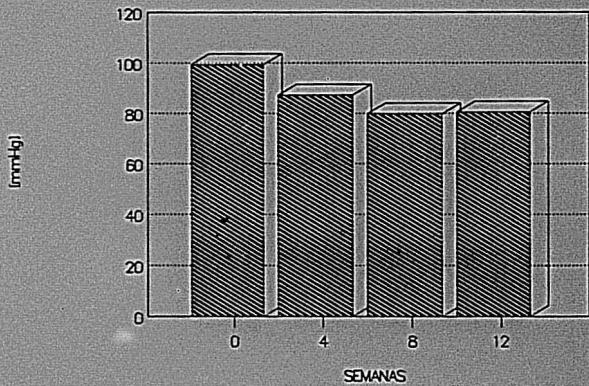
GRAFICA 1

PROY. GEN. T.A.D.



GRAFICA 5

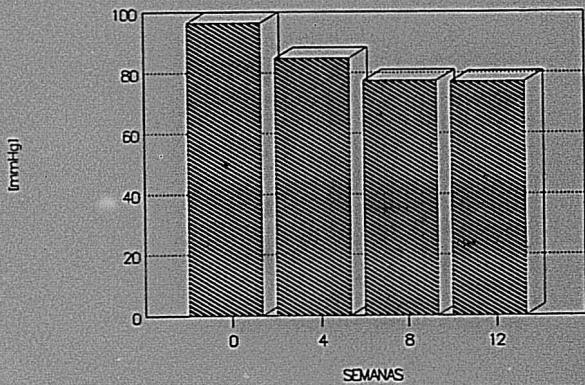
PRON. MASC. T.A.O.





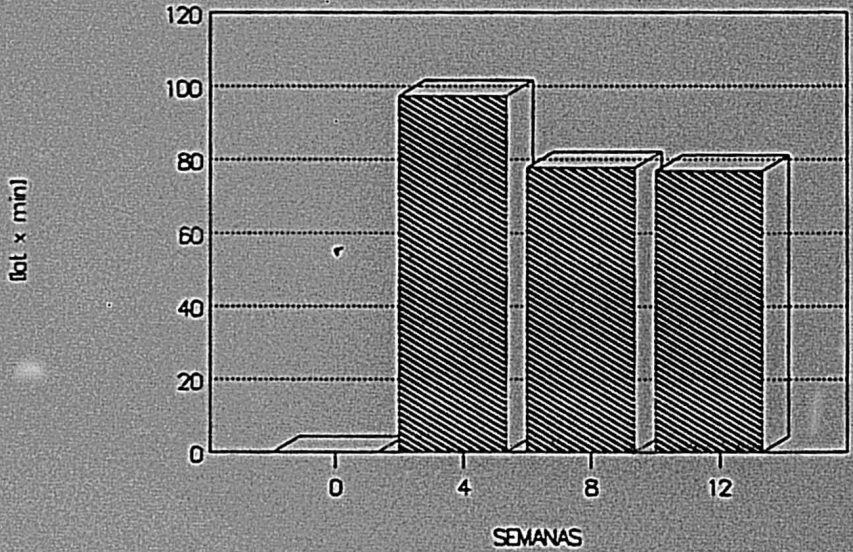
GRAFICA 6

PROM. FEN. T.A.O.



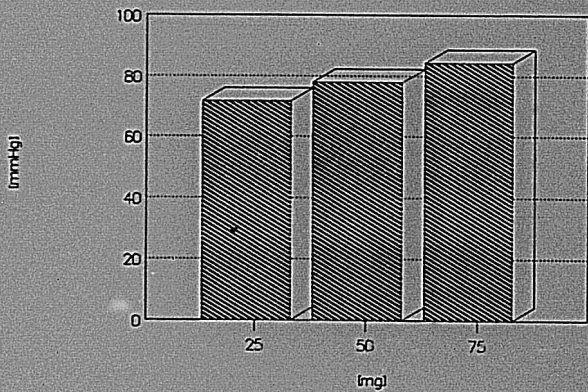
GRAFICA 7

PROG. F. C.



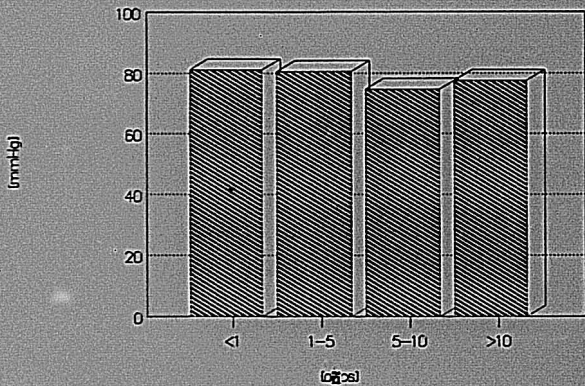
GRAFICA 8

PRON. GEN. T.A.O. 12a. Sem. y CAPTOPRIL



GRAFICA 9

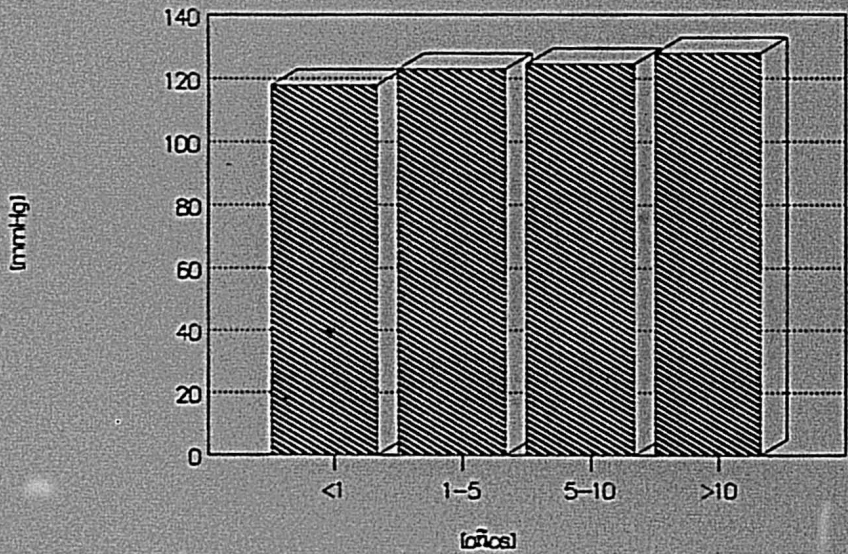
PROM. GEN. T.A.D. 12a. Sem. y la H.A.S.





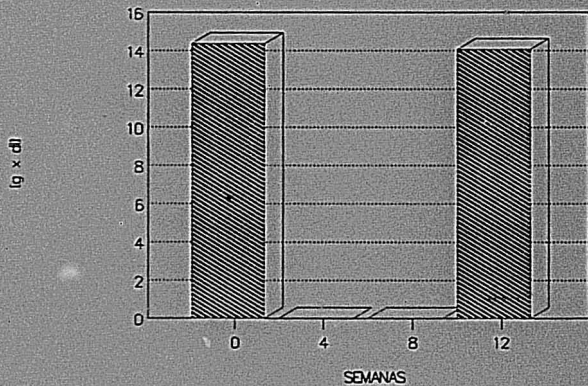
GRAFICA 10

PROG. GEN. de T.A.S. 12 Sem. y 1a H.A.S



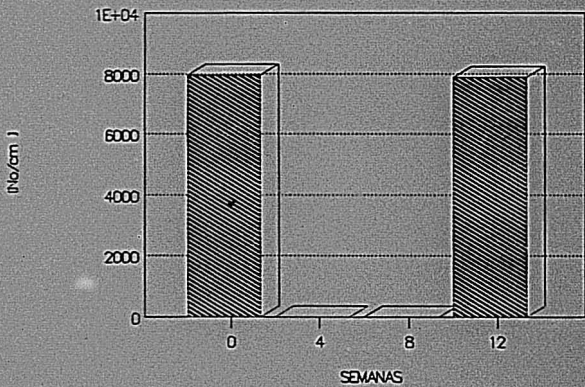
GRAFICA 11

PRON. GEN. Hb



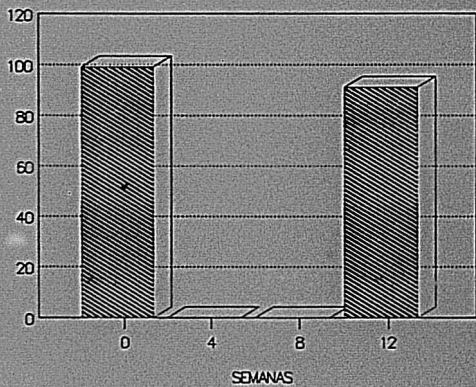
GRAFICA 12

PRON. GEN. Leuc.



GRAFICA 13

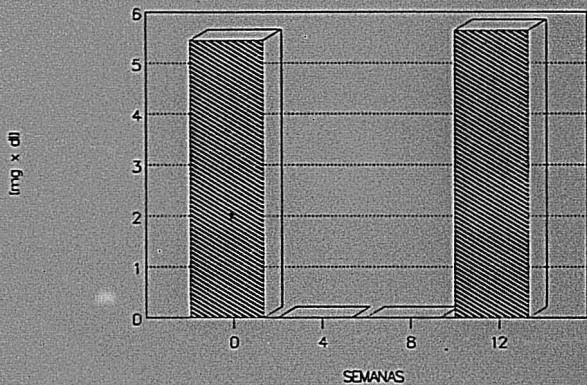
PROM. GEN. Glice.





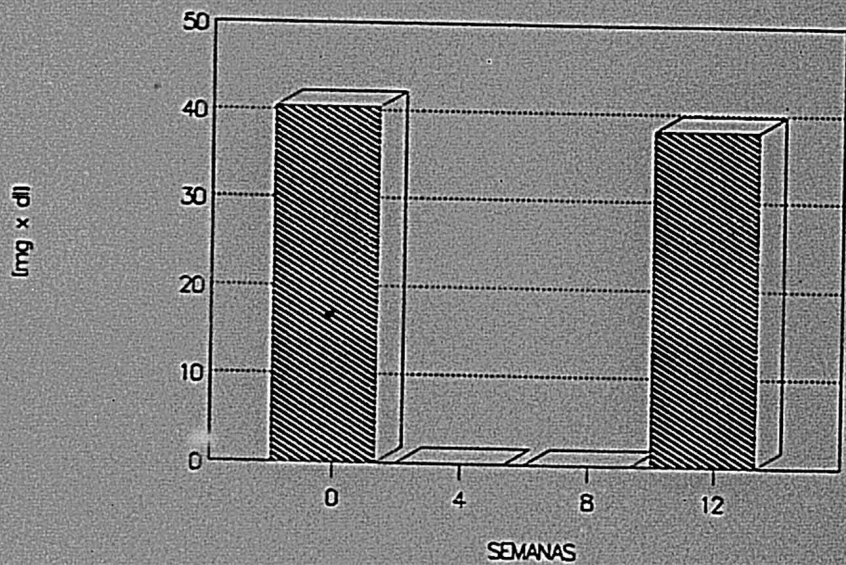
GRAFICA 14

PROM. GEN. A. Urico



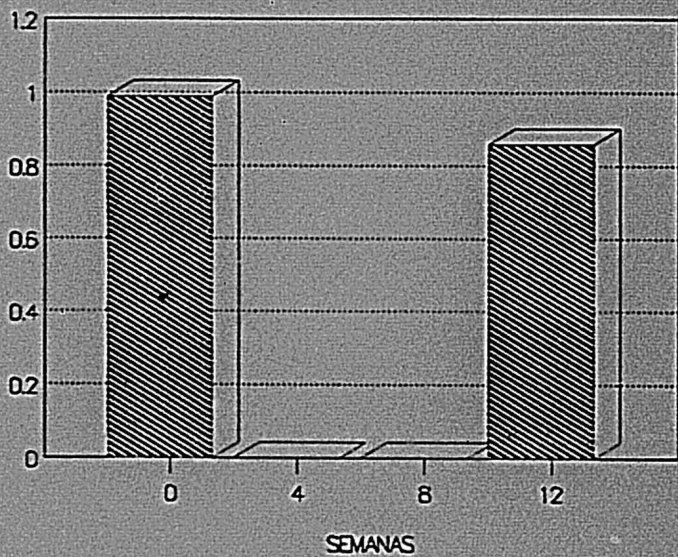
GRÁFICA 15

PROM. GEN. Urea



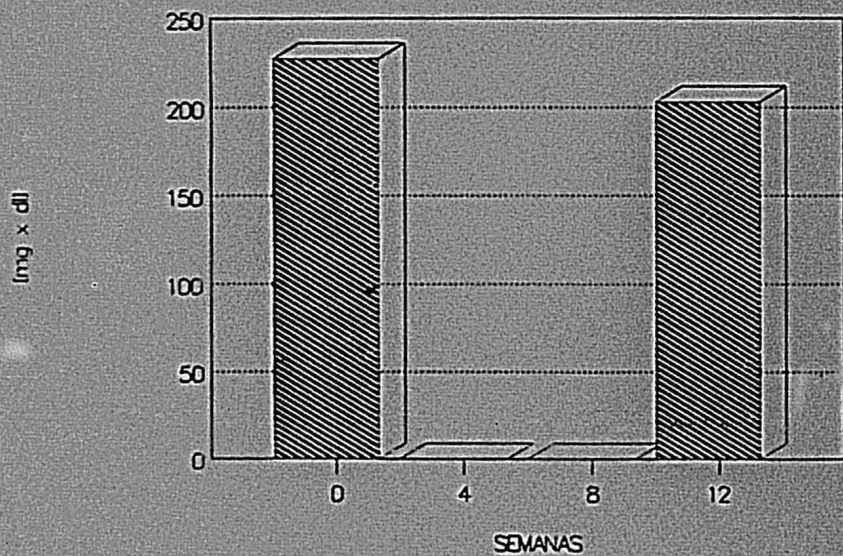
GRAFICA 16

PROH. GEN. Creat.



GRAFICA 17

PROM. GEN. Colesl.





## HOJA DE CAPTACION DE DATOS

Nombre del paciente. \_\_\_\_\_

Edad. \_\_\_\_\_

Sexo. \_\_\_\_\_

Peso. \_\_\_\_\_

Talla. \_\_\_\_\_

Tabaquismo. (si/no): \_\_\_\_\_

Hipertension arterial sistémica inicial. \_\_\_\_\_ mmHg.

Enfermedades concomitantes: (si/no):

- Obesidad. \_\_\_\_\_
- Diabetes mellitus \_\_\_\_\_
- Infarto agudo del miocardio. \_\_\_\_\_
- Hipercolesterolemia \_\_\_\_\_
- Insuficiencia venosa periférica \_\_\_\_\_
- Enfermedad cerebrovascular. \_\_\_\_\_
- Enfermedad osteoarticular. \_\_\_\_\_
- Otras. \_\_\_\_\_

Tratamiento anterior:

Nombre del antihipertensivo. \_\_\_\_\_

Dosis. \_\_\_\_\_ número de tomas al día

SEMANA	-1	0	4	8	12
Fecha.	_____	_____	_____	_____	_____
T.A. diastólica	_____	_____	_____	_____	_____
T.A. sistólica	_____	_____	_____	_____	_____
Frec. cardíaca	_____	_____	_____	_____	_____
Peso.	_____	_____	_____	_____	_____
Dosis de Captopril.	_____	_____	_____	_____	_____

Signos y síntomas a la consulta: \_\_\_\_\_

Exámenes de laboratorio:

	Inicio.	Final.
Hemoglobina (gr/dl)	_____	_____
Leucocitos (No./mm <sup>3</sup> )	_____	_____
Glucosa (mg/dl)	_____	_____
Creatinina (mg/dl)	_____	_____
Urea (mg/dl)	_____	_____
Acido úrico (mg/dl)	_____	_____
Colesterol (mg/dl)	_____	_____
Proteinuria. EGO.	_____	_____

El tamaño original de la muestra fue de 100 pacientes, de los cuales, 75 reunieron los criterios de inclusión, excluyéndose del estudio 1 paciente por presentar Enfermedad Vasculat Cerebral que lo condujo a la muerte, no relacionada con el objetivo y fin del presente estudio, y sin que la EVC tuviera relación directa o indirecta con el uso de Captopril. Considerando como tamaño definitivo de la muestra solo a 74 pacientes, reportándose una pérdida del 26%.

Edad y Sexo: De los 74 casos el 71.62% correspondió al sexo femenino (53 pacientes) y el 28.38% al sexo masculino (21 pacientes).

El promedio de edad fue de 61.92 años y 63.52 para el sexo femenino y masculino respectivamente.

Del total de la muestra antes del estudio y previo al periodo de lavado los pacientes eran tratados con betabloqueadores (53 pacientes) , (20 pacientes) con Calcio antagonistas, (15 pacientes) con diuréticos y (6 pacientes) con diversos antihipertensivos (alfametildopa, prazosin, etc.), lo que representa 44.59%, 27.02%, 20.27% y 8.12% respectivamente.

El registro de datos de cada paciente se ordenó por rango de edad y sexo incluyéndose los datos clínicos y de laboratorio necesarios para el presente estudio.

Como otros factores de riesgo cardiovascular se observó el tabaquismo en 10 pacientes de los 74 estudiados que representan el 13.51%. El peso promedio para

sexo femenino fue de 67.96 kg y para el sexo masculino de 70.73 kg (véase tabla I). La talla promedio para los pacientes femeninos fue de 150.77 cm y para el masculino de 160.8 cm. (véase tabla II)

Los padecimientos concomitantes de la muestra arrojaron los siguientes datos: Enfermedad Vascular Cerebral 2.7%; Enfermedad Articular Degenerativa Crónica 12.16%; Obesidad 44.59%; Hipercolesterolemia 1.35%; Artritis Reumatoide 1.35%; Diabetes Mellitus 22.97%; Gota 1.35%; Insuficiencia Venosa Periférica 1.35% (Véase tabla IV)

De acuerdo a los años de evolución de hipertensión arterial reportó 9 pacientes de menos de 1 año; 20 pacientes en un periodo de 1 a 5 años; 26 pacientes entre 5 y 10 años; y 19 pacientes con un periodo mayor de 10 años. (Véase tabla V)

De los 74 pacientes que ingresaron al estudio todos iniciaron con una dosis de Captopril de 50 mg/día; a la 8ava semana se redujo la dosis a 2 pacientes a 25 mg/día y se incrementó a 5 pacientes a 75 mg/día.

Al finalizar el estudio, 4 pacientes culminaron con una dosis de 25 mg/día; 69 con 50 mg/día y un solo paciente con 75 mg/día.

Al final del estudio el promedio de presión diastólica de acuerdo a la dosis fue de 71.67 mmHg para los pacientes tratados con 25mg; 77.87 mmHg para los tratados con 50mg y 84.92 mmHg para los tratados con 75mg de Captopril. (véase tabla VI y Gráfica 6)

El promedio de la tensión arterial sistólica durante el estudio fue en promedios globales de 164.04 mmHg al inicio; 141.82 mmHg a la 4a semana; 130.13 mmHg a la 8ava

semana y 133.91 a la 12ava semana. La tensión arterial diastólica en promedio fue de 97.29 mmHg al inicio de el estudio; 85.40 mmHg a la 4a semana ; 78.04 mmHg a la 8ava semana y 77.97 mmHg a la 12ava semana. Los promedios para el sexo femenino de la presión arterial sistólica fueron de 141.50 mmHg, 131.13 mmHg y 124.15 mmHg a la 4a, 8ava y 12ava semanas respectivamente; para el sexo masculino fueron de 142.61 mmHg, 127.61 mmHg, y 129.33 mmHg para la 4a, 8ava, y 12ava semanas respectivamente. La T.Á. diastólica para el sexo femenino varió con el tratamiento de 84.62 mmHg, 77.35 mmHg, 76.98 mmHg para la 4a, 8ava, y 12ava semanas, siendo para el sexo masculino respectivamente en estas semanas de 87.38 mmHg, 79.76 mmHg, y 80.47 mmHg. (véase tabla III y gráficas de la 1 a la 6)

La frecuencia cardiaca varió durante el estudio en promedio global de 85.02, 77.75 y 76.86 latidos por minuto respectivamente en las semanas 4, 8 y 12. (véase tabla III y gráfica 7)

De acuerdo a los años de evolución de Hipertensión arterial después del uso de Captopril, la presión arterial diastólica presentó en promedio 81.11 mmHg, para los pacientes con evolución menor a 1 año; 98.12 mmHg para los de 1 a 5 años; 74.57 mmHg para los de 5 a 10 años y 77.5 mmHg para los de más de 10 años. (véase tabla V y gráficas 9 y 10)

Los efectos secundarios registrados fueron: tos en un 2.7%, y defalea en un 4.05% a la 4a semana, en ningún caso fue necesario suspender el tratamiento. (véase tabla VII)

En los exámenes de laboratorio realizados al inicio y final del estudio mostraron la Hb. fue de 14.91gr/dl y 14.16gr/dl para el sexo masculino y femenino



respectivamente y al final fue de 14.08gr/dl el promedio global y 14.48gr/dl y 13.93gr/dl para los sexos masculino y femenino. El nivel de leucocitos en promedio para la muestra al inicio del estudio fue de: 7948.64/mm<sup>3</sup>, 7833.96/mm<sup>3</sup> y 8328.09/mm<sup>3</sup>; promedio global, sexo femenino y masculino respectivamente. Al finalizar el estudio se obtuvieron los valores de 7962.16, 7850.94 y 8242.85 (No/mm<sup>3</sup>) promedios globales, sexo femenino y masculino respectivamente. (véase gráficas 11 y 12)

La glucosa sanguínea al inicio del estudio fue de 135 mg/dl. en promedio global, 110.04 mg/dl y 94.64 mg/dl para el sexo masculino y femenino respectivamente; al final del estudio estos promedios fueron de 91.06 mg/dl, 86.80 mg/dl y 92.75 mg/dl, globales, masculino y femenino respectivamente. En los 17 pacientes diabéticos estos valores fueron de 164.35 mg/dl y al final de 135.23 mg/dl, al inicio y al final del estudio respectivamente. (véase gráfica 13)

En la Urea se obtuvieron los valores iniciales de 40.32 mg/dl en promedio global siendo éste mismo al final del estudio de 37.97 mg/dl. En los diabéticos hipertensos estos valores fueron de 55.64 mg/dl y 51.88 mg/dl al inicio óy al final del estudio respectivamente. (véase gráfica 15)

Los niveles de creatinina al inicio del estudio fueron de 0.99 mg, 1.0 mg, y 0.98 mg en promedios global, masculino y femenino, y al final del estudio de 0.86 mg, 0.85 mg y 0.86 mg promedios globales, masculino y femenino respectivamente. En los diabéticos hipertensos vario de 1.08 mg a 0.93 mg el promedio de creatinina al inicio y final del estudio. (véase gráfica 16)

El ácido úrico representó promedios globales de 5.44 mg y 5.64 mg al inicio y final del estudio (véase gráfica 14)

El colesterol sérico reportó un promedio global de 277.1 mg al inicio del estudio y de 202.08 mg al término del mismo (véase gráfica 17)

Al inicio del estudio 31 pacientes presentaron proteinuria 28.37% del total de la muestra; de ellos el 42.55% presentaba proteinuria de (+), el 28.57% (++) y el 28.57% (+++); al final del estudio solo 6 pacientes presentaban proteinuria de los cuales el 50% presentaba (+) y el otro 50% (++)

Los resultados del presente estudio, nos indican que en la muestra tomada hubo un gran predominio de mujeres (71.62%), y aunque la literatura reporta predominio de la hipertensión arterial sistémica en el sexo masculino, esto no se demostró en el presente estudio, probablemente por el tipo de población de la Unidad Médica estudiada. Existió un gran rango de edad para la población de la muestra estudiada (de 30 a 60 años) lo que nos representa una muestra significativa del período de evolución de la hipertensión arterial en los pacientes estudiados. También se observaron en estos pacientes la existencia de otros factores de riesgo cardiovascular que probablemente influyen en la hipertensión arterial como fueron: tabaquismo, obesidad y diabetes mellitus.

En esta población de pacientes encontramos que ningún paciente había sido tratado con inhibidores de la ECA, lo que nos demuestra que el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica continúa valiendo de acuerdo a cada criterio médico.

Se mostró también la correlación del tiempo de evolución de la hipertensión arterial con la eficacia del Captopril; demostrándose la reducción de las cifras de presión diastólica al final del estudio en todos los pacientes, lo cual es mayor a lo ya reportado en la bibliografía médica (de un 60 a 80% de eficacia); asimismo se comprobó la eficacia del Captopril en relación con el tiempo de evolución de la hipertensión arterial, ya que los pacientes que la padecen en periodos de cinco a diez años e inclusive

más de diez años, el Captopril mostró ser más efectivo para la disminución de las cifras de presión arterial en este tipo de pacientes que entre los que padecen de hipertensión arterial con promedios de evolución menores a cinco años.

En la literatura se reporta una dosis eficaz de Captopril es de 50 mg/día e incluso 25 mg/día, en el presente estudio se demostró que el fármaco es eficaz en estas dosis ya que al final del estudio 69 pacientes se controlaban en un 100% con una dosis de 50 mg de Captopril. Sin embargo correlacionando las cifras de presión arterial diastólica y dosis eficaz de Captopril, el mejor resultado se obtuvo con una dosis de 25 mg/día aunque esto no pueda considerarse significativo ya que solo 4 pacientes al final del estudio requerían esta dosis.

Aunque no hubo diferencias significativas entre ambos sexos para la disminución de la presión arterial, si se observó una mejor respuesta en pacientes femeninos, aunque esto probablemente sea debido al alto porcentaje de pacientes del sexo femenino en la muestra estudiada.

La frecuencia cardiaca no presentó diferencias significativas a lo largo del estudio; ya que todas las cifras se mantuvieron dentro de los valores normales, y aunque está publicado que el Captopril produce mejoría de la función cardiaca, esto no lo pudimos observar en el presente estudio, aunque cabe mencionar que el Captopril no produce el efecto brad. ardizante de otros antihipertensivos.

Los efectos secundarios registrados con posterioridad a la administración del fármaco



se presentaron a partir de la 4a semana de iniciado el tratamiento y no variaron con los ya existentes en la literatura (cefalea y tos).

En cuanto a los exámenes de laboratorio se ha reportado en múltiples estudios que el Captopril no produce los efectos metabólicos adversos de otros antihipertensivos como son: hiperglicemia, hipercolesterolemia e hiperuricemia; esto fue demostrado. No hubo diferencia significativa en las cifras de hemoglobina manteniéndose esta dentro de los parámetros normales. Aunque el Captopril provoca neutropenia; en nuestra población no hubo variaciones significativas en la cuenta de leucocitos.

La glicemia si presentó una gran diferencia en estos pacientes, en promedio una disminución de 44 mg/dl. para toda la muestra. En los 17 pacientes diabéticos también se presentó una diferencia notable, aproximadamente 29 mg de glucosa descendieron al final del estudio lo que confirma que el Captopril está recomendado ampliamente en diabéticos e hipertensos. Cabe mencionar que en los pacientes diabéticos el control terapéutico para su diabetes mellitus se mantuvo in modificaciones.

Notamos también que los niveles de urea y creatinina también presentaron una cierta disminución aunque esta no fue significativa dentro del promedio general; pero en los pacientes diabéticos la disminución de ambas fue más notable.

Se ha confirmado que el Captopril no produce alteraciones a nivel de lípidos séricos y se mantienen sin cambio; sin embargo en la muestra estudiada hubo una disminución notable de las cifras de

colesterol según los reportes de laboratorio (menos de 70 mg) aunque este efecto no está ampliamente difundido valdria la pena continuar con los estudios de captopril a nivel de lípidos séricos, ya que probablemente el Captopril también disminuya otros factores de riesgo cardiovascular (hipercolesterolemia).

Se ha identificado como efecto adverso la proteinuria con el uso de captopril, aunque no se conoce su etiología y remite espontáneamente; en la muestra estudiada al contrario de lo ya revisado se detectó que con el uso de Captopril se reduce la proteinuria aunque este no es muy significativo por los pocos pacientes que la presentaron.

- I.- Se cumplieron con todos los objetivos planteados en el presente estudio.
- II.- El tratamiento de la hipertensión arterial sistémica requiere un razonable programa de educación, tratamiento farmacológico y no farmacológico en todo paciente hipertenso.
- III.- Se debe individualizar a todos los pacientes hipertensos con el conocimiento previo de sus factores demográficos y otros factores de riesgo cardiovascular que puedan alterar el control adecuado de la hipertensión arterial.
- IV.- La terapéutica antihipertensiva debe ser individualizada de acuerdo a las enfermedades concomitantes más frecuentes de los pacientes hipertensos como son; la obesidad, la diabetes mellitas, la insuficiencia renal, la insuficiencia cardiaca, los trastornos del ritmo; ya que la mayoría de antihipertensivos presentan efectos adversos sobre estas enfermedades.
- V.- En la actualidad los inhibidores de la ECA son los antihipertensivos de primera elección lo cual comprobamos en la investigación realizada, ya que tienen una excelente aceptación por el paciente y por su muy bajo perfil de efectos adversos, así como tener gran eficacia para la reducción de las cifras de presión arterial tanto sistólica como diastólica.

VI.- La frecuencia de pacientes obesos y diabéticos fue alta en el grupo estudiado. Los diabéticos en particular representaron un grupo de gran interés debido a la eficacia del Captopril y a los efectos metabólicos que produjo sobre la glucosa y los lípidos con reducción importante de ambos, por lo que su uso puede ser ampliamente recomendado en este tipo de pacientes.

VII.- El Captopril también mostró un efecto positivo sobre el daño renal por la disminución de urea y creatinina e incluso proteinuria, mostrándose que estos efectos son mejores en los diabéticos hipertensos.

VIII.- Puede recomendarse el uso del Captopril como terapia eficaz en pacientes con más de cinco años de evolución de la hipertensión arterial; ya que en estos grupos demostró ser más eficaz.

Sin embargo a pesar de confirmarse la eficacia y seguridad del Captopril en la investigación realizada, es conveniente realizar el seguimiento de estos pacientes, ya que el estudio únicamente fue comparativo a 12 semanas; por lo que valdría la pena observar la evolución de estos pacientes por un periodo mayor de tratamiento y de este modo mostrar, ratificar y ampliar el conocimiento de la aplicación del Captopril como terapéutica de primera elección en la hipertensión arterial sistémica primaria.



BIBLIOTECA

---

1. Feriold. Observation with captopril (transamin) treatment in hypertensive patients (1 one years period), Ther Hung 1982, Vol. 57 Núm. 3 pp. 144-100
2. Cislend, Henderson. Effects of captopril, an angiotensin converting enzyme inhibitor, in patients with angina pectoris and heart failure. The American Colleague of Cardiology. March 1. Vol. 17, Núm. 3, 1991. pp. 733-739.
3. Dominguez. Effects of converting enzyme inhibitors in hypertensive patients with non-insulina dependent diabetes mellitus. Postgraduate Medical Journal. 1980 pp. 732-737.
4. Gray, V. Atherosclerosis and hypertension; mechanisms and interrelation ships. Journal of Cardiovascular Pharmacology. Vol. 15 suppl. 3, 1990 pp. 339-363.
5. Faire, Lindvall. Regression of left ventricular hypertrophy on long treatment with captopril of severe hypertensives refractory to standar triple treatment. Eur. Journal Clin. Pharmacology 1984 Vol. 3. (3) pp. 291-292.
6. Freig, P. Angiotensin converting enzyme inhibitors in end stage renal disease. Annals of Internal Medicine. Vol. 111 suppl under 1989. pp. 451-453.
7. Frisman, Wil. The efficacy and safety of captopril in the treatment of

moderate to severe, and severe hypertension: comparison to Laptopril. *Clin. Cardiol.* 1979, June 15 (supp. 7) pp. VII-24-VII 31.

9.- Goldstein, R.D. The treatment of moderate to severe hypertension with ACE inhibitors. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1979, Vol. 13, supp. 2, pp. 527-535.

10.- Gordon H. Williams. Vasculopatia hipertensiva. Harrison. *Principios de Medicina Interna*. Tomo 1, Nava Edición. Ed. Interamericana Mac Graw Hill. pp. 1267-1276.

11.- Glantz. Laptopril treatment in elderly hypertensive patients; efficacy and tolerability. Laptopril study group. *Journal. Hypertensive.* supp. 1987, September 7 (7) pp. 557-558.

12.- Haber, Slater. Hipertension arterial. Scientific American Inc. Editora Científica Latinoamericana, 1985-1986. pp. 1-33.

13.- Heane D. Litch. Insulin sensitivity in newly detected hypertensive patients. Influence of captopril and other antihypertensive agents and insulin sensitivity and related biological parameters. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. Vol. 19 supp. 6 1977. pp. 542-552.

14.- Henry A. Puzol. Specific angiotensin converting enzyme inhibitors captopril. *Cardiovascular Drug Therapy*. W. B. Saunders Company, 1979, pp. 770-789.

15.- Jozsa H. Rotmensz. Inhibidores de la

enferos convulsora de angiotensina.  
Clínicas Médicas de Norteamérica. I.  
Farmacos antiarrítmicos y  
antihipertensivos. Editorial Interam.  
MacGraw-Hill. Vol. 2, 1986. pp. 427-433.

13.- Hollett, Steven. Depression associated  
with verapamil-induced calcium channel  
blockade. Am. J. Psychiatry. Vol. 143.  
15 October 1986. pp. 139-140.

14.- Jacques Julian. Effects of captopril and  
nitroglycerin on left ventricular  
hypertrophy in resistant hypertensive  
patients: a 6 months double blind  
cross-over. The American College of  
Cardiology, Vol. 16 Num 6 July 1990. pp.  
137-142.

17.- Jaramal, Aurora. Aspectos importantes  
del tratamiento antihipertensivo.  
Atención Médica, México, Septiembre  
1990. pp. 23-54.

18.- Kaul, Chutani. Captopril in the  
treatment of moderate to severe  
hypertension. J. Assoc. Physicians India  
1987. Feb. 37 (7) pp.1113-1115.

19.- Naisacco. Captopril and Hydrochlorothiazide  
combined in the treatment of mild-to-  
moderate hypertension, evaluation of  
sugar and lipid metabolism in a long-  
term study. Minerva Med. 1989 Oct. 80  
1191 pp. 1115-1118.

20.- Myran, R. Weinberger. Inhibidores de la  
enzima convertidora de angiotensina.  
Clínicas Médicas de Norteamérica.  
Hipertensión esencial, Ed. Interam. Mac  
Graw-Hill. Vol. 3 1987. pp. 1033-1046.

21.- Natta, G. Tratado de Medicina General

Familiar: Dep. de Medicina General  
Familiar y Comunitaria. Fac. de  
Medicina. UNAM 1986.

- 22.- Maschimoto. Efficacy of captopril in the treatment of mild and moderate hypertension in patients over 60 years of age. *Arch. Bras. Cardiology*, 1989, Nov. 53 (5), pp. 275-299.
- 23.- Maschimoto. Treatment of mild and moderate hypertension with the use of captopril alone or combined with hydrochlorothiazide: a multicenter study. *Arch. Bras. Cardiology*, 1987, Sept. 53 (9) pp. 177-183.
- 24.- Nishide. Serum lipid levels in hypertensive patients during captopril treatment. *Clin. Ther.* Nov.-Dec. 11 (6) pp 820-827.
- 25.- Norman. H. Kaplan. Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial sistémica. *Clinicas Médicas de Norteamérica. Hipertensión esencial*. Edit. Interam. Mac Graw Hill Vol. 5, 1987.
- 26.- Far Lung Johansen. Tratamiento actual de la hipertensión esencial: Utilidad de los betabloqueadores, antagonistas del calcio, y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. *Clinicas Médicas de Norteamérica*. Edit. Inter. Mac Graw Hill. Vol 5, 1987 pp 949-1010.
- 27.- Raymond. P. Townsend. Combinación de un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina con un diurético para el tratamiento de la hipertensión arterial. *Arch. Intern. Med.* Vol 150, June 1990, pp. 1410.



28. - Richard W. Bristol. *Mancha Mexicana. Clinicas Medicas de Norteamérica. Hipertensión esencial. Ed. Interamericana. Mac. Oak Hill. Vol. 6. 1987 pp. 217-240.*
29. - Sondenberger. Efficacy, safety and quality of life assessment of captopril antihypertensive therapy in clinical practice. *Arch. Intern. Med.* 1990. Feb. 150 (27 pp. 301-302.
30. - Sondenberger. ACE inhibitors as initial therapy for hypertension. *American Family Physician.* April, 1988. pp 147-148.
31. - Summers, Flanagan. Psychosocial variables and hypertension. *The Journal of Nervous and Mental Disease.* Vol. 177. No. 1, 1989. pp. 13-24.
32. - Stephen Swartz. Inhibidores de la ECA en hipertensión. *Drug. Therapy.* Enero 1990. pp. 117-126.
33. - Steve Julius. Hemodynamics and neurohumoral evidencias of multifaceted pathophysiology in human hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* Vol. 17 (Sup. 5) 1976. pp. 653-658.
34. - Torres Z. El efecto de Captopril, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, en la hipertensión arterial esencial moderada o grave. Informe preliminar. *Revista Médica IMSS.* No 3 Vol 23 Mayo-Junio, 1985. pp. 27-200.
35. - Taylor. Patients profiling individualization of hypertension

therapy. American Family Physician, 1996  
Supp. Vol. 52, Núm. 5, pp. 355-368.

36.- Tarkenton M. Tratamiento del diabético  
hipertenso. Mundo Médico. Enero 1990.  
Reproducción del Drug Therapy, pp.103-  
114.

37.- Trefor J. Morgan. Metabolic effects of  
various antihypertensive agents. Journal  
Cardiovascular Pharmacology. Vol. 13  
Suppl. 5, 1990, pp. S37-S45.

38.- Williams F. Neane. Angiotensin  
converting enzyme inhibitors and  
progressive renal insufficiency. Annals  
of Internal Medicine 1989, Vol. III, Núm.  
5, pp. 507-513.

39.- Vald, Beedra. Captopril in patients  
with type II diabetes and renal  
hemodynamic alterations. The AMJ. Vol  
85, September 1989, pp 344-349.

40.- Yasuro Suetohiva. Cardiac determinants of  
regression of left ventricular  
hypertrophy in resistant hypertensive  
patients: a 6 month double blind  
comparison. The American College of  
Cardiology, 1990 Vol. 16, Núm. 1 July,  
pp. 137-142.