11237
2ej
19.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores
Hospital General Centro Médico
"La Raza" I.M.S.S.
Curso de Especialización en Pediatría Médica

MODIFICACION DEL SISTEMA RENINA/ANGIOTENSINA/ALDOSTERONA CON EL USO DE CAPTOPRIL. EN PACIENTES CON HIPERTENSION ARTERIAL DE ORIGEN RENAL.

TESIS RECEPCIONAL

Que para obtener el Grado de Especialista en Pediatría Médica

P r e s e n t a

EDUARDO RAFAEL GARCIA GONZALEZ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F. 1983

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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

T E M A	P A G I N A S
1.- INTRODUCCION	1 - 3
2.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS	4 - 35
3.- JUSTIFICACION	36 - 38
4.- OBJETIVOS	39
5.- HIPOTESIS	40
6.- MATERIAL Y METODOS	41 - 55
7.- RESULTADOS	56 - 90
8.- DISCUSION	91 - 95
9.- CONCLUSIONES	96
10.- BIBLIOGRAFIA	97 - 100.

INTRODUCCION

En los últimos años se incrementó el interés de los investigadores y los clínicos en el problema de la hipertensión arterial del paciente pediátrico; por tal razón existen nuevos conceptos acerca de su frecuencia, epidemiología, historia natural, diagnóstico y tratamiento, así como de sus expectativas futuras y relación con la hipertensión del adulto [1].

La hipertensión arterial es uno de los mayores problemas de salud de muchos países del mundo. En Estados Unidos de Norte América 23,000,000 de adultos la padecen y produce 250,000 muertes al año, a causa de su mayor asociación con enfermedad coronaria, infarto del miocardio y falla renal [2].

En épocas pasadas los pediatras sabían que la hipertensión arterial en los niños era secundaria en la mayoría de los casos a enfermedad renal, padecimientos del sistema nervioso central, coartación de la aorta ó a disturbios endócrinos y que la hipertensión primaria era rara [2].

Reportes recientes de la literatura sugieren que la hipertensión primaria en los niños y en los adultos, es la causa más frecuente de hipertensión arterial [3].

La asociación de hipertensión con enfermedad vascular progresiva condujo a los médicos a examinar los servicios de salud y los esquemas de detección, diagnóstico y particularmente

de tratamiento del paciente hipertenso, ya que el manejo - - medicamentoso muestra en forma significativa la disminución- de la morbilidad y mortalidad en adultos [4].

Los nuevos conocimientos de la hipertensión del adulto, provocaron el nacimiento de una serie de preguntas vitales en - el pensamiento de los pediatras: ¿ Qué es la hipertensión en los lactantes, escolares y adolescentes ?; ¿ Cuando inicia ?; ¿ Qué la inicia ?; ¿ Qué se puede hacer durante la infancia- para prevenir ó alterar las consecuencias de la hipertensión durante la vida adulta ? [3].

En el presente estudio se seleccionó un grupo de 18 pacien-- tes pediátricos hipertensos de origen renal, ya sea por - -- causa renovascular ó por daño parenquimatoso, con un control deficiente y difícil de su tensión arterial, para tratar de- demostrar la eficacia de una nueva modalidad de medicamen- - tos, basados en los nuevos conocimientos sobre la fisiopato- logía de la hipertensión arterial y la probabilidad de yugu- lar su incidencia sobre la enfermedad vascular progresiva y- en última instancia sobre la calidad y la duración de la - - vida.

La esperanza de trasplante renal para nuestros pacientes con enfermedad renal que evoluciona a Insuficiencia Renal Crónica en fase terminal, abre una nueva era en el manejo de este tipo de pacientes, y es imperativo ahora más que nunca con-- servarlos en las mejores condiciones cardiovasculares para -

el exito del trasplante. Es aquí, donde el mayor conocimiento de la fisiopatología de una de sus complicaciones: la hipertensión arterial, puede brindar beneficio sobre el diagnóstico y manejo temprano de estos pacientes.

Los modelos de investigación científica permitieron el descubrimiento de alteraciones en el sistema de renina/angiotensina como componentes principales de la hipertensión del enfermo renal y en forma secundaria el desarrollo de medicamentos que pueden alterar sus respuestas hemodinámicas; tal es el caso del " Captopril ", un bloqueador enzimático, cuya utilidad nos proponemos demostrar en esta tesis.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Los datos disponibles acerca de la hipertensión arterial en los pacientes de un día de vida a 19 años de edad, son realmente pocos y no comparables, ya que se realizaron bajo diferentes condiciones, en diferentes comunidades ó países, así como con gran variabilidad en cuanto a la definición de hipertensión, por lo que no es posible su estandarización [3].

Algunos estudios que se realizaron en el campo de la epidemiología muestran diferentes porcentajes en cuanto a la frecuencia de hipertensión arterial, de acuerdo a cuatro grandes estudios llevados a cabo entre 1965 y 1969, como lo muestra la tabla 1.

DEFINICION DE HIPERTENSION

Para sostener el diagnóstico de hipertensión arterial, la presión debe permanecer elevada por lo menos seis meses del año, con mediciones cada dos a tres meses, con cifras de presión sistólica persistentemente por arriba de la percentila 95 para la edad del paciente [9], tomando como referencia las curvas de presión arterial para la población pediátrica [10,11].

TABLA No. 1

AUTOR	POBLACION	EDAD	INDICES DE HIPERTENSION (%)
MASLAND (5)	1759 NIÑOS (Externos)	12 - 21	1.4
LONDE (6)	1473 NIÑOS (Externos)	4 - 15	2.3 (Por arriba de la percentila 95)
KIMURA (7)	2728 NIÑOS (Japoneses)	0 - 19	0.66 HIPERTENSOS 9.2 LIMITROFES
HEYDEN (8)	435 NIÑOS (Externos)	15 - 25	11

* EDAD EN AÑOS.

La tabla 2 muestra las cifras de presión arterial sistólica y diastólica para las percentilas 50 y 95, a diversos grupos de edades [12].

T A B L A No. 2

PRESION ARTERIAL A DIVERSAS EDADES				
	PRESION SISTOLICA *		PRESION DIASTOLICA *	
	PERCENTIL		PERCENTIL	
E D A D	50 %	95 %	50 %	95 %
0 - 6 Meses	80	110	45	60
3 Años	95	112	64	80
5 Años	97	115	65	84
10 Años	110	130	70	92
15 Años	116	139	70	95

* mmHg.

FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERTENSION

Según Page, la hipertensión arterial resulta de las alteraciones de los complejos mecanismos que regulan la presión sanguínea, tal como lo expresa en su teoría del mosaico, incluyendo los siguientes factores: influencias químicas (angiotensina, prostaglandinas, catecolaminas, aldosterona, kalicreínas); influencias neurales (sistema nervioso simpático); factores genéticos; factores que regulan el gasto cardíaco, la elasticidad de los vasos sanguíneos y el calibre de los mismos; la viscosidad y el volumen sanguíneo; así como la propia reactividad de los vasos [11,13].

La presión arterial sistémica es una función del volumen sanguíneo, el gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica [14,15]. La relación anterior se expresa mediante la siguiente ecuación:

$$PAS = GC \times RPT$$

en donde: PAS = Presión arterial sistémica.

GC = Gasto cardíaco.

RPT = Resistencia periférica total.

El gasto cardíaco es una función del volumen latido y la frecuencia cardíaca. La resistencia vascular periférica es a su vez una función del diámetro de los vasos arteriales que puede variar por constricción ó relajación del músculo liso. El volumen latido, la cantidad de sangre eyectada durante cada -

latido cardíaco, es una función de dos variantes:

1.- La precarga: que es el monto del retorno venoso y en - - última instancia depende del volumen intravascular.

2.- La poscarga: que es la resistencia en el sistema arterial y depende del tono del músculo liso arterial [16].

La hipertensión arterial puede resultar de alteraciones en — uno ó más de los mecanismos que regulan los componentes anteriores. Es posible identificar hipertensión por secuencia de- uno ó más de los siguientes mecanismos:

I.- Expansión del volumen extracelular.

II.- Elevación del gasto cardíaco.

III.- Incremento de la resistencia vascular periférica [16].

HIPERTENSION ESENCIAL

Aproximadamente 90 % de los pacientes adultos con presión - - arterial elevada son portadores de hipertensión esencial [14]. La incidencia de esta enfermedad en la población pediátrica — es incierta, pero existe definitivamente [15,17]. Solo en 5 — de cada 74 pacientes hipertensos es posible detectar un pade— cimiento renal como causa de su hipertensión. En los estudios de catastro de la presión arterial en aproximadamente 15,000— estudiantes preparatorianos de 14 a 18 años de edad del area- de St. Louis, se encontró: Un estudiante con coartación de — aorta, otros con hipertiroidismo y cerca de 1000 con hiperten sión probablemente primaria [2].

Parece existir continuidad de la hipertensión arterial entre- la infancia y la vida adulta [18].

Recientemente se proponen nuevos conceptos sobre la hiperten- sión primaria, y se basa en el conocimiento de la función - - cardiovascular y renal, así como sus relaciones con el meca— nismo de control de la presión sanguínea.

Los elementos básicos de estos nuevos conceptos se pueden — resumir en los siguientes: [14,19,20]

I.- El control de la excreción de sodio y agua por el riñón - es de importancia capital en la regulación de la presión- sanguínea.

En individuos propensos a la retención de agua por el - -

riñón, puede ser este el mecanismo inicial disparador de la hipertensión arterial. Esta retención de líquidos puede relacionarse a defectos genéticos sutiles de la función renal.

II.- El incremento del gasto cardíaco resulta de un aumento de la presión arterial sistémica. Sin embargo, a causa de la autorregulación, el gasto cardíaco tiende a retornar a valores normales. Como las resistencias periféricas se elevan, la presión arterial permanece elevada (PAS = GC X RPT).

III.- El aumento de la presión sanguínea, aumenta la excreción de agua y sodio por los riñones, proceso que tiende a retornar el volumen plasmático y el gasto cardíaco a lo normal.

IV.- Si la hipertensión permanece sin control por meses o años, entran en juego factores adicionales que contribuyen al mantenimiento de la hipertensión.
El contenido de agua y sodio de las células de músculo liso de la pared arterial se incrementa, proceso que aumenta la respuesta vasoconstrictora a substancias como la angiotensina II y la norepinefrina.

V.- Como resultado de la vasoconstricción persistente, la pared arterial se engrosa, lo que contribuye a la elevación de la resistencia vascular periférica.

VI.- El "stress" que aumenta el flujo simpático y posiblemente otros factores hormonales (sistema de Kalicreínas y prostaglandinas), pueden contribuir al incremento de la presión arterial.

La suma de todos los factores anteriores arroja un estado hipertensivo con resistencias vasculares periféricas altas y volumen extracelular relativamente normal y gasto cardíaco normal.

HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL Y SISTEMA RENINA/ANGIOTENSINA

En 1972 Brunner y colaboradores propusieron la clasificación de los adultos con hipertensión arterial esencial en dos categorías; que dependen de la actividad de la renina plasmática: hipertensión con renina alta e hipertensión con renina baja; que traen implicaciones clínicas, tanto en la severidad como en las modalidades de tratamiento [21].

En pediatría no existe una separación tan definitiva como en el adulto, por los cambios en las concentraciones de renina plasmática entre las diferentes edades pediátricas.

La actividad de la renina plasmática debe interpretarse en relación a la excreción de sodio en 24 horas y los reportes de la literatura al respecto son bastante confusos [22,23,24].

New y colaboradores demostraron una clara relación entre la excreción de sodio y la excreción urinaria de aldosterona en niños normales e hipertensos [25]. Es por ello que deberán efectuarse en un futuro, mayores estudios que relacionen la actividad de la renina plasmática a la excreción urinaria de sodio, sobre un gran rango de edades para mejores conclusiones.

HIPERTENSION RENOVASCULAR

La disminución en la presión de perfusión renal es el evento precisamente más común en la hipertensión renovascular.- Esta disminución puede ser secundaria a obstrucción de la - arteria renal principal ó a un estrechamiento de los pequeños vasos del riñón. Causas adicionales de esta forma de — hipertensión son las compresiones externas del riñón como - la hemorragia subcapsular, la obstrucción del uretero con - elevada presión ureteral que causa compresión del riñón y - tumores que comprimen el parénquima renal. En general esta clase de hipertensión compromete sólo uno ó ambos riñones.- Los eventos que suceden en el paciente con hipertensión - - renovascular son los siguientes : (14,25)

I.- La constricción de la arteria renal produce una reducción de la perfusión por disminución de la presión. La reducción de la presión de perfusión es el estímulo - - mayor que incrementa la liberación de renina, que aumenta sus concentraciones en el plasma venoso renal y porconsiguiente de la actividad de la renina en la circulación sistémica.

La renina es una enzima proteolítica que hidroliza a un substrato péptido, el angiotensinógeno, que se sintetiza en el hígado. La interacción entre la renina y el — substrato producen un péptido intermediario, la - - -

angiotensina I, que se hidroliza por la enzima convertidora de la angiotensina I, a un péptido activo, la angiotensina II. La conversión de la angiotensina I circulante a angiotensina II se efectua en el pulmón, en donde la enzima convertidora se encuentra en el endotelio vascular.

II.- La angiotensina II tiene dos factores principales:

1.- Es un potente vasoconstrictor que incrementa la resistencia vascular periférica, por lo que aumenta la presión arterial sistémica.

2.- Es un potente estimulante de la glándula adrenal, y produce un incremento de la liberación de aldosterona a la circulación, la cual aumenta la reabsorción renal de sodio y agua, expande el volumen vascular e incrementa por ende el gasto cardíaco y la presión arterial sistémica.

No todos los pacientes con hipertensión renovascular tienen elevada la actividad de la renina en el plasma.

Usualmente los pacientes portadores de este tipo de hipertensión muestran hipertensión angiotensina dependiente [14,27].

En algunos pacientes la concentración de renina en el plasma disminuye con el tiempo y la hipertensión se vuelve menos dependiente de la acción vasopresora de la angiotensina II [14].

Nuevos métodos diagnósticos para la hipertensión angiotensina dependiente se diseñan a base de la utilización de inhibidores del sistema renina/angiotensina [27,28]. Inhibidores competitivos de la angiotensina II se usan yá para determinar si la presión sanguínea puede reducirse por remisión de la influencia del sistema renina/angiotensina. Estos mismos compuestos pueden jugar un papel importante en el tratamiento. Los pacientes con estenosis renal unilateral muestran un incremento inicial de la renina y angiotensina, produciendose hipertensión y expansión del volumen del líquido extracelular. Cuando la presión sanguínea se eleva el exceso de líquido puede excretarse por un riñón normal, razón por la cual este tipo de hipertensión es menos sensible a la terapéutica con diuréticos; que muy lejos de mejorar la hipertensión, puede aumentar la actividad de la renina plasmática, la vasoconstricción y mantener la hipertensión [14,29].

El tipo más frecuente de padecimientos que causan hipertensión renovascular de acuerdo a tres grandes estudios se muestra en la tabla 3.

TABLA No. 3

CAUSAS DE HIPERTENSION RENOVASCULAR			
ENFERMEDAD	INCIDENCIA RELATIVA (%)		
	Oci (30)	Rance (31)	Gill (32)
ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL	17	19	7
TROMBOSIS DE LA ARTERIA RENAL	- -	1	-
ARTERITIS RENAL	- -	3	-
TROMBOSIS DE LA VENA RENAL	- -	3	-

HIPERTENSION ASOCIADA CON ENFERMEDAD RENAL

El mecanismo de hipertensión en el paciente con enfermedad renal crónica es muy complejo y usualmente comprende tanto la expansión del volumen extracelular por retensión de líquidos como perturbaciones del sistema renina/angiotensina [14,19].

Cuando el riñón se destruye por enfermedades crónicas, la posible pérdida de hormonas vasodilatadoras que produce, puede contribuir a la elevación de la presión arterial [33,34]. En los pacientes con enfermedad renal crónica que se encuentra en uremia, las evidencias sugieren que en fase temprana la hipertensión se debe a un incremento del gasto cardíaco y tardíamente en el curso de esta enfermedad a la elevación de las resistencias periféricas [14,29]. Aunque el gasto cardíaco tiende a regresar a lo normal con el tiempo, si la enfermedad renal progresa, varios factores adicionales entran en juego para mantener la hipertensión, como son [14,29]:

1.- Los pacientes con enfermedad renal crónica tienen una capacidad limitada para excretar sodio y agua, lo que aumenta el volumen extracelular y el gasto cardíaco, así como la presión arterial, presentan inicialmente hipertensión dependiente de volumen y cuando el volumen extracelular disminuye, la presión sanguínea puede con-

trolarse.

2.- Cuando la insuficiencia renal progresa se desarrolla — anemia que puede contribuir al sostén de la hipertensión por aumento del gasto cardíaco, sin embargo, la corrección de la anemia por hemotransfusión, puede reducir el estado circulatorio hiperdinámico, sin afectar la presión arterial, ya que la viscocidad permanece elevada.

3.- En algunos pacientes con enfermedad renal crónica, la — hipertensión arterial no es dependiente de volumen, pero si de resistencias periféricas aumentadas, es en ellos — en los que se desarrolla hipertensión no controlable ó — maligna. De hecho esta situación puede surgir en cualquier paciente con hipertensión, incluyendo aquellos — — hipertensos esenciales de larga evolución, los portadores de enfermedades renales agudas ó crónicas, pacientes con hipertensión renovascular, etc.

Especialmente en los enfermos con nefropatías crónicas,— la hipertensión maligna se asocia con niveles elevados — de renina y vasoconstricción severa (16).

La tabla 4 muestra las causas renales más comunes de — — hipertensión en los niños.

CAUSAS RENALES COMUNES DE HIPERTENSION CRONICA EN NIÑOS			
ENFERMEDAD	INCIDENCIA RELATIVA (%)		
	Ooi (30)	Rance (31)	Gill (32)
ENFERMEDADES ADQUIRIDAS:			
- GLOMERULONEFRITIS CRONICA	46	7	49
- PIELONEFRITIS CRONICA	25	42	18
- UROPATIA OBSTRUCTIVA	- -	4	7
- TUMORES	- -	1	- -
- TRAUMA	- -	- - -	- -
- NECROSIS PAPILAR	- -	- - -	1
- NEFRITIS POR RADIACION	- -	- - -	- -
- POST/TRASPLANTE RENAL	1	10	- -
LESIONES CONGENITAS:			
- ENFERMEDAD QUISTICA RENAL	6	9	7
- DISPLASIA O HIPOPLASIA RENAL (Parcial ó Total)	3	1	6
- DESORDENES METABOLICOS	- -	- - -	- -
- OTROS (Riñones ectópicos, etc).	3	- - -	1

T A B L A No. 4

OTRAS FORMAS DE HIPERTENSION ARTERIAL (16)

- Coartación de la aorta.
- Administración de adrocorticoides.
- Síndrome adrenogenital.
- Aldosteronismo primario.
- Síndrome de Cushing.
- Neuroblastoma.
- Hipertiroidismo.
- Feocromocitoma.
- Porfiria.
- Hipercalemia.
- Incremento de la presión intracraneana.

EVALUACION DIAGNOSTICA

Cuando la presión arterial sistólica ó diastólica se encuentra por arriba de la percentila 95 de las curvas de presión para el paciente pediátrico, debe medirse ésta cada tres a cuatro meses por espacio de un año y si permaneciese elevada, el diagnóstico de hipertensión arterial está hecho, y debe referirse al paciente al cardiólogo pediátra para evaluación diagnóstica [2].

Los diferentes métodos que existen para medir la tensión arterial se pueden clasificar en: Directo e Indirecto. Los primeros son de poca utilidad práctica, puesto que son invasivos, requeriendo de una técnica especializada y sólo se aplican en ciertos pacientes que requieren cateterización arterial. Los métodos adecuados para medir la tensión arterial con relativa facilidad y rapidez en pediatría son los indirectos. De los métodos indirectos, el ausculatorio, por su sencillez y reproductividad, es el que más se utiliza [36]. Se recomienda un baumanómetro con columna de mercurio, ya que el aneroide se descalibra facilmente. Hay que cerciorarse siempre que la columna de mercurio esté justo en el cero de la escala cuando no se utilice. Es importante seleccionar el manguito adecuado para cada niño, por lo que se debe individualizar según el diámetro del brazo ó la pierna del paciente. Las dimensiones de los diferentes tipos de manguitos y sus

nombres en el mercado norteamericano, se presentan en la - - tabla 5 [35], de cualquier modo, se recomienda que el manguito cubra dos terceras partes de la longitud del brazo, que - esté hecho de material no distensible y que el globo inflable rodee por completo el brazo ó la pierna del niño, sin - sobreponerse [36].

TABLA No. 5

NOMBRE DEL MANGUITO *	VALORACION DE LAS DIMENSIONES DEL GLOBO - INFLABLE (cm)	
	ANCHURA	LONGITUD
RECIEN NACIDO	2.5 a 4	5 - 10
LACTANTE	6 a 8	12 - 13.5
NIÑO	9 a 10	17 - 22.5
ADULTO	12 a 13	22 - 23.5
ADULTO CORPULENTO	15.5	30
MUSLO DE ADULTO	18	36

* El nombre del manguito no necesariamente implica que sea el apropiado - para la edad.

TECNICA DE MEDICION[36]

1.- Explicación al niño del procedimiento y convencimiento de su inocuidad. Esto se logra en un ambiente tranquilo y sin que el niño haya hecho algún ejercicio físico importante - horas antes. Los lactantes y recién nacidos no deben haber ingerido alimento una hora antes. Tanto el observador como el niño deben estar cómodamente sentados (recién nacidos y lactantes en decúbito dorsal [37].

2.- El niño debe tener el brazo derecho desnudo y en extensión sobre una superficie a nivel del corazón.

3.- El baumanómetro se instala a nivel de los ojos del observador, con objeto de obtener mediciones exactas. No deben — ajustarse convencionalmente las cifras de tensión arterial a números redondos ó pares.

4.- El manguito seleccionado se instala encima de la fosa antecubital, de manera que rodee el brazo, sin estar demasiado flojo ó apretado.

5.- La cápsula del estetoscopio se coloca libremente sobre la arteria braquial y se ejerce sobre ella una presión leve,- pero uniforme.

6.- El manguito se infla rápidamente, 30 mmHg encima del punto en el cual el pulso radial desaparece.

7.- El manguito se desinfla 2 a 3 mm/seg., en tanto se auscultan los ruidos en la arteria. Se debe evitar el desinflar con brusquedad.

SIGNIFICADO DE LOS RUIDOS DE KOROTKOFF [38]

FASE I.- La presión disminuye: la pared del vaso colapsado- súbitamente se distiende y se inicia un golpeteo - claro que corresponde a la presión sistólica.

FASE II.- Disminuye la presión y al golpeteo le sigue un - murmullo del flujo sanguíneo, a través de la arte- ria estrecha.

FASE III.- La arteria se cierra brevemente durante la diáste- le, luego se abre y se escucha un sonido de tono - alto.

FASE IV.- La arteria deja de estar comprimida; el golpeteo - retorna con tono bajo disminuido, menos intenso. - Esto representa la presión diastólica en niños.

FASE V.- Los ruidos desaparecen. Con frecuencia las fases — IV y V pueden aparecer simultaneamente, y en niños, la fase V puede incluso no aparecer. El cuarto re- presenta mejor la tensión diastólica en niños [39].

En cuanto a la medición de la presión arterial deberán descar- tarse los posibles factores de error [40].

E Q U I P O:

- Esfingomanómetro y Estetoscopio defectuoso.
- Mala colocación del brazalete y tamaño inadecuado del mismo.
- Inflación lenta y desinflación rápida.
- Columna de mercurio fuera del alcance del examinador.

E X A M I N A D O R:

- Conocimiento inadecuado de la técnica y deficiencia auditiva.

VARIACIONES DE LA CONDICION DEL SUJETO:

- Posición sentada y posición supina.
- Dolor en el momento de la toma ó tomas posteriores al ejercicio.
- Distensión vesical e ingestión de alcohol.
- Ansiedad, infección, tabaquismo, ingestión de café ó thé, fiebre y medicamentos (simpaticomiméticos, anticonceptivos, etc).

A M B I E N T E:

- Variaciones diurnas, temperatura ambiental, polución, ruido, etc.

Goldring en 1971 encontró que de 74 pacientes hipertensos, sólo en 5 se encontró una causa posible de su hipertensión después de un estudio exahustivo de laboratorio y gabinete; es por ello que al realizar el diagnóstico en todos los casos deberán llevarse a cabo las siguientes evaluaciones diagnósticas: Historia clínica y Examen físico que incluya fondo de ojo y medición de la presión arterial en las cuatro extremidades, laboratorio para glucosa sérica en ayuno, sodio, potasio, urea, nitrógeno y creatinina; de gabinete, teleradiografía de tórax, ECG y ecocardiograma, así como prueba de esfuerzo con el fin de establecer una línea de base para exámenes futuros.

Las causas secundarias de hipertensión, tales como la enfermedad renal, endocrinopatías y coartación de la aorta son usualmente fáciles de excluir con la evaluación inicial, no se requieren protocolos de rutina extensos y complicados. El 51 % de los pacientes pediátricos hipertensos de Goldring tenían historia familiar positiva de hipertensión y 55 % eran obesos [2,41].

TRATAMIENTO

Se discute mucho en la actualidad acerca de la conveniencia del manejo del paciente pediátrico con hipertensión arterial esencial leve ó moderadamente elevada, no así del manejo de los hipertensos secundarios, especialmente los portadores de formas susceptibles de corrección definitiva ó el de los enfermos con padecimientos renales crónicos ó hipertensión renovascular.

En el primer estudio de Goldring, en el que se siguió por 3 a 9 años a pacientes hipertensos, el 65 % permanecia hipertenso, lo que proporciona un argumento a favor del manejo farmacológico del paciente hipertenso pediátrico, así como por la probabilidad de detener y curar la enfermedad con el tratamiento temprano [2].

Entre las medidas generales de manejo se mencionan el evitar la ingesta de compuestos que exacerban la hipertensión como los licores, simpaticomiméticos, corticoesteroides y anticonceptivos orales; la reducción de peso cuando es posible; la restricción de la ingesta de sodio y el ejercicio [3].

El manejo medicamentoso de la hipertensión comprende un gran número de drogas cuyos mecanismos de acción son básicamente dos: [16,42].

I.- DROGAS QUE REDUCEN EL GASTO CARDIACO:

- Diuréticos.
- Antagonistas beta adrenérgicos.

II.- DROGAS QUE REDUCEN LA RESISTENCIA VASCULAR PERIFERICA:

- Antagonistas periféricos alfa adrenérgicos.
- Antagonistas centrales alfa adrenérgicos.
- Vasodilatadores periféricos.
- Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina I.
- Inhibidores de la angiotensina II.

Un esquema práctico para el manejo medicamentoso de la hipertensión arterial, aunque no una guía infalible, es el siguiente:

I.- Iniciar con un diurético tipo tiazida.

II.- Si la presión arterial no baja, agregar cualquiera de las drogas siguientes:

- Reserpina.
- Alfa metil dopa.
- Propanolol.

III.- Si la presión arterial no baja, agregar al esquema, cualquiera de las siguientes drogas:

- Hidralazina.
- Prazosin.
- Minoxidil.

IV.- Finalmente si la presión permanece aún elevada, se - - agrega al esquema anterior:

- Guanetidina.

Despierta interés un grupo de drogas que inhiben a la enzima-convertidora de la angiotensina I, bloqueando así la formu - - ción de la angiotensina II, ó bien otro grupo de drogas que-bloquean directamente al receptor de angiotensina II. La - - reducción de los niveles circulantes de angiotensina II puede conducir a una reducción de la presión arterial por dos motivos:

1.- Ya que la angiotensina II es un potente vasoconstrictor,- la resistencia vascular periférica puede ser disminuida.

2.- Ya que la angiotensina II estimula la liberación de aldosterona, la disminución de la misma puede reducir el volumen extracelular y el gasto cardíaco [16].

Entre los medicamentos mencionados se encuentra el compuesto-SQ20.881, antagonista de la enzima convertidora de la angiotensina I y el más reciente llamado " Captopril ", con el - - mismo mecanismo de acción, que puede ser ingerido por vía - - oral y que teóricamente sería de droga de elección para pa- - cientes con hipertensión renina dependiente, como aquellos — con hipertensión renovascular, hipertensión esencial con renina alta y pacientes con enfermedad renal en fase terminal y - renina alta. Existen además otros compuestos como la " Sarasalina ", que son inhibidores competitivos de la angiotensina II [43,44,45].

CAPTOPRIL

Históricamente es difícil mencionar las perspectivas a través del tiempo de los bloqueadores del sistema renina/angiotensina, sin embargo los avances científicos que condujeron al reconocimiento de la relación existente entre el sistema y la aldosterona sentaron las bases para su posterior desarrollo. Dichos eventos pueden resumirse en los siguientes:

1.- El desarrollo de técnicos para medición de la aldosterona. En 1958 Kliman y Peterson desarrollaron una técnica de doble isótopo para la medición de aldosterona en sangre y orina [46].

Ulick y colaboradores en el mismo año lograron medir la secreción de aldosterona de 24 horas en seres humanos [47].

2.- El descubrimiento de un factor estimulante de la aldosterona en el plasma. Gross en 1958 sugiere por primera vez una relación causal entre la renina y la aldosterona [48]. Posteriormente Davis y Denton independientemente demostraron un nuevo factor estimulante de la aldosterona [49,50], concluyen que el nuevo factor humoral posiblemente es una hormona estimulante de la glándula adrenal para secretar aldosterona.

3.- El descubrimiento de que el potente factor estimulante

de la aldosterona se secreta por el riñón. En 1961 - - Davis descubrió que el potente agente estimulante de la aldosterona se secreta por el riñón a través de sus - - estudios de circulación cruzada [51].

4.- La evidencia de que la angiotensina II sintética incrementa la secreción de aldosterona. En 1960 Laragh y - - Genest independientemente demostraron que la inyección de angiotensina II sintética aumenta la secreción de - - aldosterona [52,53].

5.- El descubrimiento de que el factor estimulante de la - - secreción de aldosterona es la renina. En 1962 Davis - - mediante fracción de los extractores salinos crudos de - riñón, aisló el factor estimulante de la secreción de — aldosterona, el 1.7 y 2 5M sulfato de amonio que contiene grandes cantidades de renina [54].

6.- La observación de que altos niveles plasmáticos de renina ocurrían en aldosteronismo secundario. El siguiente paso después del aislamiento de la renina, fué la medición de sus niveles en aldosteronismo secundario. Laver y Helmer en 1964 demostraron que la actividad de la renina plasmática estaba considerablemente elevada en el aldosteronismo secundario [55,56].

7.- El reconocimiento de que el sistema renina/angiotensina/aldosterona está implicado en la fisiopatología de la - insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión renovas-

cular y maligna. En 1961. Carpenter y colaboradores demuestran que el sistema renina/angiotensina aumenta la producción de aldosterona en la hipertensión experimental renovascular del perro [57]. Al mismo tiempo Laragh encontró que en la hipertensión maligna se observan los índices más altos de secreción de aldosterona [58].

Años más tarde Laragh demostró que el agente directamente implicado en la secreción de aldosterona es la angiotensina II, lo cual despertó de inmediato el interés de los investigadores por la búsqueda de bloqueadores del sistema renina/angiotensina [59]. En 1971 Pals y colaboradores describieron por primera vez el uso de un antagonista competitivo de la angiotensina II, la Sar, Ala angiotensina II, en la hipertensión renovascular experimental del perro [60].

Por lo que respecta a la historia del desarrollo de los inhibidores enzimáticos de la enzima convertidora de la angiotensina, la primera noticia se derivó de los estudios de Ferreira en 1965, quien encontró péptidos potencializadores de la bradiquinina en el veneno de una víbora sudamericana, la " Bothros Jaraca " [61]. En 1968, Bakhle, descubrió que los extractos de este veneno inhibían a la enzima convertidora de la angiotensina I. El primer inhibidor enzimático útil fue el compuesto SQ20.881 ó teprotido [62]. En 1973 Engel y colaboradores demostraron definitivamente la utilidad

de los inhibidores enzimáticos de la angiotensina I en ratas con hipertensión experimental de origen renal [63].

Una vez demostrada su utilidad, los estudios se encaminaron a la síntesis de un inhibidor enzimático oral, ya que los descubiertos hasta entonces sólo podían ser introducidos por vía intravenosa y sus efectos eran fugaces. El resultado fué la síntesis del Captopril [59].

La enzima convertidora de la angiotensina I es una exopeptidasa poco usual que contiene zinc [64] y que rompe dipeptidos por la porción C-terminal de una gran variedad de substratos peptídicos además de la angiotensina I [65]. Esta misma enzima, la quininasa II, inactiva a la bradiquinina vasodepresora. Es así como los inhibidores de esta enzima tienen el potencial de disminuir la presión arterial, previniendo la producción de la angiotensina II ó la degradación de la bradiquinina [65].

El mayor conocimiento de la química y las propiedades enzimáticas de la enzima convertidora de la angiotensina I, que incluyeron el conocimiento del mecanismo inhibitorio de los péptidos del veneno de una víbora, hicieron posible empezar el diseño de moléculas simples no peptídicas que pudieran interactuar con gran afinidad en el sitio activo de esta enzima [66]. Fué así como nacieron el ácido bencilsuccínico y la succinil-prolina. A partir del último de ellos, la adición de un grupo D-2 metilo, resultó en el inhibidor 24, un biproducto análogo al dipéptido alanina-prolina de la bradiqui

nina potencializadora del péptido 5_a , aumentando su actividad inhibitoria 15 a 20 veces más; finalmente el remplazo de la función putativa de la unión al zinc-4-carboxil por un sulfidrilo, condujo a un inhibidor específico, extremadamente potente, el " Captopril " (65).

Los estudios clínicos en adultos demuestran que el captopril es un antihipertensivo efectivo en pacientes hipertensos con renina alta, normal y baja, sugiriendo aparte de su ya bien conocido efecto inhibitorio, la existencia de otro mecanismo de acción hipotensora. Ya que la enzima convertidora de la angiotensia I (quininasa II) es responsable de la degradación de la bradiquinina a sus productos finales; la inhibición de esta enzima puede ocasionar elevación de los niveles circulantes de bradiquinina y por lo tanto vasodilatación y disminución de las resistencias periféricas (66).

El captopril parece ser un agente efectivo por sí sólo ó en combinación con otros medicamentos para el control de la hipertensión arterial, es seguro para su administración crónica en pacientes pediátricos, y se reportan como efectos colaterales en pacientes mayores: rash, proteinuria, hiperkalemia, hipotensión y raramente agranulocitosis (67).

Sin embargo, no existen reportes en la literatura acerca de su farmacología, vida media y dosificación, siendo ésta totalmente empírica ó de adaptarse de acuerdo al peso, a la dosis descritas para adultos.

JUSTIFICACION

En el Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital General-Centro Médico " La Raza ", se manejan pacientes con hipertensión arterial de origen renal, ya sea en forma secundaria a patología renovascular ó bien a enfermedad renal congénita o adquirida, se utiliza un protocolo de manejo perfectamente establecido, para tratar de mantener las cifras tensionales dentro de límites normales.

El control de las cifras tensionales elevadas en el paciente con hipertensión arterial de origen renal, puede requerir de uno, varios o hasta la totalidad de los medicamentos del protocolo, necesitando en ocasiones hasta de seis medicamentos a la vez, sin lograr reducir la presión arterial y ocasiona al paciente una dependencia traumática y efectos colaterales altamente indeseables, que agregan un problema mayor a los ya existentes en el enfermo renal.

Merece especial atención al paciente hipertenso renovascular y el insuficiente renal crónico en fase terminal, en quienes el control de la hipertensión arterial es por lo general difícil y no siempre exitoso; ya que ésta depende en ambos casos de alteraciones del sistema renina/angitensina/aldosterona.

Recientemente se sintetizó un nuevo grupo de drogas que tienen acción sobre el sistema renina/angiotensina, especial

mente aquellas que inhiben a la enzima convertidora de la angiotensina I, evitan así la formación de angiotensina II y la liberación de aldosterona. Entre dichas drogas el " Captopril " por su facilidad de administración oral, teóricamente es la droga de elección en el manejo del paciente hipertenso cuya actividad de renina plasmática está inapropiadamente elevada.

El captopril puede controlar efectivamente la hipertensión arterial con mínimas repercuciones y quiza como única droga en el manejo de nuestros pacientes renales.

Es el motivo de esta tesis, el comprobar la efectividad de una droga inhibidora de la enzima convertidora de la angiotensina I, el " Captopril ", en el manejo de la hipertensión arterial de origen renal, basados en los conocimientos de las alteraciones del sistema renina/angiotensina. Así mismo se tratará de corroborar, mediante mediciones de actividad de renina plasmática y aldosterona sérica, los efectos del medicamento.

Existen tres estudios en el área pediátrica acerca del uso del captopril en enfermos renales. Dos de ellos con referencia a la hipertensión severa y maligna de la infancia, lo llevaron a cabo Friedman y Oberfield entre 1979 y 1980 [66,67], ambos resultaron satisfactorios en el control de la hipertensión grave. El tercero versa sobre la hipertensión neonatal e hiperreninemia y muestra resultados también

satisfactorios [28].

Considero que el paciente hipertenso renal podría beneficiarse de este tipo de terapia medicamentosa de nueva adquisición; lo cual justifica este trabajo.

OBJETIVOS

A.- Conocer las modificaciones que el uso del captopril — produce sobre el sistema renina/angiotensina en los — pacientes hipertensos de origen renovascular y en aquellos que presentan hipertensión por Insuficiencia Renal Crónica.

B.- Valorar la efectividad del captopril en el control de - la hipertensión arterial secundaria a enfermedad reno— vascular ó renal en fase terminal.

H I P O T E S I S

" EL CAPTOPRIL CONTROLA LA HIPERTENSION ARTERIAL EN EL PACIENTE CON PATOLOGIA RENOVASCULAR Y DEL PORTADOR DE ENFERMEDAD RENAL EN FASE TERMINAL; MEDIANTE EL BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA/ANGIOTENSINA ".

MATERIAL Y METODOS

En el presente trabajo se incluyeron 18 pacientes del Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital General Centro Medico " La Raza ", a quienes se les realizó el diagnóstico de hipertensión arterial, ya sea de origen renovascular ó secundaria a daño parenquimatoso renal, como la del paciente con Insuficiencia Renal Crónica en fase terminal y en quienes el control de las cifras tensionales fué difícil a pesar del tatamiento con varios medicamentos antihipertensivos. Los pacientes se seleccionaron entre los meses de septiembre de 1982 a julio de 1983, y se utilizaron los siguientes criterios:

I.- Que el diagnóstico del paciente fuera de Insuficiencia Renal, ya sea por causa renovascular ó por daño parenquimatoso.

II.- Que cursaran con hipertensión arterial, para lo cual las cifras tensionales debieron rebasar la percentila 95 de las curvas de Blumenthal [12].

III.- Que la hipertensión arterial fuera de dificil control a pesar del uso completo del esquema de manejo del paciente pediátrico hipertenso.

La tabla 6 muestra la edad y el diagnóstico de cada uno de los casos estudiados, sumando 18 pacientes, de los cuales 12

fueron del sexo femenino y 6 del sexo masculino (relación 2:1), con un rango de edades entre 8 y 15 años, con una media de 11.61 ± 2.47 años.

La tabla 7 muestra las cifras tensionales con las cuales se admitió a los pacientes al protocolo de estudio, así como los medicamentos antihipertensivos que se les administraba.

Las cifras de presión arterial sistólica variaron con un rango de 200 a 130 mmHg, con una media de 156.6 ± 20.8 mmHg.

Las cifras de presión arterial diastólica variaron con un rango de 140 a 95 mmHg y una media de 111.3 ± 13.2 mmHg.

Una vez admitido el paciente al protocolo de estudio, se le tomaron dos muestras para la determinación basal de actividad de renina plasmática (ARP) y aldosterona sérica, con el paciente en posición supina y con una ingesta libre de sodio. Posteriormente se inició manejo con " Captopril ", por vía oral a dosis de 5 a 7 mgs/kg/día, en tres tomas al día. Treinta días después, se tomaron segundas muestras para la determinación de nueva cuenta de actividad de renina plasmática y aldosterona sérica. Durante este lapso se llevó a cabo un control estricto en tres ocasiones al día, de las cifras de tensión arterial, se anotaron los valores de las mismas y las modificaciones en cuanto a la dosis del captopril, ó bien de los medicamentos adjuntos y la supresión de aquellos que se consideró pertinente de acuerdo a la respuesta sobre la presión arterial.

No se incluyeron en el estudio aquellos pacientes hipertensos que cursaron con encefalopatía hipertensiva y que requirieron para su manejo, el uso de nitroprusiato de sodio o diazoxide. Se excluyeron aquellos pacientes en quienes no fué posible la toma de la segunda muestra, los que no mejoraron y aquellos en los que no fué posible suspender captopril, para toma de muestras sin medicamentos.

TABLA No. 6

CASO	EDAD*	SEXO	DIAGNOSTICO	
1	12	F	I.R.C.	Por Glomerulopatía no específica.
2	8	M	I.R.C.	Por Acidosis tubular renal distal.
3	9	M	I.R.C.	Por Nefropatía de la Púrpura (Glomerunefritis endo y extracapilar difusa - Tipo II).
4	14	F	I.R.C.	Por Glomerulopatía no específica.
5	15	F	I.R.C.	Por Glomerulonefritis membranoproliferativa Tipo I.
6	15	F	I.R.C.	Por Nefronoptisis.
7	11	F	I.R.C.	Por Glomerulopatía no específica.
8	15	F	I.R.C.	Por Glomerulonefritis endo y extra - capilar difusa Tipo II.
9	10	F	I.R.C.	Por Glomerulonefritis endo y extra - capilar difusa tipo II.
10	13	F	I.R.C.	Por Glomerulopatía no específica.

TABLA No. 6

CASO	EDAD*	SEXO	DIAGNOSTICO
11	15	F	I.R.C. Por Glomerulopatia no especifica.
12	9	F	I.R.C. Por Hipoplasia renal bilateral.
13	12	F	I.R.C. Por Enfermedad de Berger. (Glomerulonefritis endo y extracapilar difusa - Tipo II).
14	9	M	I.R.C. Por Hipoplasia renal bilateral.
15	10	M	I.R.C. Por Glomerulopatia no especifica.
16	15	M	I.R.C. Por Nefropatia del Lupus eritematoso sistémico.
17	10	F	I.R.C. Por Uropatia obstructiva.
18	9	M	I.R.C. Por Hipoplasia renal bilateral.

* Edad en años.

IRC = INSUFICIENCIA RENAL CRONICA.

TABLA No. 7

CASO	TA*	MEDICAMENTOS
1	200/140	Alfa metil dopa, Hidralazina, Minoxidil, Prazosin - - Guanetidina y Propanolol.
2	150/100	Alfa metil dopa, Hidralazina, Prazosin, Propanolol, - - Guanetidina.
3	150/100	Alfa metil dopa, Hidralazina, Minoxidil, Reserpina, - - Guanetidina y Propanolol.
4	180/130	Alfa metil dopa, Hidralazina, Prazosin, Propanolol, - - Guanetidina y Reserpina.
5	130/100	Alfa metil dopa, Hidralazina, Prazosin, Propanolol, --- Guanetidina y Reserpina.
6	190/100	Alfa metil dopa, Hidralazina, Minoxidil, Propanolol, -- Guanetidina y Reserpina.
7	150/120	Alfa metil dopa, Hidralazina, Prazosin, Minoxidil, - - Propanolol y Guanetidina.
8	200/130	Alfa metil dopa, Hidralazina, Prazosin, Propanolol, - - Guanetidina.
9	140/100	Alfa metil dopa, Hidralazina, Minoxidil, Prazosin, - - Propanolol y Guanetidina.

* TA en mmHg.

TABLA No. 7

CASO	TA*	MEDICAMENTOS
10	140/95	Alfa metil dopa, Hidralazina, Prazosin, Guanetidina, Propanolol y Reserpina.
11	170/120	Alfa metil dopa, Hidralazina, Minoxidil, Prazosin, Guanetidina.
12	140/100	Alfa metil dopa, Hidralazina, Minoxidil, Minoxidil, Prazosin, Propanolol y Guanetidina.
13	150/120	Alfa metil dopa, Hidralazina, Prazosin, Propanolol, Guanetidina y Reserpina.
14	140/100	Alfa metil dopa, Hidralazina, Minoxidil, Prazosin, Propanolol y Guanetidina.
15	150/100	Alfa metil dopa, Hidralazina, Minoxidil, Propanolol, Guanetidina y Reserpina.
16	160/100	Alfa metil dopa, Hidralazina, Minoxidil, Prazosin, Propanolol, Guanetidina y Reserpina.
17	150/110	Alfa metil dopa, Hidralazina, Prazosin, Propanolol, Guanetidina y Reserpina.
18	180/120	Alfa metil dopa, Hidralazina, Minoxidil, Prazosin, Propanolol, Guanetidina y Reserpina.

* TA en mmHg.

T E C N I C A S

Las muestras iniciales para la determinación de actividad de renina plasmática, así como las que se tomaron treinta días después de 5c.c cada una, fueron procesadas en el servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico " La Raza ". Se tomaron en cuenta las siguientes consideraciones:

I.- Que el paciente estuviera con dieta libre de sodio.

II.- Posición supina.

III.- Que la muestra se tomara por la mañana.

Ya que existe una variación diurna de la liberación de renina, la actividad de la renina plasmática es más alta por la mañana [69], motivo por el cual todas las muestras se tomaran entre las 8 y las 10 AM. Por lo que respecta a la ingesta de sodio, se conoce la variabilidad de las determinaciones de renina plasmática con diversos ingresos de sodio, como los demuestra la tabla 8 [70].

TABLA No. 8

ARP CON INGESTA LIBRE DE SODIO	
Al azar ambulatorios	1.67 ± 0.83
Normales	(0.84 - 2.50)
Normales no ambulatorios	3.30 ± 1.85
	(1.45 - 5.15)

ARP = Actividad de renina plasmática.

(ng/ml/hr), Media ± D.E.

La tabla 9 muestra así mismo la relación entre ARP y excreción de sodio. El caso de los pacientes del estudio, - - corresponde a la ingesta libre de sodio, ya que todos ellos por encontrarse en fase terminal de Insuficiencia Renal - - Crónica y bajo diálisis peritoneal o hemodiálisis, ingerían dietas libres en sal.

TABLA No. 9

ARP EN ESTADOS DE TOMA RESTRINGIDA DE SODIO (70)	
EXCRECION DE SODIO mEq/24 hrs.	RANGO
0 - 30	16.34 ± 7.52 (8.82 - 23.86)
30 - 75	5.91 ± 1.82 (4.09 - 7.73)
75 - 100	2.12 ± 0.68 (1.44 - 2.80)
Más de 150	0.85 ± 0.46 (0.30 - 1.31)

ARP = Actividad de renina plasmática.
(ng/ml/hr), media ± D.E.

La posición afecta igualmente los valores de la actividad plasmática de la renina. La tabla 10 demuestra este efecto (70).

TABLA No. 10

EFECTO DE LA POSICION CON UNA INGESTA LIBRE DE SAL	
POSICION	RANGO ARP
SUPINA	1.24 ± 1.09 (0.15 - 2.33)
ERECTA	2.63 ± 1.32 (1.31 - 3.95)

ARP = Actividad de renina plasmática.
(ng/ml/hr), media ± D.E.

Las muestras de sangre se colectaron asépticamente en una jeringa desechable y tubos de ensayo previamente enfriados y con anticoagulante (EDTA). Las muestras permanecieron en hielo antes de su procesamiento, se centrifugaron posteriormente en centrífuga refrigerada, el plasma se mantuvo en hielo o refrigerador a menos 20° para su estudio, para su

lectura inmediata o un mes después [71,72].

La determinación de actividad de renina plasmática se llevó a cabo, mediante el método de " Gamma Coat ": radioinmunoensayo para actividad de renina plasmática I^{125}, se determinó cuantitativamente la actividad de la renina plasmática por radioinmunoensayo de la angiotensina I generada. El procedimiento se basa en el principio de unión competitiva, adaptación del método descrito por Harber et al. [73]

Ya que los niveles de angiotensina II son una representación directa de la actividad de la renina plasmática, la determinación de la misma, se aceptó ampliamente para evaluar el sistema renina/angiotensina en estados patológicos.

Las muestras iniciales y posteriores para la determinación de aldosterona plasmática, de 5c.c cada una, se procesaron también en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico " La Raza ", mediante radioinmunoensayo, se utilizó el principio de competencia entre la aldosterona marcada con I^{125} y la aldosterona contenida en el especimen problema, por un número fijo y limitado de sitios de unión a un anticuerpo. Después de la incubación, la cantidad de aldosterona marcada unida al anticuerpo es inversamente proporcional a la cantidad de aldosterona no marcada de la muestra problema. El método se basa en el uso de tubos cubiertos con anticuerpo, en donde, el anticuerpo está fijo a las paredes del tubo por el método de Catt [74].

En cuanto a las condiciones de toma de la muestra, todas se tomaron en posición supina por existir variaciones posicionales como lo ejemplifica la tabla 11 [75].

Los pacientes tenían una ingesta libre de sodio.

TABLA No. 11

EFECTO DE LA POSICION SOBRE ALDOSTERONA PLASMATICA		
	RANGO	MEDIA ± D.S.
SUJETOS NORMALES		
POSICION SUPINA	12 - 125	65 ± 29
POSICION ERECTA	70 - 295	172 ± 58

pg/ml.

Si las muestras se analizaban en las primeras 24 horas después de su toma, el plasma se refrigeraba de 2 a 8°; de lo contrario, el plasma se almacenaba a -20° hasta su estudio [75].

Las mediciones de la tensión arterial se llevaron a cabo con baumanómetro de columna de mercurio y manguillo adecuado a la edad del paciente según el caso, se trató de ajustar a los lineamientos descritos en la evaluación diagnóstica. Las

mediciones se hicieron tres veces al día una vez que se - - inició la terapia con captopril, se anotaron cuidadosamente - los valores exactos.

Las cifras de presión arterial con las cuales se admitió a -- los pacientes al protocolo de estudio, representaron una me— dia de las cifras registradas en su último mes de evolución.

ANALISIS DE LOS DATOS

Los datos recolectados se sometieron a estudios estadístico,- se obtuvieron medidas de tendencia central, media, desviación estandart y " T de Student " para muestras pareadas.

$$Sd = \sqrt{\frac{\delta y^2}{n}}$$

$$t = \frac{\bar{y}}{Sd}$$

RESULTADOS

Se estudiaron 18 pacientes, 12 del sexo femenino (66.67 %) y 6 del sexo masculino (33.33 %), relación de 2:1, cuyas edades variaron con un rango de 8 a 15 años y una media de 11.61 ± 2.47 años.

Los diagnósticos de los pacientes fueron los siguientes: glomerulopatía no específica en 6 casos (33.33 %); glomerulonefritis endo y extracapilar difusa tipo II en 4 casos (22.21 %); hipoplasia renal bilateral en 3 casos (16.68 %); acidosis tubular renal distal en un caso (5.56 %); nefronoptisis en un caso (5.56 %); glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I en un caso (5.56 %); nefropatía del lupus eritematoso sistémico en un caso (5.56 %) tabla 12.

Las determinaciones iniciales de la actividad de la renina plasmática, mostraron los resultados que se anotan en la tabla 13. Tomando en cuenta que sus valores normales son de 1.24 ± 1.09 ng/ml/hr. (rango 0.15 - 2.33), todos los pacientes tenían actividad de renina plasmática por arriba de los límites normales con una media de 13.83 ± 8.49 ng/ml/hr (rango 4.7 - 30.7), gráfica 1.

Las determinaciones posteriores de actividad de renina plasmática, tras el manejo de 30 días con captopril a la dosis de 5 a 7 mgs/kg/día, mostraron un aumento considerable en todos los casos, como se establece en la tabla 14, gráfica 2, con-

una media de 33.0 4 ± 13.35 ng/ml/hr (rango de 10 a 67.2). La comparación de los dos grupos, antes y después del manejo con captopril, mediante la "t" de Student para muestras - - pareadas, arroja una diferencia de las medias de 19.31 ± 9.61 ng/ml/hr (rango de 5.3 a 37.2), una t de 8.52 y una P altamente significativa menor de 0.001. Tabla 15, gráfica 3,4 y 5.

T A B L A No. 12

D I A G N O S T I C O	No. DE CASOS	%
I.- GLOMERULOPATIA NO ESPECIFICA	6	33.33
II.- GLOMERULONEFRITIS ENDO Y EXTRACAPILAR DIFUSA TIPO II	4	22.21
III.- HIPOPLASIA RENAL BILATERAL	3	16.66
IV.- ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL	1	5.56
V.- NEFRONOPTISIS	1	5.56
VI.- GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA TIPO I	1	5.56
VII.- NEFROPATIA DEL LUPUS ERITEMATOSO - SISTEMICO	1	5.56
VIII.- UROPATIA OBSTRUCTIVA	1	5.56

TABLA No. 13

ACTIVIDAD DE RENINA PLASMATICA	
CASO	ANTES DEL CAPTOPRIL *
1	22.6
2	4.7
3	30.7
4	5.6
5	6.6
6	10.8
7	6.0
8	30.0
9	22.0
10	20.4
11	10.0
12	18.0
13	5.6
14	10.80
15	18.0
16	7.3
17	11.2
18	8.8

* ng/ml/hr. D.E. (O n-1) = 8.42

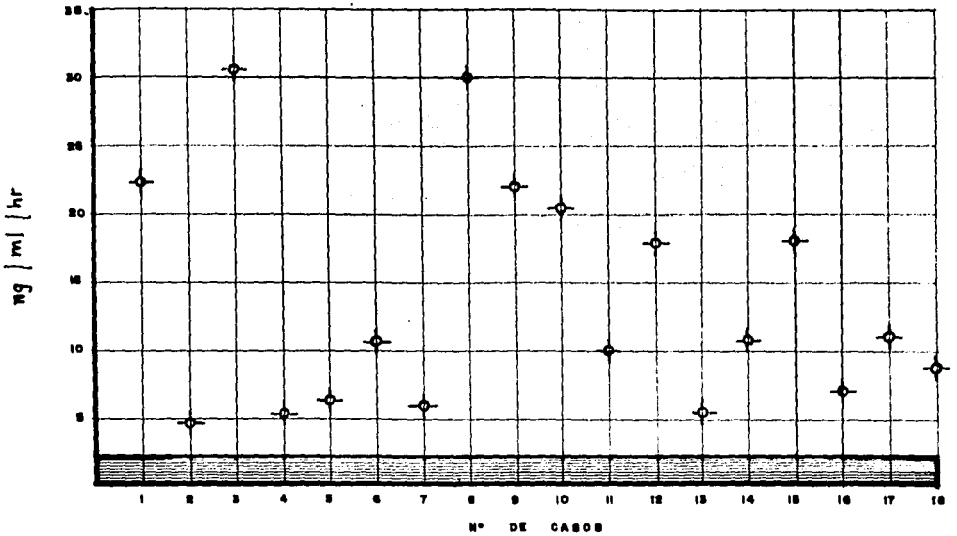
N = 18

$\bar{X}$ = 13.83

VALORES NORMALES DE ACTIVIDAD DE RENINA PLASMATICA:

1.24 $\pm$ 1.09 ng/ml/hr (rango 0.15 a 2.33).

VALORES DE ACTIVIDAD DE RENINA PLASMATICA EN 18 PACIENTES PEDIATRICOS CON HIPERTENSION ARTERIAL ANTES DE LA ADMINISTRACION DEL CAPTOPRIL.



VALORES NORMALES DE ACTIVIDAD DE RENINA PLASMATICA 1.24 ± 1.09 ng/ml/hr (RANGO 0.15–2.33)

GRAFICA No 1

T A B L A No. 14

ACTIVIDAD DE LA RENINA PLASMATICA	
C A S O	DESPUES DEL CAPTOPRIL *
1	33.9
2	10.0
3	40.7
4	23.7
5	11.9
6	40.8
7	36.3
8	67.2
9	37.4
10	32.3
11	39.10
12	45.7
13	18.80
14	37.7
15	32.3
16	23.68
17	38.3
18	25.3

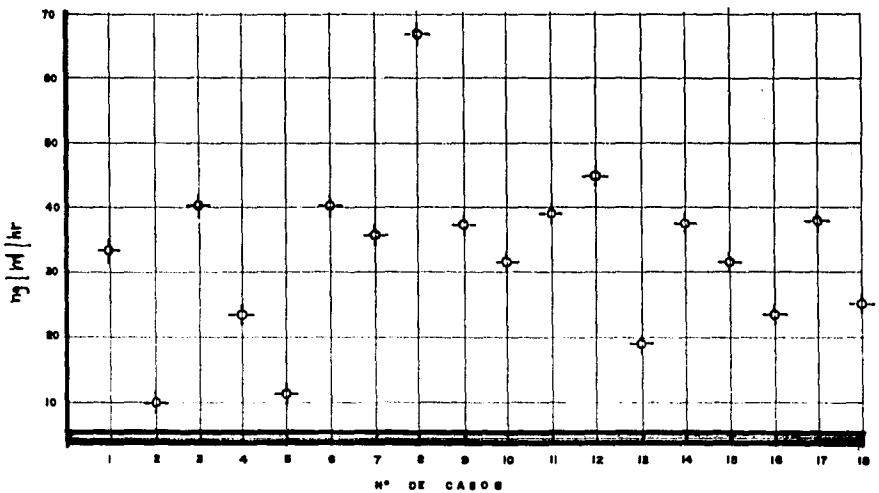
* ng/ml/hr.
N = 18

$\bar{X}$ = 33.04
D.E. (O n-1) = 13.25

VALORES NORMALES DE ACTIVIDAD DE RENINA PLASMATICA:

1.24 $\pm$ 1.09 ng/ml/hr. (rango 0.15 a 2.33).

VALORES DE ACTIVIDAD DE RENINA PLASMATICA EN 18 PACIENTES PEDIATRICOS CON HIPERTENSION ARTERIAL DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL CAPTO PRIL



VALORES NORMALES DE ACTIVIDAD DE RENINA PLASMATICA 1.24 ± 1.05 mg/ml/hr (RANGO 0.19–2.29)

GRAFICA No 2

TABLA No. 15

ACTIVIDAD DE LA RENINA PLASMATICA			
CASO	X1*	X2*	$\overline{di}$ X1 - X 2* (Y)
1	22.6	33.9	11.3
2	4.7	10.0	5.3
3	30.7	40.7	10.0
4	5.6	23.4	17.8
5	6.6	11.9	5.3
6	10.8	40.8	30.0
7	6.0	36.3	30.3
8	30.0	67.2	37.2
9	22.0	37.4	15.4
10	20.4	32.3	11.9
11	10.0	39.10	29.10
12	18.0	45.7	29.7
13	5.6	18.80	13.2
14	10.80	37.7	26.9
15	18.0	32.3	14.3
16	7.3	23.68	16.38
17	11.2	38.3	27.1
18	8.8	25.3	16.5

* ng/ml/hr.

X1 = ANTES DEL CAPTOPRIL

X2 = DESPUES DEL CAPTOPRIL.

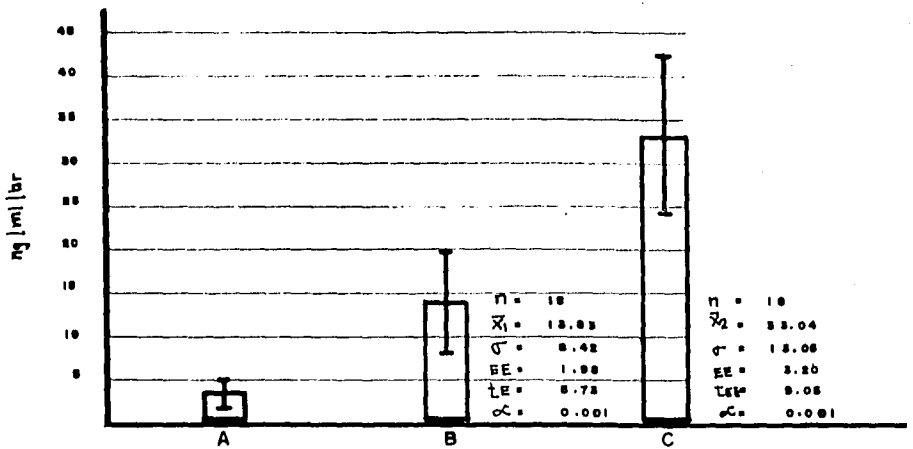
$\overline{di}$ X1 - X2 $\overline{(Y)}$ = 19.31

D.E. (O N-1) = 9.61

T = 8.52

P < 0.001

COMPARACION DE LOS VALORES DE ACTIVIDAD DE RENINA PLASMATICA EN 18 PACIENTES PEDIATRICOS CON HIPERTENSION ARTERIAL ANTES Y DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL CAPTOPRIL



A VALORES NORMALES DE ARP *

B VALORES DE ARP, SIN CAPTOPRIL

C VALORES DE ARP CON CAPTOPRIL

* ACTIVIDAD DE RENINA PLASMATICA

n = 18

$\bar{d}_1$ = 19.21

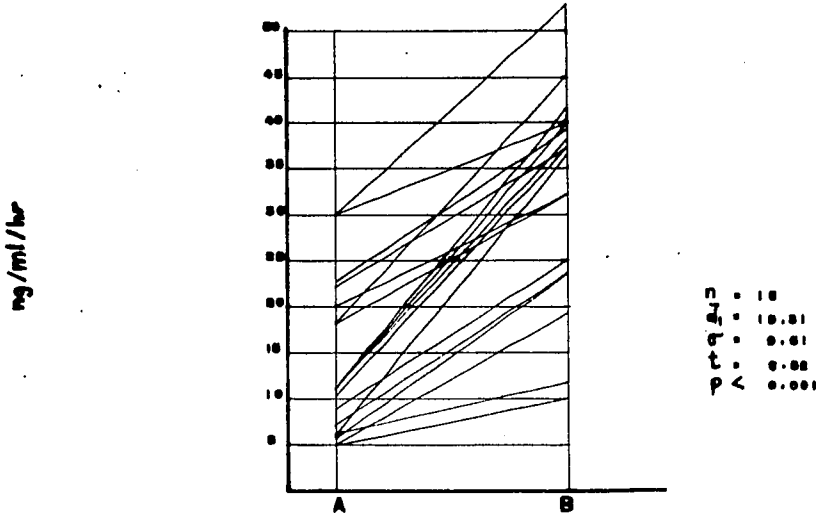
σ = 9.61

t = 8.02

p < 0.001

GRAFICA No. 3

COMPARACION DE LOS VALORES DE ACTIVIDAD DE RENINA PLASMATICA EN 16 PACIENTES PEDIATRICOS CON HIPERTENSION ARTERIAL ANTES Y DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL CAPTOPRIL



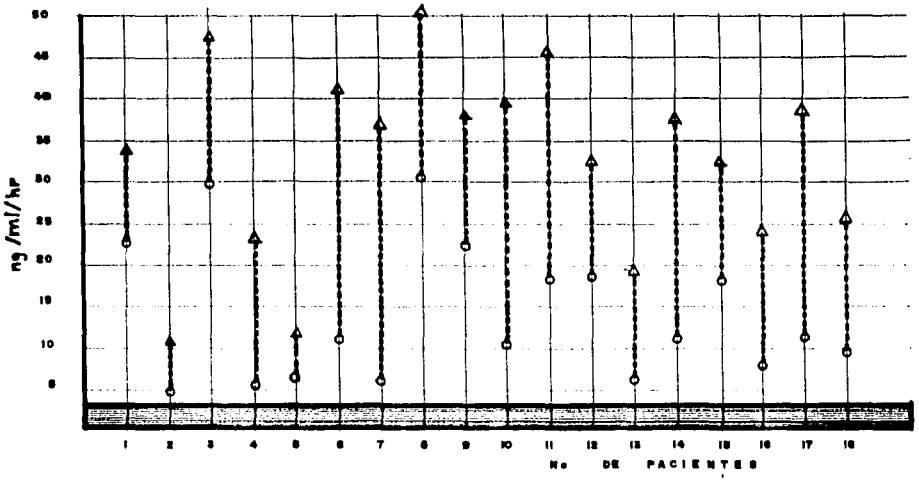
A VALORES DE ARP ✱ ANTES DEL CAPTOPRIL

B VALORES DE ARP DESPUES DEL CAPTOPRIL

A R P. ACTIVIDAD DE RENINA PLASMATICA

GRAFICA No. 4

COMPARACION DE LOS VALORES DE ACTIVIDAD DE RENINA PLASMATICA EN 18 PACIENTES PEDIATRICOS CON HIPERTENSION ARTERIAL ANTES Y DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL CAPTOPRIL



O– VALORES DE ARP ✱ ANTES DEL CAPTOPRIL

△– VALORES DE ARP DESPUES DEL CAPTOPRIL

▒– VALORES NORMALES DE ARP. CON DIETA LIBRE DE Na 1.24 ± 1.05 (RANGO 0.15–2.33)

✳ – ACTIVIDAD DE RENINA PLASMATICA

GRAFICA No 5

Las determinaciones iniciales o basales de aldosterona sérica mostraron en todos los casos cifras por arriba de los límites normales, con una media de 357.5 ± 178.71 pg/ml - - - - (rango 224 - 1000). Se consideraron valores normales de aldosterona sérica, las cifras de 65 ± 29 pg/ml (rango 12 - 125), - Tabla 16, Gráfica 6.

Las determinaciones de aldosterona sérica 30 días después del manejo con captopril a la dosis de 5 a 7 mg/kg/día, mostraron disminución importante en todos los pacientes del estudio con una media de 170.55 ± 88.35 (rango 37 - 397). Tabla 17 Gráfica 7.

La comparación de las dos muestras de aldosterona sérica, antes y después de la administración del captopril, por medio de la "t" de Student para muestras pareadas, arrojó una diferencia de las medias de 186.94 ± 208.85 pg/ml (rango 28 - 963), una t de 3.79 y una P significativa de menos de 0.005. Tabla 18 Gráfica 8,9 y 10.

Las mediciones iniciales de la presión arterial, tanto sistólica como diastólica, que representaron un promedio de las - - mismas en los últimos 30 días antes de iniciar el manejo con - captopril, se muestran en la tabla 19. Gráfica 11. En todos los casos se encontraban por arriba de la percentila 95 de las - - curvas de Blumentahl para la edad del paciente. Por lo que respecta a la presión sistólica la media era de 156.66 ± 20.86 - - mmHg (rango 200 - 130); para la presión diastólica, la media -

fué de 111.38 ± 13.26 mmHg (rango 95 - 140).

Las cifras tencionales posteriores a los 30 días de manejo - - con captopril a la dosis de 5 a 7 mgs/kg/día, mostraron una -- disminución importante, tanto para la presión sistólica, como para la presión diastólica. Tabla 20. Gráfica 12. La media - - para la tensión sistólica posterior al tratamiento fué de - - 117.77 ± 9.42 mmHg (rango 130 - 100), y para la tensión diastólica de 72.77 ± 8.78 mmHg (rango 90-70).

TABLA No. 16

ALDOSTERONA SERICA	
CASO	ANTES DEL CAPTOPRIL*
1 (3)	1000
2. (12)	513
3. (17)	484
4. (1)	380
5. (13)	368
6. (8)	340
7. (5)	325
8. (6)	325
9. (7)	311
10. (18)	311
11. (14)	296
12. (9)	296
13. (11)	280

TABLA No. 16

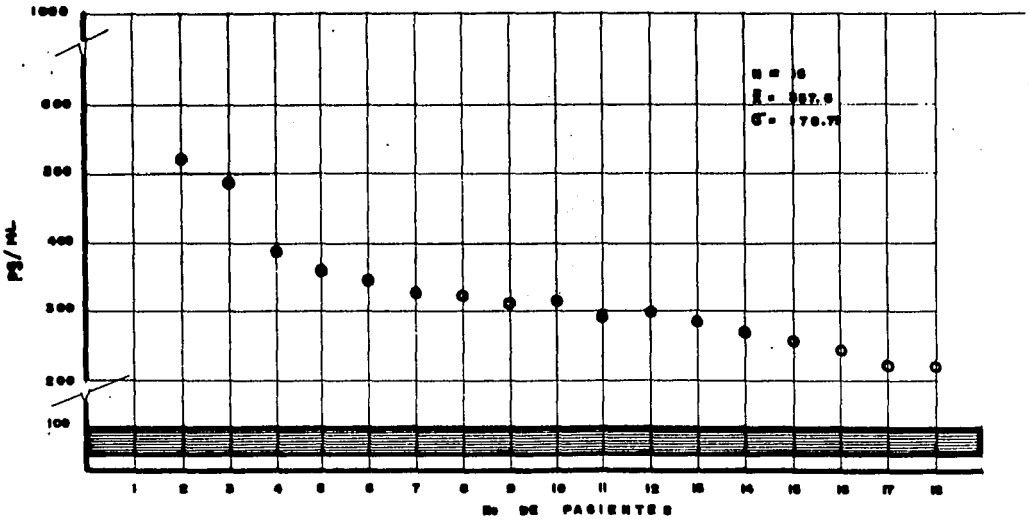
ALDOSTERONA SERICA	
CASO	ANTES DEL CAPTOPRIL *
14. (16)	267
15. (2)	253
16. (15)	238
17. (10)	224
18. (4)	224

*pg/ml.

( ) Los números del paréntesis representan el orden verdadero del paciente, ya que en esta tabla se enlistaron en orden decreciente de acuerdo a sus valores de aldosterona sérica para facilitar su graficado.

N = 18
$\bar{X}$ = 357.5
D.E. (O n - 1) = 178.71
VALOR NORMAL DE ALDOSTERONA SERICA = 65 - 29 pg/ml (rango 12 - 125)

VALORES DE ALDOSTERONA SERICA EN 18 PACIENTES PEDIATRICOS CON HIPERTENSION ARTERIAL ANTES DE LA ADMINISTRACION DEL CAPTOPRIL



VALORES NORMALES DE ALDOSTERONA SERICA
65 ± 29 pg/ml (RANGO 13-125)

GRAFICA No 6

TABLA No. 17

ALDOSTERONA SERICA	
CASO	DESPUES DEL CAPTOPRIL *
1. (3)	37
2. (12)	397
3. (17)	123
4. (1)	152
5. (13)	167
6. (8)	280
7. (5)	280
8. (6)	250
9. (7)	196
10. (18)	167
11. (14)	125
12. (9)	95
13. (11)	123

T A B L A No. 17

ALDOSTERONA SERICA	
C A S O	DESPUES DEL CAPTOPRIL *
14. (16)	196
15. (2)	125
16. (15)	95
17. (10)	196
18. (4)	66

*pg/ml

( ) Los números del paréntesis representan el orden verdadero del paciente, ya que esta tabla se enlistaron de acuerdo a su orden decreciente en - los valores iniciales de aldosterona.

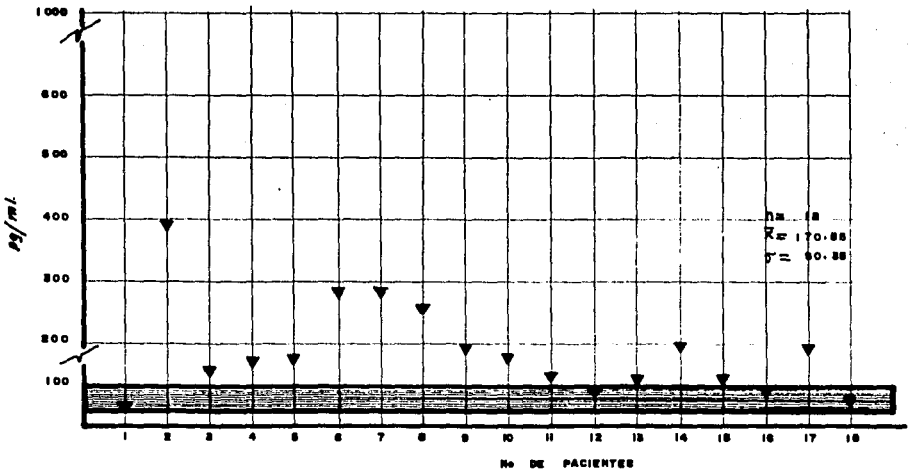
N = 18

$\bar{X}$ = 170.55

D.E. (O n - 1) = 88.35

VALOR NORMAL DE ALDOSTERONA SERICA = 65 $\pm$ 29 pg/ml (rango 12 - 125)

VALORES DE ALDOSTERONA SERICA EN 18 PACIENTES PEDIATRICOS CON HIPERTENSION ARTERIAL DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL CAPTOPRIL



VALORES NORMALES DE ALDOSTERONA SERICA
65 ± 29 pg/ml (RANGO 12-126)

GRAFICA 7

TABLA No. 18

ALDOSTERONA SERICA			
CASO	XI^*	$X2^*$	$\overline{d}1XI - X2^*$ ($\bar{Y}$)
1. (3)	1000	37	963
2. (12)	513	397	116
3. (17)	484	123	361
4. (1)	380	152	228
5. (13)	368	167	201
6. (8)	340	280	60
7. (5)	325	280	45
8. (6)	325	250	75
9. (7)	311	196	115
10. (18)	311	167	144
11. (14)	296	125	171
12. (9)	296	95	201
13. (11)	280	123	157
14. (16)	267	196	71

TABLA No. 18

ALDOSTERONA SERICA			
CASO	XI*	X2*	$\overline{di}$XI - X2* ($\overline{Y}$)
15. (2)	253	125	128
16. (15)	238	95	143
17. (10)	224	196	28
18. (4)	224	66	158

*pg/ml N = 18

XI = ANTES DEL CAPTOPRIL.

X2 = DESPUES DEL CAPTOPRIL.

$\overline{di}$XI - X2 ($\overline{Y}$) = 186.94

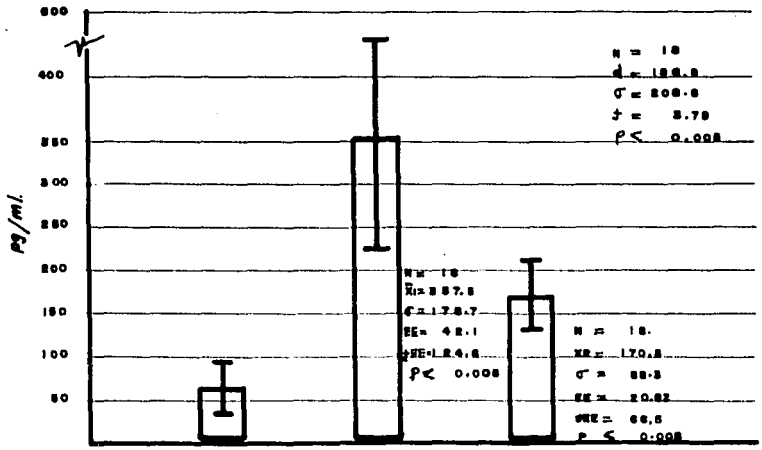
D.E. (D n - 1) = 208.86

t = 3.79

P 0.005.

( ) Los números del parentesis representan el orden verdadero del paciente.

COMPARACION DE LOS VALORES DE ALDOSTERONA SERICA EN 18 PACIENTES PEDIATRICOS CON HIPERTENSION ARTERIAL ANTES Y DESPUES DEL LA ADMINISTRACION DEL CAPTOPRIL



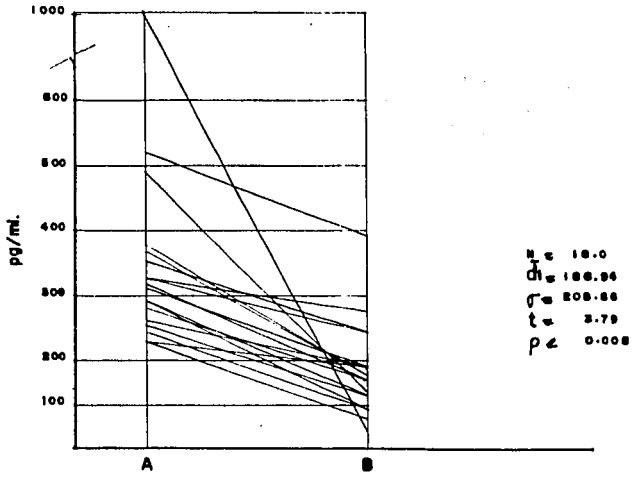
A VALORES NORMALES DE ALDOSTERONA SERICA 68 ± 29 pg/m (RANGO 12—125)

B VALORES DE ALDOSTERONA SERICA ANTES DEL CAPTOPRIL

C VALORES DE ALDOSTERONA SERICA DESPUES DEL CAPTOPRIL

GRAFICA No 8

COMPARACION DE LOS VALORES DE ALDOSTERONA PLASMATICA EN 18 PACIENTES PEDIATRICOS CON HIPERTENSION ARTERIAL ANTES Y DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL CAPTOPRIL

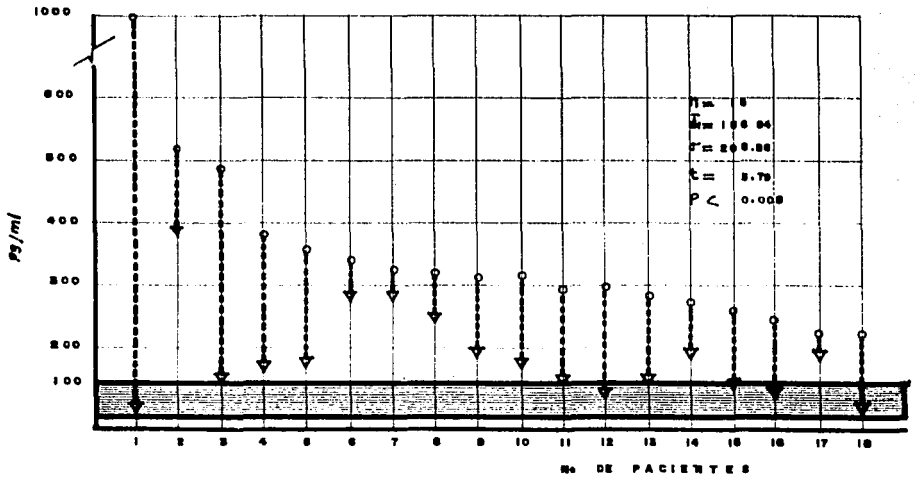


A VALORES DE ALDOSTERONA ANTES DEL CAPTOPRIL

B VALORES DE ALDOSTERONA DESPUES DEL CAPTOPRIL

GRAFICA No 9

COMPARACION DE LOS VALORES DE ALDOSTERONA SERICA EN 18 PACIENTES PEDIATRICOS CON HIPERTENSION ARTERIAL ANTES Y DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL CAPTOPRIL



o ALDOSTERONA PLASMATICA ANTES DEL CAPTOPRIL

▽ ALDOSTERONA PLASMATICA DESPUES DEL CAPTOPRIL

VALORES NORMALES DE ALDOSTERONA 68 ± 29 pg/m (RANGO 12-125) CON INGESTA LIBRE DE Na

GRAFICA No 10

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

TABLA No. 19

CIFRAS DE PRESION ARTERIAL	
CASOS	ANTES DEL CAPTOPRIL *
1. (1)	200/140
2. (8)	200/130
3. (6)	190/100
4. (4)	180/130
5. (18)	180/120
6. (11)	170/120
7. (16)	160/110
8. (13)	150/120
9. (7)	150/120
10. (17)	150/110
11. (2)	150/100
12. (3)	150/100
13. (15)	150/100
14. (10)	140/95

TABLA No. 19

CIFRAS DE PRESION ARTERIAL	
CASO	ANTES DEL CAPTOPRIL *
15 (14)	140/110
16. (9)	140/110
17. (12)	140/100
18. (5)	130/100

*mmHg

N = 18 (sistólica)

$\bar{X}$ = 156.66 (Sistólica)

D.E. (O n - 1) = 20.86 (sistólica)

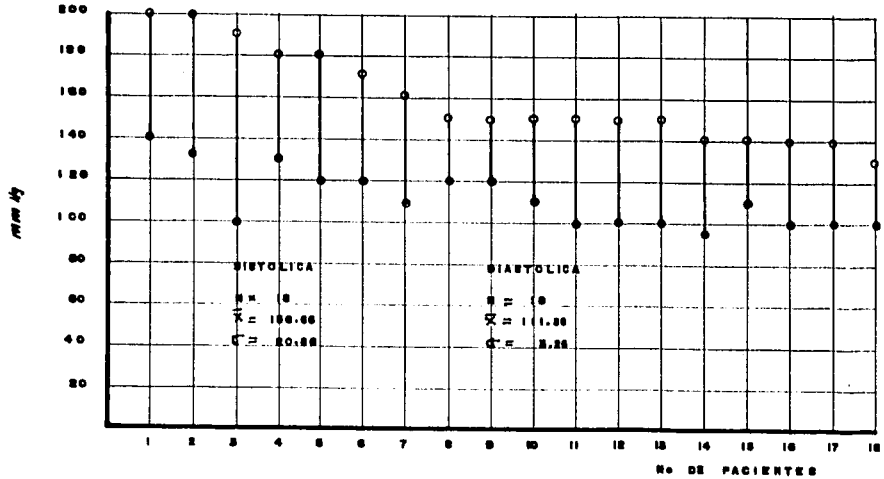
N = 18 (Diastólica)

$\bar{X}$ = 111.38 (Diastólica)

D.E. (O n - 1) = 13.26 (Diastólica).

( ) Los números dentro del paréntesis representan el orden real del paciente, se colocaron en esta tabla por orden de creciente de acuerdo a las - - cifras de TA sistólica.

CIFRAS DE PRESION ARTERIAL EN 18 NIÑOS CON HIPERTENSION ARTERIAL ANTES DE LA ADMINISTRACION DEL CAPTOPRIL



○ CIFRAS DE PRESION ARTERIAL SISTOLICA ANTES DEL CAPTOPRIL

● CIFRAS DE PRESION ARTERIAL DIASTOLICA ANTES DEL CAPTOPRIL

GRAFICA No 11

TABLA No. 20

CIFRAS DE PRESION ARTERIAL	
CASO	DESPUES DEL CAPTOPRIL *
1. (1)	100/ 70
2. (8)	130/90
3. (6)	110/70
4. (4)	130/90
5. (18)	130/90
6. (11)	130/80
7. (16)	120/70
8. (13)	120/90
9. (7)	110/70
10. (17)	130/80
11. (2)	120/90
12. (3)	120/70
13. (15)	110/70
14. (10)	110/70

TABLA No. 20

CIFRAS DE PRESION ARTERIAL	
CASO	DESPUES DE CAPTOPRIL *
15. (14)	120/70
16. (9)	110/80
17. (12)	110/80
18. (5)	110/70

*mmHg.

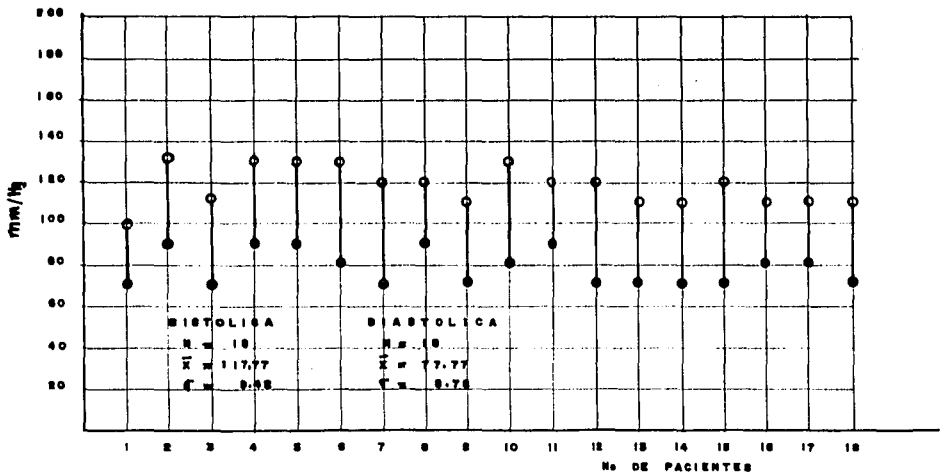
N = 18 (Sistólica) N = 18 (Diastólica)

$\bar{X}$ = 117.77 (Sistólica) $\bar{X}$ = 77.77 (Diastólica)

D.E. (O n - 1) = 9.42 (Sistólica) D.E. (O n-1) = 8.78 (Diastólica)

( ) Los números dentro del paréntesis representan el orden real del paciente, se colocaron en esta tabla por orden de creciente en sus cifras iniciales de TA.

CIFRAS DE PRESION ARTERIAL EN 18 NIÑOS CON HIPERTENSION ARTERIAL DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL CAPTOPRIL



○ CIFRAS DE PRESION ARTERIAL SISTOLICA DESPUES DEL CAPTOPRIL

● CIFRAS DE PRESION ARTERIAL DIASTOLICA DESPUES DEL CAPTOPRIL

GRAFICA No 12

La comparación de las cifras de presión arterial, antes y después de la administración del captopril, por medio de la "t" de Student, para muestras pareadas, denota una diferencia de las medias para la presión arterial sistólica de 41.66 ± 21.76 mmHg (rango 100 - 20), una t de 8.12 y una P altamente significativa de menos de 0.001; la diferencia de las medias en el caso de las presiones diastólicas fué de 33.61 ± 13.03 mmHg (rango 70 - 10), con una t de 10.94 y una P altamente significativa de menos de 0.001. Tabla 21. Gráficas 13,14.

TABLA No. 21

CIFRAS DE PRESION ARTERIAL			
CASO	$X1^*$	$X2^*$	$\overline{d1}X1 - X2^*$ ($\bar{Y}$)
1. (1)	200/140	100/70	100/70
2. (8)	200/130	110/90	70/40
3. (6)	190/100	110/70	80/30
4. (4)	180/130	130/90	50/40
5. (18)	180/120	130/90	50/30
6. (11)	170/120	130/80	40/40
7. (16)	160/110	120/70	40/40
8. (13)	150/120	120/90	30/30
9. (7)	150/120	110/70	40/50
10. (17)	150/110	130/80	20/30
11. (2)	150/100	120/90	30/10
12. (3)	150/100	120/70	30/30
13. (15)	150/100	110/70	30/25
14. (10)	140/95	110/70	30/25

TABLA No. 21

CIFRAS DE PRESION ARTERIAL			
CASO	XI*	X2*	$\overline{di}$XI - X2* ($\bar{Y}$)
15. (14)	140/100	120/70	20/40
16. (9)	140/100	110/80	30/20
17. (12)	140/100	110/80	30/20
18. (5)	130/100	110/70	20/30

*mmHg.

XI = ANTES DEL CAPTOPRIL.

X2 = DESPUES DEL CAPTOPRIL.

SISTOLICA

N = 18

$\overline{di}$XI - X2 ($\bar{Y}$) = 41 .66

D.E. (0 n-1) = 21.76

t = 8.12

P 0.001

DIASTOLICA

N = 18

$\overline{di}$X1 - X2 ($\bar{Y}$) = 33.61

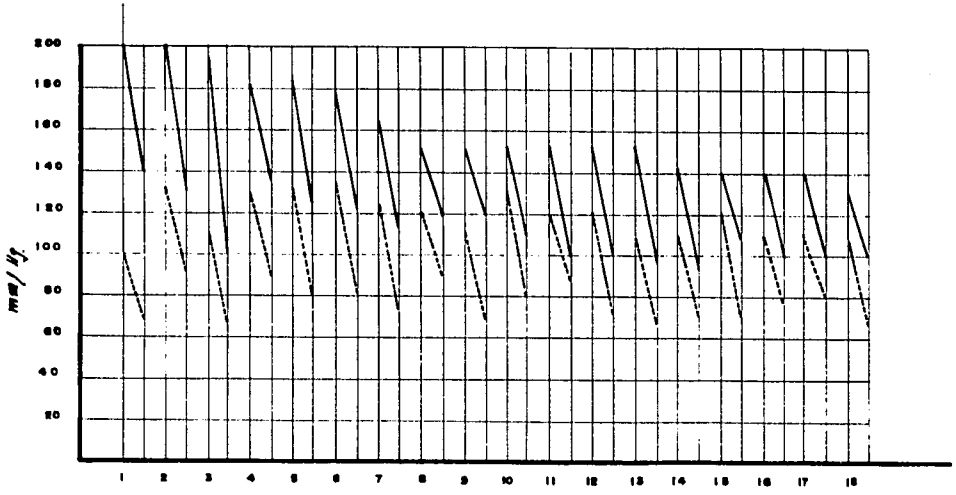
D.E. (0 n-1) = 13.03

t = 10.94

P 0.001

( ) Los números dentro del paréntesis corresponden al orden real del paciente-dentro del estudio.

COMPARACION DE LAS CIFRAS DE PRESION ARTERIAL EN 18 NIÑOS CON HIPERTENSION ARTERIAL ANTES Y DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL CAPTOPRIL



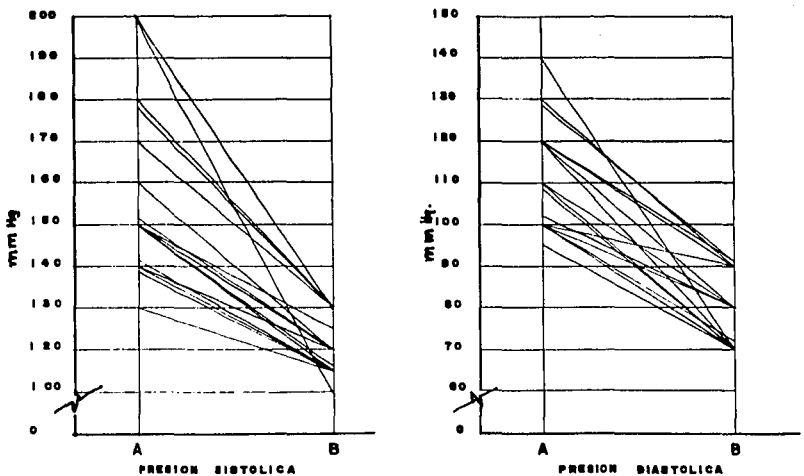
	SISTOLICA	DIASTOLICA
n	= 18	= 18
$\bar{d}$	= 35.88	= 33.61
σ	= 19.67	= 13.03
t	= 6.38	= 10.94
p	= 0.001	= 0.001

——— CIFRAS DE PRESION ARTERIAL ANTES DEL CAPTOPRIL

------ CIFRAS DE PRESION ARTERIAL DESPUES DEL CAPTOPRIL

GRAFICA No 13

COMPARACION DE LAS CIFRAS DE PRESION ARTERIAL EN 18 PACIENTES PEDIATRICOS CON HIPERTENSION ARTERIAL ANTES Y DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL CAPTOPRIL



A CIFRAS DE PRESION ARTERIAL ANTES DEL CAPTOPRIL

B CIFRAS DE PRESION ARTERIAL DESPUES DEL CAPTOPRIL

GRAFICA No 14

DISCUSION

El Captopril, es un bloqueador de la enzima convertidora de la angiotensina I en angiotensina II, y hasta el momento aún no se estudia en pacientes con hipertensión arterial en edad pediátrica, existen tres estudios sobre el tema [66,67,68], y los tres con un grupo pequeño de pacientes, en condiciones poco controlables y sin medición de las modificaciones sobre el sistema renina/angiotensina/aldosterona.

El conocimiento actual del sistema renina/angiotensina en la génesis de la hipertensión arterial, tanto en el enfermo renovascular como en el de insuficiencia renal en fase terminal, y la disponibilidad de una droga oral bloqueadora del sistema, dieron la pauta para el uso del captopril en 18 pacientes pediátricos hipertensos. Se tomaron en consideración los reportes de adultos sobre la posología y farmacocinecia del medicamento, en vista de su inexistencia en el grupo pediátrico. Al mismo tiempo, se trata de demostrar mediante mediciones de actividad de renina plasmática y aldosterona sérica, los efectos del medicamento a nivel del bloqueo enzimático.

Los 18 pacientes del estudio se manejaron un mes antes de la aplicación del Captopril, con múltiples medicamentos antihipertensivos como lo demuestra la tabla 7, sin obtener resultados satisfactorios sobre el control de las cifras de tensión arterial.

La determinación inicial de la actividad de la renina plasmá-

tica, reportó elevación de la renina por arriba de los límites normales en todos los pacientes, sugiriendo que el sistema renina/angiotensina está involucrado directamente en la producción de hipertensión arterial en los pacientes renales, tanto por acción de la angiotensina II, un potente vasoconstrictor, como por aldosterona a través de la retensión de sodio y agua, tabla 13, Gráfica 1.

La determinaciones posteriores de actividad de la renina plasmática, trás de 30 días de manejo con captopril, demostraron un aumento importante de dicha actividad en todos los pacientes, tabla 14, gráfica 2. Es importante hacer notar que la medición de la actividad de la renina plasmática se efectuó mediante radioinmunoensayo, midiendo indirectamente la renina plasmática y su actividad a través de la angiotensina I generada, por consiguiente, el bloqueo enzimático a nivel de la enzima convertidora de la angiotensina I en angiotensina II, hace que el substrato se acumule por detrás del bloqueo, aumentando por ende, la actividad de la renina plasmática de acuerdo a los conceptos clásicos [76].

La comparación estadística de ambos grupos de valores de actividad de renina plasmática, mediante la "t" de Student para muestras pareadas, arrojó una diferencia estadística entre los dos grupos con una P menor de 0.001, estableciendo la efectividad del bloqueo enzimático por el captopril, tabla 15, gráfica 3,4,5.

La determinación de aldosterona sérica antes del manejo con - captopril, mostró valores por arriba de los límites normales- en los 18 pacientes del estudio, tabla 16, gráfica 6, sugiriendo de nueva cuenta que el sistema renina/angiotensina/aldosterona está involucrado en la génesis de la hipertensión arterial de estos pacientes. Treinta días después del manejo con captopril, las determinaciones de aldosterona sérica se encontraron en valores significativamente más bajos, tabla 17, gráfica 7,- incluso en 6 casos llegaron a valores normales, lo que traduce la efectividad del bloqueo a nivel de la enzima convertidora - de la angiotensina I en angiotensina II y por ende disminuye - la producción del estímulo más potente para la liberación de - aldosterona.

La comparación entre ambos grupos de valores de aldosterona — sérica mediante la "t" de Student para muestras pareadas, - - confirma la variación desde el punto de vista estadístico, - - como altamente significativa, con una P menor de 0.005, tabla- 18, Gráfica 8,9 y 10.

Por último las mediciones iniciales de la presión arterial, — antes de la administración del captopril, se representa el promedio de las mismas de los últimos 30 días de evolución en la tabla 19, gráfica 11. En todos los casos del estudio, las - - cifras se encontraban por arriba de la percentila 95 de las - curvas de Blumenthal para la edad del paciente. Treinta días- después del manejo con captopril, las cifras de presión - -

arterial disminuyeron sensiblemente, tanto la presión sistólica como la diastólica, tabla 20, gráfica 12. La comparación de ambas cifras de presión sistólica antes y después del manejo con captopril mediante la "t" de Student para muestras pareadas reportó disminución significativa para la presión sistólica con una P de menos de 0.001, así como para la presión diastólica P menor de 0.001 tabla 21, gráfica 13 y 14.

Los datos anteriores hablan en favor del control efectivo de la hipertensión arterial en estos pacientes, lo que de acuerdo a los conceptos de hipertensión que establecen que el sistema renina/angiotensina/aldosterona está involucrado y que éste se puede bloquear efectivamente mediante el uso del captopril.

En solo tres de nuestros pacientes fué posible el manejo de la hipertensión arterial con captopril unicamente, retirando el resto de la medicación antihipertensiva, dichos pacientes correspondieron al grupo de hipertensión renovascular. En el resto de los pacientes las cifras tensionales disminuyeron con la adición del captopril, aunque continuaron con su medicación antihipertensiva de fondo, con reducción significativa de la dosis, lo cual ya de por sí es gran ventaja.

Durante el lapso del estudio no se observaron efectos secundarios indeseables del Captopril sobre todo a nivel de la biometría hemática en su serie blanca, ni sobre la función de otros órganos ó sistemas corporales.

Ya que nuestros pacientes cursaron todos con renina alta, no fué posible poner en evidencia el efecto del captopril en pacientes con actividad de renina plasmática normal, por efecto bloqueador en la degradación de la bradiquinina, un péptido vasodilatador.

Por todo lo anterior consideramos que el uso del captopril en pacientes con hipertensión arterial, renino-dependiente, es el adecuado por los resultados que obtuvimos.

CONCLUSIONES

1.- El sistema renina/angiotensina/aldosterona es un componente en la génesis de la hipertensión arterial en el paciente con hipertensión renovascular y del portador de insuficiencia renal en fase terminal.

2.- El Captopril es un bloqueador efectivo del sistema renina/angiotensina/aldosterona.

3.- El Captopril es un medicamento que controla la hipertensión arterial del enfermo renovascular y del paciente con insuficiencia renal en fase terminal.

4.- El Captopril es un medicamento antihipertensivo fácil de administrar, tolerable y seguro en su manejo a largo plazo en pacientes pediátricos hipertensos.

5.- El Captopril es la droga antihipertensiva de elección para todos aquellos estados hipertensivos con renina alta, además puede manejarse como única droga en muchos casos.

B I B L I O G R A F I A

1.- Loggie J M H, New M I, Robson A M. Hypertension in the — pediatric patient. A reppraisal. J Pediatr 94: 684, 1979.

2.- Goldring D MD, Hernandez A MD. Hypertension in children.- Pediatrics in review 3: 235, 1982.

3.- Liberman E MD. J Pediatr 85: 1 - 11, 1974.

4.- Freis E D. The treatment of hypertension. Am J Med 52: — 664, 1972.

5.- Masland R P, Heald F P, Goodale W T Gallagher J R. Hypertensive vascular disease in adolescence. N Engl J Med - - 255: 894, 1956.

6.- Londe S. Blood pressure in children as determined under - conditions Clin Pediatr 5: 71, 1966.

7.- Kimura T, Ota M. Epidemiologic study of hypertension, - - comparative results of hypertensive surveys in two areas in nothern Japan. Am J Clin Nutr 17: 381, 1965.

8.- Hayden S, Bartel A G, Hames C G, MacDonough J R. Elevated blood pressure levels in adolescence. Evans county, Georgia, seven-year folowup of 30 patients and 30 controls. - J A M A: 1683, 1969.

9.- Report of Task Force on blood pressure controls in children. Pediatrics 59 (Suppl): 797, 1977.

10.- Blumenthal S, Epps R P, Heavenrich R. Report of the task-force on blood pressure control in children. Pediatrics - 59: 797 - 798, 1977.

11.- Page I H. Pathogenesis of arterial hypertension. J A M A 140: 451, 1949.

12.- Mitchell S C, Blount S G Jr, Blumenthal S, Joffman J I R, Jesse M J, Laver R M, Widman W H. The pediatrician and - the hypertension. Pediatrics 56: 3, 1975.

13.- Page I H. Arterial hypertension in retrospect. Cir Res - 34: 133, 1974.

14.- Kaplan N M. Clinical hypertension, Baltimore, 1978. The- Williams & Wilkins Company.

15.- Aschinberg L C, Zeis P M, Miller R A, John E G, Chan LL. Essential hypertension in childhood. J A M A 237: 322, - 1977.

16.- Michael D Bailie MD Ph D, Leone F Mattioli MD. Hypertension: Relation Ships between pathophysiology and therapy. J Pediatr 96: 789-797, 1980.

17.- Londe S. Causes of hypertension in the young people. - - Pedtar Clin North Am 25: 55, 1978.

18.- Voors A W, Webber L S, Berenson G S. Epidemiology of - - essential hypertension in touth-implications for clinical practice. Pediatr Clin North Am 25: 15, 1978.

19.- Frohlich E D. Hemodynamics of hypertension, in Genest J, Koiw E, Kuchel O, editors: Hypertension: pathophysiology and treatment, New York 1977 McGraw-Hill Book Company - pp 15-20

20.- Guyton A C, Coleman T G, Bower J D, Granger H J. Circulatory control in hypertension. Cir Res 26-27 (suppl II):- 11, 1970.

21.- Brunner H R, Laragh J H, Baer L, Newton M A, Goodwin F T, Krakoff L R, Bard R H, Bahler F R. Essential hypertension: Renin and aldosterone, heart attack and stroke. N Engl - J, Med 286: 441, 1972.

22.- Kotchen T A, Strickland A L, Rice T W, Walters D R. A - - study of the reninangiotensin system in newborn infants.- J Pediatr 80: 930, 1972.

23.- Himer L B, Gruskin A B, Balurte H J, Cote M L. Plasma - - renin activity in normal children. J Pediatr 89: 258. - - 1976.

24.- Giovannelli G. Plasma renin activity in normal children.- J Pediatr 91: 840, 1977.

25.- New M I, Baun C J, Levine L S. Nomograms relating aldos-- terone excretion to urinary sodium and potassium in the - pediatric population: their application to the study of - childhood hypertension. Am J Cardiol 37: 658, 1976.

26.- Genest J, Loiw E, Kuchel O, editors. Hypertension: Patho-physiology and treatment, New York 1977 McGraw-Hill - - Book Company.

27.- Tucker R M. Renal arterial hypertension: Diagnosis and -- management. in Onesti G and Brest A N. editors: Hyperten-sion mechanisms, diagnosis and treatment, Philadelphia-- 1978 F A Davis Company pp 165-181.

28.- Streeten B H, Anderson G H, Freiberg J M, Dalakos T G. -- Use of an angiotensin II antagonist (sarasalim) in the -- recognition of "angiotenionogenic " hypertension. N - - Engl J Med 292: 657, 1975.

29.- Gavras H, Brunner H R, Vaughn Ed Jr, Laragh J H. Angioten sin-sodium interaction in blood pressure maintenance of - renal hypertensive and normotensive rats. Science 180: -- 1369, 1973.

30.- Ooi B S, Chen B T M, Rich C C S. Causes of hypertension - in the young. Br Med J 2: 744, 1970.

31.- Rance C P, Arbus G S, Balfe J W. Persistent systemic - - hypertension in infants and children. Pediatr Clin North - Am 2: 801, 1974.

32.- Gill D G, Mendes da Acosta B, Cameron J S. Analysis of - - 100 children with severe and potential hypertension. Arch- Dis Child 51: 951, 1976.

33.- Miurhead E E, Brooks B, Pitcock J A, Stephenson P. Renome- dullary antihypertensive function in accelerated - - - (malignat) hypertension. J Clin Invest 51: 181, 1972.

34.- Miurhead E E, Brown G B, Germain G S, Leach B E. The renal medulla as an antihypertensive organ. J Lab Clin Med 76: - 641, 1970.

35.- Hernandez M, Torres P, Lara V. Tensión arterial en niños.- Revista Mexicana de Pediatria XLIX: 271, 1982

36.- Kierkendall W M, Burton C, Epstein F H, Freiss E D. Recomen dations for human blood pressure determination by sphymoma- nometers. Deport of a subcommittee of the Postaraduate - - Educçation Commite, American Heart Association. Circulation- 36: 980, 1967.

37.- Esserman L, Lavine R S, Hennekens Ch H, Jesse M J, Effect— of position on blood pressure in infants. Clin Pediatr - - 18: 649, 1980.

38.- Report of the task force on blood pressure control in chil- dren. Pediatrics 59 (suppl. 2), 1977.

39.- Moss A J, Adams F H. Index of indirected estimation of dias- tolic blood pressure. Am J Dis Child 106: 364, 1963.

40.- Goldring D, Londe S, Sivakoff R. Blood pressure in a high— school population I. Standert for blood pressure in chil- - dren 14-18 years of age. J Pediatr 91: 884, 1977 .

41.- Londe S, Goldring D. High blood pressure in children. - - Problems and guidelines for evaluation and treatment. Am J Cardiol 37: 650, 1976.

42.- Loggie J M. Hypertension in children and adolescents. II. Drug the rapy. J Pediatr 74: 640, 1969.

43.- Oparil S. Angiotensin I converting enzyme and inhibitors, in Genest J. Loiw E, Kuchel O, editors. Hypertension: - - Pathophysiology and treat-ment, New York 1977 McGraw-Hill Book Company pp 156-167.

44.- Gavras H, Brunner H R, Turini G A, Kershaw G R, Tifft C P, Cuttelod S, Gauras I, Vukovich R A, Mckimstry D N. Antihy pertensive effect of the oral angiotensin converting-enzy me inhibitor SQ14225 in man. N Engl J Med 298: 991, 1978.

45.- Bravo E L, Tarazi R C. Converting enzyme inhibition with an orally active compound in hypertensive man. Hyperten— sion 1: 39, 1979.

46.- Killman B, Peterson R E. Isotope derivative assay of al- dosterone in biological extracts (abstr). Fed Proc 17: 255, 1958.

47.- Ulick S, Laragh J H, Lieberman S. The isolation of a - - urinary metabolite of aldosterone and its use to meansu- re the rate of secretion of aldosterone by the adrenal - cortex of man. Trans Assoc Am Physicians 71: 225-235, - - 1958.

48.- Gross F. Renin and hipertensin, physiologische onder - - pathologische Wirkstoffe. Klin Wochenschr 36: 693-706, - 1958.

49.- Davis J O. Evidence for aldosterone stimulating hormone. Rec Prog Horm Res 15: 298-302, 1959.

50.- Denton D A, Goding J R, Wright R D. Control of adrenal -- secretion of electrolyte-active steroids. Adrenal stimulation by cross-circulation experiments in conscious sheep. Br Med J 2: 448-456; 522-530, 1959.

51.- Davis J O, Carpenter C C J, Ayers C R, Holman J E, Bahn - R C. Evidence for secretion of an aldosterone-stimulating hormone by the kidney. J Clin Invest 40: 684-696, 1961.

52.- Laragh J H, Angers M, Kelly W G, Lieberman S. The effect- of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II and others on the secretory rate of aldosterone in man. J A M A 174: 234-240. 1960.

53.- Genest J E, Koiw E, Nowaczynski W, Sandor T. Study of - - urinary adrenocortical hormone in human arterial hypertension (abstr). Proceedings of the first International - - Congress of Endocrinology. Copenhagen 173, 1960.

54.- Davis J O, Hartroft P M, Titus E O, Carpenter C C J, - - Ayers C R, Spiegel H E. The role of the renin-angiotensin system in the control of aldosterone secretion. J Clin -- Invest 41: 378-389, 1962.

55.- Lever A F, Robertson J I S, Tree M. The estimation of - - renin in plasma by an enzyme kinetic technique. Biochem - J 91: 346-372, 1964.

56.- Helmer O M. Renin activity in blood from patients with -- hypertension. Can Med Assoc J 90:221-225, 1964.

57.- Carpenter C C J, Davis J O, Ayers C R. Relation of renin, angiotensin II and experimental renal hypertension to -- aldosterone secretion. J Clin Invest 40: 2026-2042, 1961.

58.- Laragh J H, Ulick S, Januazewicz W, Daming Q B, Kelly - - W G, Lieberman S. Aldosterone secretion and primary and- malignat hypertension. J Clin Invest 39: 1091-1106, 1960.

59.- Davis J O, Freeman R H. Historical perspectives on the renin-Angiotensin-aldosterone system and angiotensin blockade. Am J Card 49: 1385-1389, 1982.

60.- Pals D T, Masucci F D, Danning G S Jr, Sipos F, Fessler D C. Rols of the pressors action of angiotensin II in experimental hypertension. Cir Res 29: 673-681, 1971.

61.- Ferreira S H. A bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venon of Botrhops Jararaca. Br J Pharmacol 24: 163-169, 1965.

62.- Bakhle y S. Conversion of angiotensin I to angiotensin II by cells from extracts of dog lung. Nature 220: 919-921, 1968.

63.- Engel S L, Schaeffer T R, Waugh M H, Rubin S. Effects of the nonapeptide SQ20,881 on blood pressure of rats with experimental hypertension. Proc Soc Exp Biol Med 143: 483-487, 1973.

64.- Cushman D W, Ondentti M A. Inihibitors of angiotensin-converting enzyme. Prog Med Chem 17: 41-104, 1980.

65.- Cushman D W, Cheung H S, Sabo E F, Ondentti M A. Development and desing of specific inihititors of angiotensin-converting enzyme. Am J Cardiology 49: 1390-1394, 1982.

66.- Friedman A, Russell W CH, Dennis B, Theodore Goodfriend. Effective use of captopril (angiotensin I - converting enzyme inhibitor) in severe hypertension. J Pediatr 97: 664-667, 1980.

67.- Oberfield S H, Davis B C, Leonore S L, Rapaport R, Wolfgang R, New M I. Brief clinical and laboratory observations. Use of the oral angiotensin I - converting enzyme inhibitor (Captopril) en childhood malignat hypertension. J Pediatr 95: 641-644, 1979.

68.- Bifano E, Post M E, Springer J, Williams L M, Streeten - - M B. Treatment of neonatal hypertension with captopril.— J Pediatr 100: 143-146, 1982.

69.- Gordon R D. Diurnal variation in renin release. J Clin — Invest 45: 1587, 1966.

70.- Clinical assays. Division of travenol laboratories inc. - GammaCoat (125 I) Plasma Renin activity. Radioinmmuno- - assay Kit. Cat No CA 533,533: 17-21, 1978. Cambridge - — Massachusetts 02139.

71.- Osmond D H. Variations in plasma renin activity. Can J — Physiol Pharmacol 51: 705, 1973.

72.- Sealey J E. Laragh J H. Variations in plasma renin activi ty. Cir Res 36, 37: 1 - 10 (Supplement I), 1975.

73.- Haber E.Radioinmmunoassay for angiotensin I and its application as an index of plasma renin activity. J Clin Endo— crinol Metab 29: 1349, 1969.

74.- Cea Sorin. Aldosterone radioimmunoassay kit. Procedure for quatitative determination of aldosterone levels on serum,- plasma or urine samples. Aldoctk 125-M, Aldoctk 125, - - Aldockt 125-O: 1-2, 1982. St Quentin Yvelines Cedex Fran— ce.

75.- Williams G, Underwood R H. Mineral Corticoids: aldistero— ne, deoxycorticosterone, 18-hydroxydeoxycorticosterone - - and 18-hydroxycorticosterone. In: " Methods of hormone - - radioinmmunoassay ". B M Jaffe, H R Behrman eds., Academic Press, New York. p. 743, 1979.

76.- Velazquez A. El estudio de los errores inatos del metabo— lismo y sus implicaciones para la medicina. Rev Invest - - Clin (Mex) 116: 503-514, 1980.