

Efectos del captopril en pacientes hipertensos hemodializados

E. Riambau, J. Roma, R. Samon, M. Nieto*

Resumen

Se han estudiado los efectos del captopril en 14 pacientes hipertensos hemodializados, previamente no controlados con otras drogas. La tensión arterial sistólica previa a la administración de la droga era de $167,2 \pm 12,9$ mm Hg y la diastólica de $102,6 \pm 9,7$. Una semana después del tratamiento ambas descendieron significativamente ($p < 0,001$) hasta $156,0 \pm 16,7$ (sistólica) y $93,0 \pm 7,4$ mm Hg (diastólica). Estas cifras se mantuvieron estables a las 4 semanas, a los 3 meses y a los 6 meses. La frecuencia cardíaca, el peso interdiálisis y los parámetros biológicos no sufrieron modificaciones. A los 3 meses se habían excluido 2 pacientes por rash cutáneo, 2 por ageusia y 1 por mala observancia. A los 6 meses, 7 pacientes (50 %) seguían controlados con captopril como única droga (dosis promedio: $67,8 \pm 17,4$ mg/24 h), 1 en asociación con otros fármacos y 1 recuperó el funcionalismo renal.

PALABRAS CLAVE: Captopril. Hipertensión arterial. Hemodiálisis.

Effects of captopril on hypertensive hemodialysed patients

The effects of captopril on 14 hypertensive hemodialysed patients not previously controlled by other drugs have been studied. The systolic arterial tension before the administration of the drug was of 167.2 ± 12.9 mm Hg and the diastolic of 102.6 ± 9.7 . A week after the treatment both of them descended considerably ($p < 0.001$) up to 156.0 ± 16.7 (systolic) and 93.0 ± 7.4 mm Hg (diastolic). These figures remained stable at 4 weeks, 3 months and 6 months. The cardiac frequency, interdialysis weight and biological parameters did not undergo any modifications. After 3 months 2 patients were excluded because of a skin rash, 2 due to ageusia and one for poor observance. After 6 months, 7 patients (50 %) were still controlled with captopril as the sole drug (average dose: 67.8 ± 17.4

mg/24 h), one in association with other pharmaceutical products and one recovered renal functionalism.

KEY WORDS: Captopril. Arterial hypertension. Hemodialysis.

Aproximadamente un 80 % de los pacientes con insuficiencia renal crónica presentan hipertensión arterial (1). Este porcentaje se reduce cuando dichos pacientes son incluidos en programa de hemodiálisis, pero de ellos, entre un 5 y un 30 % precisan todavía de por lo menos un fármaco para el control de la tensión arterial (2-4). El carácter refractario de algunos de estos cuadros hipertensivos, así como la frecuente presencia de patologías asociadas, dificulta a menudo la elección de la droga.

Desde que el captopril fue introducido en la práctica clínica (5) como inhibidor del enzima conversor de la angiotensina, algunos autores han experimentado su aplicación en pacientes afectos de insuficiencia renal crónica incluidos en programa de hemodiálisis. El presente trabajo analiza nuestra experiencia en el uso de este fármaco, a lo largo de un período de 6 meses, en una población de hipertensos hemodializados refractarios a otros tratamientos antihipertensivos.

Material y métodos

Se han estudiado 14 pacientes hipertensos afectos de insuficiencia renal crónica e incluidos en programa de hemodiálisis periódicas cuya tensión arterial no se controlaba previamente con betabloqueantes y/o vasodilatadores. La edad promedio de dichos pacientes era de $38,2 \pm 12,5$ años y la

* Servicio de Nefrología. Hospital General de Mollet. Mollet del Vallès (Barcelona).

distribución por sexos: 11 varones y 3 hembras. El diagnóstico etiológico de su nefropatía se especifica en la tabla I. Ningún paciente había sido binefrectomizado y su función renal residual era inferior a 5 ml/min. Todos ellos se dializaban, después de un período medio de 6,84 meses, a través de filtros de Cuprophane durante 12-15 horas por semana y el incremento medio de peso interdiálisis era de $1,47 \pm 0,85$ kg.

Después de 1 semana de blanqueo, se inició la administración de captopril a dosis de 25 mg cada 8 horas, modulando posteriormente su dosificación entre un mínimo de 25 mg cada 24 horas y un máximo de 150 mg cada 24 horas. Las determinaciones de la tensión arterial y frecuencia cardíaca se efectuaron antes del inicio del tratamiento, a los 7 días, a las 4 semanas, a los 3 meses y a los 6 meses, con el paciente en decúbito, después de 5 minutos de reposo y previamente al inicio de las respectivas sesiones de hemodiálisis. Asimismo, se compararon los parámetros biológicos —determinados 48 horas después de la última sesión de hemodiálisis— antes y 2 meses después del inicio de la administración de la droga.

Durante el estudio, los pacientes siguieron su tratamiento habitual con hidróxido de aluminio, sulfato ferroso y un complejo vitamínico B como medicación sustitutiva de otros problemas relacionados con su insuficiencia renal. Ninguno de ellos recibió diuréticos.

Resultados

La tensión arterial sistólica previa a la administración del captopril era de $167,2 \pm 12,9$ mm Hg y la diastólica de $102,6 \pm 9,7$ mm Hg. Una semana después del inicio del tratamiento ambas descendieron significativamente [$p < 0,001$] hasta

TABLA I

Diagnóstico etiológico de los pacientes estudiados

Diagnóstico	N.º pacientes
Nefrosclerosis secundaria a hipertensión arterial maligna	5
Nefrosclerosis secundaria a hipertensión arterial vasculorrenal	2
Glomerulosclerosis segmentaria y focal	2
Glomerulonefritis mesangiocapilar membranoproliferativa	2
Pielonefritis crónica	1
No filiado	2

$156,0 \pm 16,7$ (sistólica) y $93,0 \pm 7,4$ (diastólica)]. Tal como muestra la figura 1, estas cifras siguieron descendiendo, aunque con una significación estadística menor, hasta un mínimo de $146 \pm 11,0$ mm Hg (sistólica) y $84,7 \pm 4,0$ mm Hg (diastólica) a los 6 meses.

La frecuencia cardíaca, el incremento de peso interdiálisis, el recuento de células sanguíneas y los valores de creatinina, ionograma y transaminasas, tal como muestra la tabla II, no sufrieron variaciones significativas antes y después del tratamiento.

A los 3 meses, 4 pacientes habían sido excluidos del protocolo por efectos indeseables de la droga y 1 por mala observancia del tratamiento. A los 6 meses, 7 pacientes mantenían controlada su tensión arterial con captopril como única droga (dosis promedio: $67,8 \pm 17,4$ mg/24 h), 1 en asociación con propranolol e hidralazina y otro recuperó el funcionalismo renal abandonando el programa de hemodiálisis a los 4 meses.

TABLA II

Evolución de los parámetros físicos y biológicos antes y después de la administración de la droga

Precaptopril	Parámetro	Postcaptopril	Significación
$86,3 \pm 7,5$	FC (lat/min)	$87,8 \pm 8,2$	NS
$1,47 \pm 0,85$	Δ peso interdiálisis (kg)	$1,62 \pm 0,75$	NS
$8,901 \pm 2,500$	Leucocitos/mm ³	$8,278 \pm 1900$	NS
$2,93 \pm 0,76$	Hematíes (mill/mm ³)	$2,88 \pm 0,60$	NS
$8,6 \pm 1,9$	Creatinina (mg/100 ml)	$8,9 \pm 2,4$	NS
$135,8 \pm 4,1$	Na (mEq/l)	$136,2 \pm 2,8$	NS
$5,0 \pm 0,5$	K (mEq/l)	$5,1 \pm 0,6$	NS
$17,7 \pm 7,9$	GOT (U/l)	$19,9 \pm 13,0$	NS
$24,5 \pm 27,5$	GPT (U/l)	$24,3 \pm 29,6$	NS

(FC = frecuencia cardíaca; NS = no significativo)

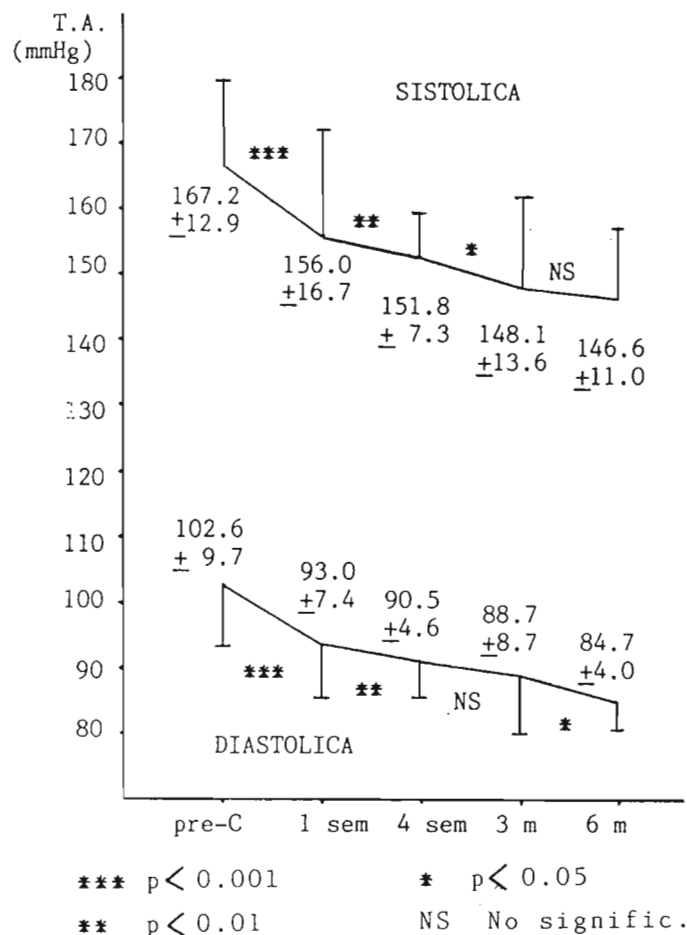


Fig. 1. Evolución de la tensión arterial antes y después del tratamiento a lo largo de 6 meses.
 (T.A.: Tensión arterial; mm Hg: milímetros de mercurio; pre-C: pre-captopril; sem: semanas; m: meses.

Discusión

Desde que Vaughan (6) describió un "dramático descenso" de la tensión arterial después del efecto de una primera dosis de captopril en 2 pacientes hemodializados, este fármaco se ha introducido progresivamente como tratamiento de este tipo de pacientes refractarios a otras drogas antihipertensivas.

Brunner (7), Hamilton (8) y Wauters (9) refieren una eficacia del 100 % en el control de la tensión arterial en series no superiores a 8 pacientes con dosis que oscilan entre los 25 mg y los 200 mg cada 24 horas. En nuestra experiencia, 9 de los 14 pacientes estudiados (64,2 %) se beneficiaron de los efectos del fármaco en una proporción similar a la descrita por Aurell (10) en una serie de 17 pacientes, también seguidos a lo largo de 6 meses.

Los 7 pacientes de nuestra serie (50 %), que mantuvieron su tensión arterial controlada a los 6 meses del inicio del tratamiento con captopril como única droga, recibieron un promedio de 67,8 mg cada 24 horas. Esta cifra se halla entre los márgenes descritos por otros autores (10, 11) en pacientes hemodializados y es también comparable a la recibida por hipertensos esenciales leves o moderados (12) en los que se ha demostrado que la relación dosis-respuesta al captopril aislado es plana (13). El hecho de que la insuficiencia renal crónica prolongue el tiempo de vida media, pero no modifique las concentraciones plasmáticas del fármaco (14), que se dializa con un aclaramiento de 80 ml/min (15), explicaría esta equivalencia en las dosis precisadas por ambos grupos de pacientes.

Por ello, la elevada incidencia de efectos secundarios observados cuando el captopril se admi-

nistra a dosis altas en pacientes con insuficiencia renal pero no dializados (14, 16) se ha visto reducida en nuestra serie a cifras equiparables a las de otras de pacientes hemodializados (10) en las que se han utilizado dosis inferiores a 75 mg/24 h. En nuestro caso, la aparición de efectos indeseables se produjo de forma también independiente de la dosis recibida (37,5-150 mg/24 h). La observación de 2 casos de rash cutáneo y otros 2 de ageusia, que obligaron a excluir a los pacientes del estudio pero que desaparecieron al retirar el fármaco, corresponden a un 14,5 % de los pacientes de nuestra serie; su incidencia es equivalente (14 %) a la de dicha manifestación cutánea y discretamente superior (6 %) a la de los trastornos del gusto, descritas globalmente en la literatura (16, 17). En cambio, no hemos registrado ninguna de las complicaciones publicadas sobre alteraciones hematólogicas (17, 18) ni sobre la posible elevación del potasio sérico (19).

Vale la pena destacar, por último, que uno de los pacientes estudiados, diagnosticado de hipertensión arterial maligna esencial hiperreninémica, fue excluido del protocolo debido a la recuperación de su función renal (CICr: 65 ml/min) que le permitió abandonar el programa de hemodiálisis. Este proceso, poco frecuente, relacionado con el estricto control de la tensión arterial en hipertensos malignos (20), ha visto aumentada su incidencia con el uso del captopril como fármaco antihipertensivo (21, 22) y constituye, sin duda, un factor importante a tener en cuenta en la valoración de los efectos terapéuticos y los mínimos efectos indeseables de esta droga en el tratamiento de la hipertensión arterial severa en pacientes incluidos en programa de hemodiálisis.

Bibliografía

1. Lazarus, J. M.; Lowrie, E. G.; Hampers, C. L.; Merrill, J. P.: Cardiovascular disease in uremic patients on hemodialysis. *Kidney Int.*, 7, S-2: 167-171, 1975.
2. Vertes, V.; Cangiano, J. L.; Berman, L. B.; Gould, A.: Hypertension in end stage renal disease. *N. Engl. J. Med.*, 280: 978-981, 1969.
3. Weidman, P.; Maxwell, M. H.: Hypertension. En: Massry, S. G.; Sellers A. L., ed. *Clinical aspects of uremia and dialysis*. Springfield, Charles C. Thomas, 100-145, 1976.
4. White, R. P.; Rubin A. L., Blood pressure control in chronic dialysis patients. En: Drukker, W.; Parsons, F. M.; Maher, J. F., *Replacement of renal function by dialysis*. Boston, Martinus Nijhoff, 575-587, 1983.
5. Gavras, H.; Brunner, H. R.; Laragh, J.; Sealey, J.; Gavras, I.; Vukovich, R.: An angiotensin converting enzyme inhibitor to identify and treat vasoconstrictor and volume factors in hypertensive patients. *N. Engl. J. Med.*, 291: 817-821, 1974.
6. Vaughan, E. D.; Carey, R. M.; Ayers, C. R.; Peach, M. J.: Hemodialysis-Resistant Hypertensions: Control with an orally active inhibitor of angiotensin-converting enzyme. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 48: 869-871, 1979.
7. Brunner, H. R.; Gavras, H.; Waeber, B.; Textor, S. C.; Turini, G. A.; Wauters, J. P.: Clinical use of an orally acting converting enzyme inhibitor: Captopril. *Hypertension*, 2: 558-566, 1980.
8. Hamilton, D. V.; Evans, D. B.; Maidment, G.; Pryor, J. S.: Captopril for refractory hypertension in patients with chronic renal failure and renal transplantation. *J. Royal Soc. Med.*, 74: 357-359, 1981.
9. Wauters, J. P.; Waeber, B.; Brunner, H. R.; Guignard, J. P.; Turini, G. A. Gavras, H.: Uncontrollable hypertension in patients on hemodialysis: long-term treatment with captopril and salt subtraction. *Clin. Nephrol.*, 16: 86-92, 1981.
10. Aurell, M.; Delin, K.; Herlitz, H.; Mulec, H.: Captopril treatment in hypertensive dialysis patients. *Scand. J. Urol.*, 16: 251-256, 1982.
11. Hirakata, H.; Iseki, K.; Onoyama, K.; Kumagai, H.; Fujimi, S.; Omae, T.: Long-term hemodynamic response to captopril (SQ 14,225) in hypertensive hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.*, 19: 87-91, 1983.
12. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Captopril: evaluation of low doses, twice-daily doses and the addition of diuretic for the treatment of mild to moderate hypertension. *Clin. Sci.*, 63: 443s-445s, 1982.
13. MacGregor, G. A.; Markandu, N. D.; Roulston, J. E.; Jones, J. C.: Essential hypertension: effects of an oral inhibitor of angiotensin converting enzyme. *Br. Med. J.*, 2: 1.106-1.109, 1979.
14. Onoyama, K.; Hirakata, H.; Iseki, K.: Blood concentration and urinary excretion of captopril (SQ 14,225) in patients with chronic renal failure. *Hypertension*, 3, 4: 456-459, 1981.
15. Hirakata, H.; Onoyama, K.; Iseki, K.; Fujimi, S.; Omae, T.; Kawahara, Y.: Captopril (SQ 14,225) clearance during hemodialysis treatment. *Clin. Nephrol.*, 16: 321-325, 1981.
16. Editorial. Captopril: benefits and risks in severe hypertension. *Lancet*, ii: 129-130, 1980.
17. Heel, R. C.; Brogden, R. N.; Speight, T. M.; Avery, G. S.: Captopril: a preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs*, 20: 409-452, 1980.
18. Hirakata, H.; Onoyama, K.; Iseki, K.; Kumagai, H.; Fujima, S.; Omae, T.: Worsening of anemia induced by long term use of captopril in hemodialysis patients. *Am. J. Nephrol.*, 4: 355-360, 1984.
19. Papadimitriou, M.; Zamboulis, E.; Alexopolous, A.: Alarming hyperkalemia during captopril administration in patients on regular hemodialysis. *Dial. & Transp.*, 14, 8: 473-475, 1985.
20. Mamdani, B. H.; Sy Lim, V.; Mahurkar, S. D.; Katz, A. I.; Dunea, G.: Recovery from prolonged renal failure in patients with accelerate hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 291: 1.343-1.344, 1974.
21. Mourad, G.; Mimram, A.; Mion, C. M.: Recovery of renal function in patients with accelerated malignant nephrosclerosis on maintenance dialysis with management of blood pressure with captopril. *Nephron*, 41, 2: 166-169, 1985.
22. Roma, J.; Munné, A.; Samon, R.; Serrano, S.; Riambau, E.: Insuficiencia renal reversible en el curso de la hipertensión arterial maligna. *Hipertensión*, 4, 3: 177, 1986.