



RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.

Nombre del producto:	CAPTOPRIL
Forma farmacéutica:	Tableta
Fortaleza:	25 mg
Presentación:	Estuche por 2 blísteres de PVC/AL con 15 tabletas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	PSICOFARMA S.A DE C.V., DELEGACIÓN TLALPAN, CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO.
Fabricante, país:	PSICOFARMA S.A DE C.V., DELEGACIÓN TLALPAN, CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO.
Número de Registro Sanitario:	094-17D1
Fecha de Inscripción:	22 de diciembre de 2017
Composición:	
Cada tableta contiene:	
Captopril	25,0 mg
Lactosa	57,80 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

CAPTOPRIL se encuentra indicado para el tratamiento de: Hipertensión arterial: Se administra sólo o combinado con otros antihipertensivos, especialmente con diuréticos de ASA como la piretanida. Los efectos sobre la reducción de la presión sanguínea con captopril y diuréticos son aditivos. Insuficiencia cardiaca: Está indicado en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca de pacientes que no han respondido adecuadamente al tratamiento diurético y digital, su efecto benéfico en la insuficiencia cardiaca no requiere de la presencia de digital. La experiencia clínica indica que captopril debe ser asociado a la terapia diurética y digital, excepto cuando la digital sea mal tolerada o esté contraindicada. Post-infarto al miocardio: En esta indicación, los estudios clínicos han demostrado que captopril administrado dentro de los primeros días o las siguientes semanas postinfarto, mejora el pronóstico de sobrevivida y reduce subsecuentemente la mortalidad de insuficiencia cardiaca congestiva.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o cualquier componente de la fórmula.

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

En pacientes con historial de angiodema inducido por otro inhibidor de la ECA.

En mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.

Precauciones:

Enfermedad renal:

Particularmente pacientes con estenosis arterial renal severa, han desarrollado aumentos en urea y creatinina sérica después de la reducción de la presión sanguínea con captopril. Puede ser necesaria la disminución de la dosis de captopril y/o la suspensión del diurético. Es posible que algunos de estos pacientes no normalicen la presión sanguínea y así mantengan una perfusión renal adecuada.

Hipercaliemia:

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo el captopril. Cuando se utilizan inhibidores de la ECA, los pacientes en riesgo de desarrollar hipercaliemia son aquellos con: insuficiencia renal, diabetes mellitus y los que reciben concomitantemente diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, o algunos otros medicamentos asociados a la elevación del potasio sérico (por ejemplo heparina).

Estenosis valvular:

Se piensa en teoría, que los pacientes con estenosis aórtica pueden estar en riesgo de presentar disminución de la perfusión coronaria cuando son tratados con poscarga, que otros grupos farmacológicos.

Cirugía/anestesia:

En pacientes en quienes se realiza cirugía mayor o durante la ingesta con agentes que producen hipotensión, el captopril bloquea la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de la renina. Si se presenta hipotensión y se le considera que es debida a este mecanismo, se puede corregir mediante la expansión del volumen.

Insuficiencia cardíaca:

Durante el tratamiento a largo plazo con captopril aproximadamente el 20% de los pacientes desarrolla elevaciones estables de urea y creatinina sérica mayores del 20% por arriba de lo normal o de la línea basal durante el tratamiento a largo plazo con captopril. Menos del 5% de estos pacientes, sobre todo los que presentan una enfermedad renal previa severa requiere la suspensión del tratamiento debido a su incremento progresivo de la creatinina; la mejoría subsecuente probablemente depende de la severidad de la enfermedad renal subyacente.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

En la insuficiencia cardíaca, cuando la presión arterial era normal o baja, hubo disminuciones transitorias mayores del 20% de la presión media sanguínea en aproximadamente la mitad de los pacientes. Esta hipotensión transitoria es más probable que ocurra después de alguna de las primeras dosis y generalmente es bien tolerada sin producir síntomas o solo mareo leve, aunque en raras ocasiones se han asociado con arritmia o trastornos de la conducción.

La hipertensión fue la razón para la suspensión del fármaco en el 3.6% de los pacientes con insuficiencia cardíaca y por lo menos en estos pacientes el tratamiento debe iniciarse bajo estrecha vigilancia médica.

Una dosis inicial de 6.25 mg ò 12.5 mg puede minimizar el efecto hipertensor. Los pacientes deben ser supervisados cuidadosamente durante las dos primeras semanas de tratamiento y siempre que se aumente captopril y/o diurético.

La evaluación del paciente hipertenso o con insuficiencia cardíaca, siempre se debe incluir la valoración de la función renal. Si el captopril se usa en pacientes con alteración de la función renal, se debe evaluar la cuenta de leucocitos y la cuenta diferencial antes de empezar el tratamiento y ha intervalos de aproximadamente dos semanas durante tres meses y posteriormente, en forma periódica.

En pacientes con enfermedad de la colágena o que están expuestos a otros fármacos que se sabe afectan a las células blancas o la respuesta inmune, particularmente cuando está afectada la función renal, el captopril se debe usar con precaución solamente después de una evaluación de riesgos y beneficios.

A todos los pacientes tratados con captopril se les debe pedir que informen cualquier signo de infección (por ejemplo, faringitis, fiebre). Si se sospecha una infección debe hacerse, cuando antes, una cuenta de glóbulos blancos.

La suspensión de captopril y otros fármacos generalmente es seguida de una rápida recuperación de la cuenta leucocitaria a la normalidad; cuando se documenta neutropenia (cuenta de neutrófilos menor de 1,000/mm³) se debe suspender el captopril y vigilar estrechamente la evolución del paciente.

Efectos indeseables:

En base a los estudios publicados con más de 7,000 pacientes, la incidencia en este capítulo son los siguientes:

Renales:

Proteinuria: Se encontró proteinuria mayor de 1 g por día en aproximadamente el 0.7% de los pacientes a quienes se les administró captopril. Cerca de 90% tenían evidencia de enfermedad renal previa o recibieron dosis relativamente altas de captopril (más de 150 mg/día) o ambas. El síndrome nefrótico se presentó en una quinta parte de los pacientes con proteinuria.

En la mayoría de los casos la proteinuria disminuyó o desapareció en seis meses con o sin captopril. Los parámetros de la función renal como el nitrógeno ureico y la creatinina, rara vez se alteraron en los pacientes con proteinuria. Debido a que la mayoría de los casos ocurren en el octavo mes de tratamiento con captopril, los pacientes con enfermedad renal previa o con aquellos que reciban captopril a dosis mayores de 150 mg/día, deben tener determinaciones de proteínas urinarias (con tiras reactivas en la primera orina de la mañana) antes del tratamiento y posteriormente en forma periódica.

Entre el 0.1% y 0.2% (1 a 2 pacientes por cada 1,000) se ha reportado: insuficiencia renal, síndrome nefrótico, poliuria y oliguria, sin tener una relación definitiva con el uso de captopril.

Hematológicas:

Neutropenia/agranulocitosis: Se ha presentado neutropenia (menos de 1,000/mm³) con hipoplasia medular como resultado del uso de captopril. Aproximadamente, la mitad de los pacientes neutropénicos desarrollaron infecciones sistémicas o de la cavidad oral y otras características del síndrome de agranulocitosis.

El riesgo de neutropenia depende del estado clínico del paciente. En estudios clínicos de pacientes con hipertensión que tienen función renal normal (creatinina

sérica menor de 1.6 mg/dL y sin enfermedad de la colágena), se observó neutropenia en uno de cada 8,600 expuestos.

En pacientes con algún grado de insuficiencia renal (creatinina sérica de por lo menos 1.6 mg/dL) pero sin enfermedad de la colágena, el riesgo de neutropenia en estudios clínicos fue de 1 por 500, una frecuencia 15 veces mayor que para la hipertensión no complicada. Las dosis diarias de captopril fueron relativamente altas en estos pacientes, particularmente por su función renal disminuida. Hay alguna experiencia en pacientes con insuficiencia renal en los que el uso de alopurinol concomitantemente con captopril se ha asociado con neutropenia, pero esta asociación no ha aparecido en reportes de los Estados Unidos.

En estudios clínicos de pacientes con enfermedades de la colágena (por ejemplo: lupus eritematoso sistémico, esclerodermia) e insuficiencia renal, la neutropenia se presentó en el 3.7%.

Mientras que en ninguno de más de 750 pacientes en estudios clínicos formales de insuficiencia cardíaca desarrolló neutropenia, sí ha ocurrido la experiencia clínica subsecuente. Cerca de la mitad de los casos reportados tuvieron creatinina sérica mayor o igual a 1.6 mg/dL y más del 75% fue en pacientes que también recibieron procainamida. En la insuficiencia cardíaca, parece ser que están presentes los mismos factores de riesgo para la neutropenia.

La neutropenia se ha detectado generalmente en los tres primeros meses después de que se inició el captopril. El examen de la médula ósea en pacientes con neutropenia mostró en forma consistente hipoplasia mieloide, frecuentemente acompañada de hipoplasia eritroide y disminución en el número de megacariocitos (por ejemplo: médula ósea hipoplasia y pancitopenia); algunas veces se observó anemia y trombocitopenia.

En general, los neutrófilos volvieron a la normalidad dos semanas después de que se suspendió el captopril y las infecciones graves se limitaron a casos complicados. Aproximadamente el 13% de los casos de neutropenia terminaron en forma fatal, pero casi todas las muertes fueron de pacientes con una enfermedad grave, como enfermedad de la colágena, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o tratamiento con inmunosupresores o una combinación de estos factores. Hay reportes esporádicos de anemia, trombocitopenia, y pancitopenia.

Cardiovasculares:

Hipotensión: Raras veces se ha observado hipotensión excesiva en pacientes hipertensos, pero es una posible consecuencia de utilizar captopril en individuos depletados de sal/volumen (como los tratados enérgicamente con diuréticos) y en pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción renal.

La hipotensión por sí misma no es una razón para suspender el captopril. Es común observar cierta disminución de la presión sanguínea sistemática al inicio del tratamiento. Este efecto se estabiliza en una o dos semanas y generalmente regresa a los niveles previos al tratamiento sin una disminución en la eficiencia terapéutica, en dos meses (ver interacciones medicamentosas).

Se ha observado taquicardia, dolor torácico y palpitaciones en aproximadamente 1 de cada 100 pacientes. Se han presentado angina de pecho, infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca y síndrome de Raynaud, en 2-3 de cada 1,000 pacientes.

Angioedema:

Se han reportado angioedema en las extremidades, cara, labios, membranas mucosas, lengua, glotis o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo al captopril, en aproximadamente 1 de cada 100 pacientes. Si el angioedema involucra a la lengua, la glotis o la laringe, puede ocurrir la obstrucción de las vías aéreas y ser fatal.

Debe instituirse rápidamente tratamiento de urgencia incluyendo, aunque no necesariamente, la administración subcutánea de una solución de adrenalina al 1:1,000.

El edema de la cara, membranas mucosas de la boca, labios y de las extremidades, generalmente desaparecen con la suspensión del captopril; algunos casos, pueden requerir de tratamiento médico.

Reacciones anafilactoides: Observaciones clínicas recientemente han mostrado asociación entre reacciones de hipersensibilidad (anafilactoides) durante hemodiálisis con membranas de alto flujo (por ejemplo AN69) en pacientes que recibían inhibidores de la ECA. Por lo tanto se debe presentar especial atención a estos pacientes y en particular a aquellos que hayan tenido ya reacciones similares.

Tos:

Se han reportado tos con el uso de inhibidores de la ECA en el 0.5 a 2% de los pacientes. En formas características la tos no es productiva, es persistente y desaparece después de suspender el tratamiento. Se debe considerar la tos inducida por inhibidores de la ECA en el diagnóstico diferencial de la tos.

Dermatológicas:

Se presentó rash, a menudo con prurito y algunas veces con fiebre, artralgias y eosinofilia en aproximadamente 4-7 de cada 100 pacientes (dependiendo del estado renal y de la dosis), generalmente durante las primeras cuatro semanas de tratamiento.

El rash casi siempre es leve y desaparece pocos días después de la disminución de la dosis, con antihistamínicos y/o suspendiendo el medicamento; la remisión puede ocurrir aún si se continua con el captopril. El prurito sin rash, se presenta en 2 de cada 100 pacientes. Entre el 7 y 10% de los pacientes con rash cutáneo han demostrado eosinofilia y/o títulos positivos de anticuerpos antinucleares. También se han reportado lesiones reversibles de tipo pengoide y fotosensibilidad.

Se ha informado enrojecimiento o palidez en 2-5 de 1,000 pacientes.

Disgeusia:

Aproximadamente 2-4 de cada 100 pacientes (dependiendo de la función renal y la dosis) desarrollan disminución o pérdida de la percepción del gusto. La alteración del gusto es reversible y generalmente se autolimita (en 2 a 3 meses) aun cuando se continúe con la administración del fármaco. La pérdida del gusto puede asociarse con pérdida de peso.

Otras:

Aproximadamente, 0.5-2% de los pacientes han reportado el diversas reacciones secundarias indeseables, sin poder determinar la relación causal exactamente, a continuación se mencionan: astenia, ginecomastia, paro cardiaco, insuficiencia o accidente cerebrovascular, trastornos del ritmo, hipotensión ortostática. síncope, irritación, gástrica, dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, anorexia, úlcera péptica, pancreatitis, glositis, dispepsia, impotencia, visión borrosa, neumonitis, rinitis, broncoespasmo, mialgia, miastenia, hiponatremia sintomática, ataxia, depresión, nerviosismo, fatiga, insomnio o somnolencia, parestesias, ictericia, hepatitis, boca seca, péntigo buloso, eritema multiforme (incluye síndrome de Stevens-Johnson).

Al igual que con otros inhibidores de la ECA se ha informado de un síndrome que puede incluir: fiebre, mialgias, nefritis intersticial, vasculitis, erupción cutánea y otras manifestaciones dermatológicas, eosinofilia y sedimentación glomerular acelerada.

Posología y modo de administración:

Vía de administración: Oral.

La dosis de captopril debe individualizarse.

Hipertensión:

- *Adultos*

Al inicio del tratamiento debe considerarse el tratamiento farmacológico reciente, el grado de elevación de la presión sanguínea, la restricción de sal y otras circunstancias clínicas. Si es posible se debe suspender la administración del fármaco antihipertensivo previo, una semana antes de iniciar el tratamiento con captopril.

La dosis inicial de captopril es de 50 mg diariamente en una sola toma o dividida en dos tomas iguales. Si no se logra una disminución satisfactoria de la presión sanguínea a una o dos semanas con esta dosis (y el paciente no está recibiendo un diurético) se debe agregar una dosis moderada del diurético de ASA como piretanida. La dosis del diurético se puede aumentar a intervalos de una o dos semanas hasta alcanzar la dosis antihipertensiva usual.

Si inicia la terapia con captopril en un paciente que ya está recibiendo un diurético, el tratamiento con captopril se debe empezar bajo vigilancia médica estrecha con la dosificación de captopril arriba mencionada. (Ver Precauciones y advertencias, así como Interacciones medicamentosas).

En los casos de hipertensión severa en los que se requiera una disminución adicional de la presión arterial, la dosis puede incrementarse progresivamente (continuando con el diurético) y puede administrarse tres veces al día. La dosis habitual de captopril para hipertensión arterial generalmente no excede a 150 mg/día. La dosis máxima diaria de captopril no debe exceder de 450 mg.

En pacientes con hipertensión acelerada o maligna, cuando la suspensión temporal del tratamiento antihipertensivo habitual no es práctico o deseable, o cuando se requiere la pronta restauración de la presión arterial a cifras normales, se debe continuar con el diurético. Se suspende el tratamiento antihipertensivo y se inicia rápidamente la dosificación de captopril 25 mg dos a tres veces al día bajo estrecha vigilancia médica.

Cuando sea necesario, por la condición clínica del paciente, la dosis diaria de captopril se puede aumentar cada 24 horas o menos, bajo vigilancia médica continua hasta que se obtenga una respuesta satisfactoria o se alcance la dosis máxima de captopril (450 mg/día). En este tratamiento se puede adicionar un diurético de ASA potente como piretanida o furosemida.

También se puede utilizar fármacos beta-bloqueadores junto con captopril (ver Precauciones e interacciones medicamentosas pero sus efectos no son aditivos).

Poblaciones especiales

Insuficiencia cardíaca: Al inicio del tratamiento se requiere considerar si el paciente ha estado bajo tratamiento con diuréticos recientemente y la posibilidad de una disminución severa de sal o volumen.

En pacientes con presión arterial normal o baja, que se han tratado energéticamente con diuréticos y que pueden ser hiponatrémicos y/o hipovolémicos, una dosis inicial de 6.25 o 12.5 mg dos o tres veces al día puede disminuir la magnitud o la duración de efecto hipotensor (ver Advertencias, hipotensión); para estos pacientes el ajuste de la dosis diaria se puede hacer los días siguientes.

Para la mayoría de los pacientes, la dosis inicial habitual es de 25 mg dos o tres veces al día. Después de que se alcanza la dosis de 50 mg dos o tres veces al

día, para aumentar la dosis se debe esperar cuando menos dos semanas para valorar si ha habido una respuesta adecuada.

La mayoría de los pacientes estudiados han tenido una evolución clínica satisfactoria con una dosis de 150 mg al día o menos. No se debe exceder la dosis máxima diaria de 450 mg de captopril, si se utiliza junto con un diurético y digital. El tratamiento con captopril se debe iniciar bajo vigilancia médica estrecha.

Insuficiencia renal: Debido a que captopril se excreta principalmente por vía renal, las tasas de excreción están reducidas en pacientes con alteración de la función renal. A estos pacientes les tomara más tiempo alcanzar niveles estables de captopril y tendrán niveles más elevados, para alcanzar una dosis diaria determinada, que los pacientes con función renal normal. Por lo tanto, estos pueden responder a dosis más bajas o menos frecuentes.

De acuerdo con esto, para los pacientes con insuficiencia renal importante, la dosis inicial diaria de captopril se debe disminuir y hacer incrementos pequeños para ajustar la dosis, la cual se hará bastante lento (intervalos de una dos semanas).

Después que se ha alcanzado el efecto terapéutico deseado, la dosis se debe disminuir lentamente para determinar la dosis efectiva mínima.

Cuando se requiere tratamiento concomitante con diuréticos, se prefiere un diurético de ASA (por ejemplo: piretanida) más que un diurético de tipo de la tiazida, en pacientes con frecuencia renal severa.

Uso pediátrico: Captopril se puede utilizar en niños únicamente si otras medidas para controlar la presión arterial no han sido efectivas.

En base a la poca experiencia y a los estudios que sobre el tema se han realizado, se recomienda una dosis inicial de 1.3 a 2.2 mg/kg/día e ir incrementando hasta alcanzar el descenso tensional deseado.

En la insuficiencia cardiaca iniciar con 0.25 mg/kg/día e ir incrementando hasta 3.5 mg/kg/día en 3 tomas. Dosis promedio 2.5 mg/kg/día.

Los niños, especialmente los recién nacidos pueden ser más susceptibles a los efectos hemodinámicos adversos del captopril; se han informado disminuciones excesivas, prolongadas y no predecibles en la presión arterial y complicaciones asociadas incluyendo oliguria y convulsiones.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Diuréticos:

Los pacientes tratados con diuréticos, especialmente en quienes éste tratamiento se han instituido recientemente, como aquellos con restricción severa de sal en la dieta o en diálisis, ocasionalmente pueden experimentar una disminución brusca de la presión sanguínea, generalmente dentro de la primera hora después de recibir la dosis inicial de captopril.

La posibilidad de efectos hipotensores de captopril se pueden minimizar ya sea suspendiendo el diurético o aumentando la ingestión de sal aproximadamente una semana antes del inicio del tratamiento con pequeñas dosis (6.25 ó 12.5).

Como otra alternativa, se puede mantener al paciente en observación cuando menos una hora después de la dosis inicial. Si hay hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición supina y se es necesario administrar una infusión intravenosa de solución salina isotónica.

Esta respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para administrar más dosis, la cual puede darse sin dificultad una vez que la presión sanguínea ha aumentado después de la expansión de volumen.

Fármacos que aumenten el potasio sérico:

Debido a que el captopril disminuye la producción de aldosterona puede haber elevación del potasio sérico.

Los diuréticos ahorradores de potasio, como las espironolactona, triantereno o amilorida, así como los suplementos del potasio se deben administrar con precaución sólo cuando haya hipocaliemia demostrada, ya que pueden producir un aumento significativo del potasio sérico. Los sustitutos de la sal que contienen potasio también se deben utilizar con precaución.

Fármacos que afectan la actividad simpática:

El sistema nervioso simpático puede tener especial importancia para mantener la presión sanguínea en pacientes que reciben captopril solo o con diuréticos. Por lo tanto, los fármacos que afectan la actividad simpática (por ejemplo, agentes bloqueadores ganglionares o agentes bloqueadores neuronales adrenérgicos) se deben utilizar con precaución. Los bloqueadores beta-adrenérgicos dan un mayor efecto antihipertensivo al captopril, pero la respuesta total no es aditiva.

Fármacos que producen liberación de renina:

El efecto del captopril se potencia por agentes antihipertensivos que producen liberación de renina. Por ejemplo, los diuréticos pueden activar al sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Fármacos con acción vasodilatadora:

Los datos sobre los efectos concomitantes de otros vasodilatadores en pacientes que reciben captopril para la insuficiencia cardiaca no están disponibles; por lo tanto, nitroglicerina, otros nitratos (utilizados en el manejo de la angina) y otros fármacos que tienen acción vasodilatadora se deben suspender si es posible antes de iniciar el tratamiento con captopril. Si se reinicia su uso nuevamente durante el tratamiento con captopril se deben administrar cuidadosamente y en dosis menores.

Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas endógenas:

Se ha informado que la indometacina puede disminuir el efecto antihipertensivo de captopril, especialmente en los casos con renina baja. Otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, la aspirina) también puede tener este efecto.

Litio:

Se ha reportado aumento en los niveles de litio sérico y síntomas de toxicidad con litio en pacientes que reciben tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA. Si se utiliza un diurético pueden aumentar la toxicidad del litio.

Uso en embarazo y lactancia

Embarazo:

No existen estudios adecuados y bien controlados de captopril en la mujer embarazada. Sin embargo, existen datos disponibles que demuestran que el captopril cruza la barrera placentaria humana.

En base a la experiencia después de la comercialización de todos los inhibidores de la ECA, se ha obtenido la siguiente información con respecto al embarazo. La exposición inadvertida limitada en el primer trimestre del embarazo no parece afectar al desarrollo fetal.

Esto debe informarse a las madres con embriones o fetos que hayan sido expuestos a inhibidores de la ECA solamente durante el primer trimestre.

No obstante, los médicos deben hacer todo lo posible por discontinuar el uso de captopril lo más pronto posible, al diagnosticar un embarazo.

Cuando se utiliza durante el embarazo, el segundo y tercer trimestre del embarazo, los inhibidores de la ECA pueden ocasionar la muerte al feto por hipertensión, hipoplasia craneal neonatal, anuria, insuficiencia renal reversible.

También se ha reportado oligohidramnios, posiblemente como consecuencia de la disminución de la función renal fetal: el oligohidramnio en estas circunstancias se ha asociado a contracturas de extremidades, deformidad craneofacial e hipoplasia pulmonar.

También se han reportado prematuridad, retardo en el crecimiento intrauterino y persistencia del conducto arterioso, aun cuando no es claro si estos fueron debidos al inhibidor de la ECA. Por ello al diagnosticarse un embarazo, debe de inmediato suspenderse el uso de captopril.

En raras ocasiones no hay otra alternativa, más que emplear un inhibidor de la ECA en la terapia de la hipertensión arterial en mujeres embarazadas. En estos casos se debe informar a la madre de los riesgos potenciales para su producto y se deben practicar estudios seriados con ultrasonido para valorar el entorno intraamniótico.

Si se observa oligohidramnios, debe discontinuarse captopril a menos que se considere que puede salvar la vida de la madre. Se puede practicar también estudios de contracciones con estrés, así como un perfil biofísico, si se juzga apropiado dependiendo de la semana de embarazo. El médico y el paciente deben estar conscientes sin embargo de que los oligohidramnios pueden aparecer después de que el feto haya sufrido daño irreversible.

Los recién nacidos con historia de exposición *in útero* a inhibidores de la ECA deben de ser observados cuidadosamente para detectar hipotensión, oliguria y hipercalemia. Si ocurre oliguria se debe poner énfasis en el apoyo a la presión arterial y a la perfusión renal. Se podría requerir exanguinotransfusión o diálisis para revertir la hipotensión y/o como tratamiento sustitutivo de la función renal alterada.

Aun cuando se puede extraer el captopril de la circulación del adulto mediante hemodiálisis, no hay estudios adecuados con respecto a la efectividad de la hemodiálisis para extraerlo de la circulación del recién nacido o niños.

La diálisis peritoneal no es efectiva para extraer captopril, no hay información en cuanto a la exanguinotransfusión para extraer captopril de la circulación general.

Lactancia:

Las concentraciones de captopril en la leche humana son aproximadamente de 4.7 ng/mL. Debido a que existe la posibilidad de serias reacciones adversas en el lactante, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender el fármaco, tomando en cuenta la importancia de captopril para la madre.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinaria

El uso de agentes antihipertensivos puede reducir la capacidad para conducir y utilizar maquinaria, principalmente al inicio del tratamiento, o cuando se modifica la dosis y en combinación con la ingesta de alcohol, sin embargo, estos efectos dependen de la susceptibilidad individual.

Sobredosis

La corrección de hipotensión debe ser de principal importancia.

La expansión de volumen con una solución intravenosa salina isotónica es el tratamiento de elección para la restauración de la presión arterial.

Aun cuando el captopril puede ser extraído de la circulación en el adulto mediante hemodiálisis; no hay información suficiente respecto a la exanguinotransfusión para extraer el captopril de la circulación general.

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihipertensivo.

Grupo ATC: C09AA01.

El mecanismo de acción de captopril aún no ha sido completamente dilucidado. Sus efectos benéficos en la hipertensión y en la insuficiencia cardiaca parecen ser sobretodo el resultado de la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Sin embargo, no existe una correlación consistente entre los niveles de renina y la respuesta al fármaco. La renina, una enzima sintetizada en los riñones, es liberada a la circulación, donde actúa un sustrato de globulina plasmática para producir angiotensina I, un decapeptido relativamente inactivo. La angiotensina I, es convertida por la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) en angiotensina II, una sustancia vasoconstrictora endógena potente. La angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal, contribuyendo con esto a la retención de sodio y líquidos.

Captopril evita la conversión de angiotensina I en angiotensina II por la inhibición de la ECA, una peptidil-dipeptido-carboxihidrolasa. Esta inhibición ha sido demostrada tanto en personas sanas como en animales, mostrando que la elevación de la presión sanguínea producida por la administración exógena de la angiotensina I fue atenuada o abolida por captopril. En estudios con animales, no se alteró las respuestas presoras de otros agentes, incluyendo a la angiotensina II y a la norepinefrina, indicando especificidad de acción.

La ECA es idéntica a la "bradikinasa", captopril también puede interferir con la degradación del péptido vasopresor, bradixinina. Las concentraciones aumentadas de bradixinina o prostaglandina E2, pueden también desempeñar un papel en el efecto terapéutico de captopril.

La inhibición de la ECA produce la disminución de la angiotensina II plasmática y el aumento de la actividad de la renina plasmática (ARP), esto último como resultado de la pérdida de la retroalimentación negativa sobre la liberación de renina causada por la disminución de la angiotensina II. La reducción de esta produce la disminución de la secreción de aldosterona y como resultado pueden presentarse pequeñas elevaciones de potasio sérico junto con la pérdida de sodio y líquidos.

Los efectos antihipertensivos persisten durante un mayor periodo que la inhibición demostrable de la ECA circundante. No se sabe si la ECA presente en el endotelio vascular es inhibida durante mayor tiempo que la ECA de la sangre circundante.

La administración de captopril produce disminución de la resistencia arterial periférica en pacientes hipertensos, sin cambios en el gasto cardiaco con un aumento del mismo. Hay un incremento en el flujo sanguíneo renal después de la administración de captopril y la tasa de filtración glomerular usualmente permanece inalterada.

La disminución de la presión sanguínea alcanza su nivel máximo generalmente a los 60-90 minutos después de la administración oral de una dosis individual de captopril. La duración del efecto está relacionada con la dosis. La disminución de la presión sanguínea puede ser progresiva, de tal forma que para lograr efectos terapéuticos máximos se pueden requerir de varias semanas de tratamiento.

Los efectos de la disminución de la presión sanguínea de captopril y de los diuréticos de ASA son aditivos. En contraste, el captopril y el beta bloqueadores tienen un efecto menos aditivo.

La presión sanguínea disminuye en el mismo grado tanto en la posición de pie como en la supina. Los efectos ortostáticos y la taquicardia son poco frecuentes pero pueden presentarse en pacientes con disminución del volumen sanguíneo. La suspensión brusca de captopril no se ha asociado con un aumento rápido de la presión sanguínea.

En pacientes con insuficiencia cardiaca se ha observado disminución significativa de las resistencias periféricas (vasculares sistémicas), y de la presión arterial (post-carga), disminución de la presión capilar pulmonar en cuña (precarga) y de las resistencias vasculares pulmonares, aumento del gasto cardiaco y aumento en el tiempo de tolerancia al ejercicio (TTE). Estos efectos hemodinámicos y clínicos ocurren después de la primera dosis y parecen persistir mientras dure el tratamiento.

Estudios controlados con placebo de 12 semanas de duración en pacientes que respondieron adecuadamente a diuréticos o a digital no muestran tolerancia a los efectos benéficos en el TTE se mantiene. Se ha observado mejoría clínica en algunos pacientes en los que los efectos hemodinámicos fueron mínimos.

Estudios en animales muestran que captopril no cruza la barrera hematoencefálica en grado apreciable.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción:

La absorción de una dosis de captopril administrada por vía oral es de 70 a 75%, la concentración plasmática máxima de captopril inalterado es de 800 ± 75 ng/mL, aproximadamente 55.8%, y es alcanzada en 4.8 minutos. La concentración plasmática máxima total de captopril y sus metabolitos es 1580 ± 90 ng/mL y es alcanzada en 63 ± 4.8 min.

La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal reduce la absorción de captopril en un 30-40%, por lo que se debe administrar una hora antes de ingerir alimentos o 2 horas después de haberlo hecho.

Distribución:

Captopril se une a proteínas plasmáticas en un 25-30% y su volumen de distribución, en voluntarios sanos, es de 0.7 L/kg.

El efecto hemodinámico hipotensor de captopril se inicia 15 minutos después de la administración por vía oral, su máximo efecto se presenta entre los 60-90 min, para declinar en un lapso de 5 a 5.30 horas.

Biotransformación:

Aproximadamente, el 50% de captopril es metabolizado, dando origen a dos metabolitos inactivos: dímero bisulfito de captopril y bisulfito de cisteína de captopril.

Eliminación:

El 95% de la dosis absorbida se elimina vía renal, siendo 40-50% como captopril y el resto como sus metabolitos.

La vida media de eliminación es aproximadamente 1.54 horas; en pacientes con insuficiencia renal se incrementa importantemente a partir de una depuración de creatinina de 30 ml/min o menos.

Captopril se distribuye en la leche materna a una concentración de 4.7 ng/ml después de 4 horas de la última dosis de captopril (100 mg tres veces al día durante 2 días).

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Fecha de aprobación/revisión de texto: 22 de diciembre de 2017.