

302927

2  
2ej

# UNIVERSIDAD FEMENINA DE MEXICO

Escuela Químico Farmacéutico Biólogo  
con estudios incorporados a la UNAM.



**ESTUDIO FARMACOLOGICO BIBLIOGRAFICO DE LA  
D-3-MERCAPTO-2-METILPROPIONIL-L-PROLINA**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**P R E S E N T A:**

**Luz María Flores Carranza Díaz del Castillo**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F.

1986.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **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 está 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.

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

## I N D I C E .

	página.
Objetivo .....	1
Capítulo I.    Introducción .....	4
Capítulo II.   Antecedentes Históricos .....	6
Capítulo III.  Función del Sistema "Renina-Angiotensina- Aldosterona" en la Presión Arterial .....	10
Capítulo IV.  Captopril como Primer Inhibidor Farmacológico del Sistema "Renina-Angiotensina-Aldoste- rona" .....	25
Capítulo V.   Química del Captopril .....	28
Capítulo VI.  Estudios Preclínicos. Actividad Antihipertensiva .....	30
Capítulo VII. Mecanismo de Acción .....	34
Capítulo VIII. Toxicología .....	38
Capítulo IX.  Farmacología Clínica:	
1.- Absorción .....	40
2.- Efecto de los alimentos .....	43
3.- Metabolismo .....	44
4.- Excreción .....	44
5.- En pacientes con insuficiencia renal .....	47
Capítulo X.   Experiencia Clínica, Captopril en los Estados Hipertensivos: ....	49
1.- Captopril en la Hipertensión Esencial .....	57

páginas.

2.- Captopril en combinación con diuréticos del tipo Tiazídico.....	57
3.- Captopril ..... 60	60
4.- Captopril VS Propranolol .....	60
5.- Captopril en el tratamiento de la Hipertensión Refractaria Grave ....	64
6.- Captopril y la Actividad de la Renina Plasmática .....	67
7.- Resultados del Tratamiento Prolon- gado en la Hipertensión Severa ....	67
8.- Captopril en el tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca .....	70
9.- Captopril en el Aldosteronismo Primario .....	81
10.- Otras condiciones que responden al Captopril .....	82
Capítulo XI. Seguridad y Tolerancia. Reacciones Adversas .....	83
Capítulo XII. Conclusiones .....	89
Referencias Bibliográficas .....	93

## OBJETIVO.

Las investigaciones farmacológicas y técnicas realizadas durante las últimas décadas, han dado como resultado el surgimiento de un nuevo fármaco que controla la hipertensión arterial, en sus distintas variantes, mediante un mecanismo de acción totalmente diferente al que ofrecen los fármacos antihipertensivos conocidos en la actualidad.

Al dar a conocer y estudiar éste nuevo fármaco antihipertensivo, en particular su mecanismo de acción, se esclarecerá la significación de mecanismos etiopatogénicos ya establecidos o incluso pondrá al descubierto otros insospechados, lo que nos hace pensar que no todo estaba escrito sobre la hipertensión arterial.

Este nuevo logro en la terapéutica antihipertensiva plantea la necesidad de reconsiderar la significación relativa de dichos mecanismos y, lo que es más relevante, la importancia, en éste momento, de las medidas antihipertensivas tradicionales a la luz de una innovación en dicha terapéutica.

Recientemente, la introducción a nivel mundial de Captopril, antihipertensivo por su acción inhibidora de la "enzima de conver-

ción de angiotensina", la cuál, cataliza la "angiotensina I" en "angiotensina II", ha planteado decididamente aquella necesidad.

El presente estudio farmacológico bibliográfico, es el resultado de la investigación y recopilación de la información química, farmacológica y médica, existente acerca de este nuevo fármaco antihipertensivo conocido con el nombre de: Captopril.

Se establecerán los efectos antihipertensivos resultantes de la intervención farmacológica de esta droga sobre el Sistema "Renina-Angiotensina-Aldosterona", sitio de acción del Captopril. - Se da a conocer tanto nombre como estructura química, así como el mecanismo de acción y toxicología. La Farmacología clínica muestra la absorción, metabolismo y excreción del mismo, proporcionando bases para los estudios preclínicos evaluando su actividad hipotensora la cuál ha sido la pauta para lograr obtener una experiencia clínica en los diferentes estados hipertensivos que pueda presentar el ser humano, como son: Hipertensión esencial, Hipertensión refractaria grave, Hipertensión severa e Insuficiencia cardíaca.

Dicha experiencia clínica sobre el Captopril, ha dado a conocer que esta droga parece tener una acción complementaria al combinarse con un diurético del tipo tiazídico lo que dará origen, en un futuro, al nacimiento de un nuevo fármaco que posea las cualidades farmacológicas tanto del Captopril (primer "inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina") como de los diuréticos-tiazídicos.

Se recopila, además, información acerca de los estudios realizados para conocer la seguridad y tolerancia de esta nueva sustancia, así como los efectos colaterales que pueda presentar el ser humano. Este último punto ha sido muy discutido, pero la so-

lución a dichos efectos está en la adecuada dosificación de la -- droga, hecho sumamente importante debido a la diferencia fisiopatológica existente en los distintos tipos de hipertensión.

En el presente trabajo, también se ofrece, una mejor comprensión del "Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona" y de la forma en que es afectada por el Captopril, cuestión que hará evidente - que éste sistema desempeña un papel importante en la hipertensión del que previamente se le había considerado.

Por lo tanto, el resultado del conocimiento del avance e investigación en el campo de la Farmacología, abre una puerta más, - no solo para seleccionar el curso más eficaz de tratamiento para los pacientes hipertensos, sino también, para la búsqueda de futuros "inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina".

# CAPITULO I.

## INTRODUCCION.

La evidencia acumulada en los años recientes, procedente de varias fuentes científicas, ha confirmado que el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAA) desempeña un papel crítico en la regulación de la presión arterial. En los pacientes normotensos, el sistema RAA regula la presión y el volumen sanguíneo; actúa mediante un mecanismo de retroalimentación para corregir los estados temporales de hipertensión o de hipotensión, manteniendo así la homeostasis circulatoria.

Sin embargo, en muchos pacientes hipertensos el mecanismo de retroalimentación parece no funcionar correctamente y de hecho es incapaz de desactivarse por sí mismo. En estos pacientes, el sistema RAA puede, de hecho, conducir a la hipertensión arterial.

El propósito de la presente investigación Farmacológica Bibliográfica es el de dar a conocer los efectos antihipertensivos que pueden resultar de la intervención farmacológica del sistema Renina Angiotensina-Aldosterona.

Sobre éste concepto los científicos investigadores, hace cinco años, evaluaron el uso de una sustancia cuyo nombre químico es:

D-3-mercapto-2-metilpropionil-L-prolina, conocido en el mundo químico y médico bajo el nombre de Captopril, el cuál es el primer inhibidor del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, activo por vía oral, para el tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca. Desde entonces, más de un millón de pacientes han sido tratados con éste fármaco (aproximadamente 70% por hipertensión y 30% por insuficiencia cardíaca).

En los Estados Unidos de Norteamérica y el Reino Unido su uso se restringió a la hipertensión severa y a la insuficiencia cardíaca, pero en algunos países, esas restricciones han sido recientemente eliminadas, puesto que el día 12 de julio de 1985 la F. D. A. (Food and Drugs Administration of United States of America) --- aprobó el uso de Captopril como tratamiento inicial de la hipertensión arterial de cualquier grado. También han surgido conceptos -- mucho más claros sobre la eficacia, el mecanismo de acción y la toxicidad del Captopril, aunándose a la introducción de nuevos inhibidores de la "enzima de conversión de angiotensina" (ECA).

Evaluar adecuadamente más de mil trabajos que se han publicado sobre el Captopril es difícil, por lo que en la presente investigación nos concentraremos en aquéllas áreas en las que se han obtenido mayores avances fisiológicos y fisiopatológicos.

## CAPITULO II.

## ANTECEDENTES HISTORICOS.

En el año de 1896 los científicos Tigerstedt y Bergman comprobaron la existencia, en los extractos salinos crudos del riñón, la presencia de un principio presor al que llamaron "Renina". En 1934 Goldblatt y colaboradores, demostraron convincentemente que era posible producir hipertensión persistente por constricción de las arterias renales en el perro. Esto abrió el camino para que varios investigadores detectaran la actividad presora en la sangre venosa renal después de la constricción de la arteria renal, atribuyendo el efecto a la "Renina". La Renina ocupa entonces una posición central en el campo de la hipertensión experimental, (2, 16).

Braun Menéndez, Page, Helmer y colaboradores en 1940, determinan que la "renina" no era por sí misma una sustancia presora sino que se trataba de una enzima que iniciaba la formación del compuesto farmacológicamente activo, el cual posee la estructura de un péptido, a partir de un sustrato protéico presente en el plasma. Hasta 1958 dos nombres del péptido persistieron: "Angiotonina" e "Hipertensina", cuando Braun Menéndez y Page en 1958 dieron a la sustancia presora el nombre de: "angiotensina" y al sustrato plasmático el nombre de "angiotensinógeno". (2, 6, 16, 18).

Por otra parte a mediados de la década de 1950 Skeggs, Peart- y sus respectivos colaboradores determinaron la composición y la - secuencia de los aminoácidos del compuesto activo. Dos formas de la "angiotensina" se reconocieron, siendo la primera un Decapéptido (angiotensina I) y la segunda un Octapéptido (angiotensina II)- formada a partir de la angiotensina I por acción catalítica de - una enzima denominada "enzima de conversión", o para ser más exactos también se le conoce como "enzima de conversión de angiotensina", (6, 7).

El Octapéptido es la forma farmacológicamente activa, y su - síntesis en 1957 por Schwyer y por Bumpus permitió el estudio in- tensivo del compuesto, (6, 7, 16, 17).

A éste sistema se le conoce desde entonces como "sistema reni- na-angiotensina", (RAA). (2, 6, 7, 9, 16).

Un nuevo ímpetu para la investigación llegó en 1958, cuando - Gross sugirió que el "sistema renina-angiotensina" intervenía en - el balance electrolítico y en el control de la secreción de la "al- dosterona" por la corteza suprarrenal, por lo consiguiente al sis- tema se le denominó también "sistema renina-angiotensina-aldostero- na", (5, 6).

Existe una vía metabólica alternativa en el cual la "enzima - de conversión de angiotensina" junto con una aminopeptidasa actúan en forma tal sobre la angiotensina I dando lugar a una "Angioten- sina hidrolizada" cuya actividad farmacológica es limitada. Esta- sustancia después es dividida por la "enzima de conversión" para for- mar la angiotensina II activa, (5,9).

El progreso en este campo se ha acelerado rápidamente en los- últimos años gracias a la investigaciones de Blair-West y colegas. Las actividades farmacológicas de las angiotensina se conocen me--

for, y se sabe que el Heptapéptido llamado angiotensinall es un rival de la angiotensina ll en su potencia para producir ciertos efectos, (5, 6. 9).

En los últimos años se han desarrollado drogas que actúan eficazmente in vivo inhibiendo la formación de las angiotensinas. Estos inhibidores, cuya vía de administración puede ser intramuscular u oral, actúan sobre la "enzima de conversión de angiotensina" y han sido poderosos instrumentos de valoración de las funciones fisiológicas y fisiopatológicas del sistema renina-angiotensina.--

En la década de 1960 surgió de las observaciones de Ferreira y colaboradores el descubrimiento de potentes inhibidores de la "enzima de conversión de angiotensina". Estas sustancias provienen de venenos de víboras y las investigaciones demostraron que dichas sustancias pertenecían a una familia de péptidos de 5 a 13-residuos de aminoácidos, que primero se identificaron y luego se sintetizaron. Se demostró que inhiben a una enzima que cataliza la degradación y la inactivación de la bradikinina, que es un potente vasodilatador cuya acción se intensifica al administrar el "inhibidor de la enzima de conversión", (6, 7, 9, 16, 18, 22, 23).

En 1968, Bakhle observó que estos mismos péptidos también inhiben la "enzima de conversión de angiotensina" responsable de la formación de angiotensina ll. Poco después Erdős y colaboradores establecieron la identidad de estas dos actividades enzimáticas lo que hace que su designación de "peptidil dipeptidasa" (PDP) sea apropiada, aunque en muchos artículos químicos, y más que nada médicos se le conoce y denomina como una "dipeptidil carboxipeptidasa", (6, 9, 18, 22, 23).

Es importante saber que la PDP cataliza la "síntesis" de la -

angiotensina II, la sustancia presora más potente que se conoce, y la "destrucción" de la bradikinina, el más potente de los vasodilatadores, (9, 15, 16, 18, 21, 22, 23).

Los "inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina" han posibilitado promisorios enfoques terapéuticos del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, en especial de algunos estados hipertensivos.

## CAPITULO III.

FUNCION DEL  
 SISTEMA "RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA"  
 EN LA PRESION ARTERIAL.

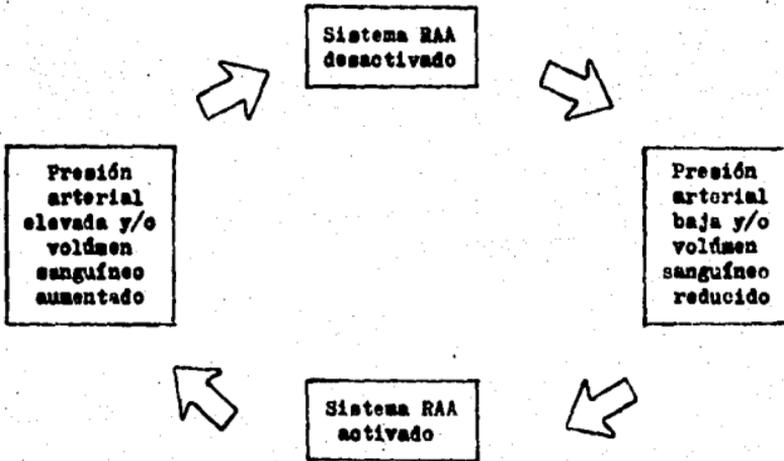
El sistema "renina-angiotensina-aldosterona" (RAA) es uno de los varios sistemas fisiológicos involucrados en la regulación de la presión arterial. El papel específico del sistema RAA ha sido discutido en numerosas publicaciones aparecidas en los últimos -- veinte años. Este marcado nivel de interés, actualmente ha conducido a una comprensión más clara de la función que desempeña este sistema en la etiología de muchas formas de la enfermedad hipertensiva (2,16), Fig. 1.

En el sistema "renina-angiotensina-aldosterona" la degradación y síntesis de las angiotensinas in vivo son procesos complejos, - así como la actividad normal del sistema que a continuación se describe e ilustra, tomando en cuenta que la nomenclatura se ajusta a la "Nomenclature Committee 1978", (2).

La "Renina" es una enzima proteolítica secretada por el riñón. Tiene un peso molecular de 40,000 y una vida media de 45 minutos.- La renina se almacena y probablemente se produce en los gránulos - de las células juxtaglomerulares que contornean las paredes de las

Figura 1.

Homeostasis Circulatoria y el Sistema "Renina-Angiotensina-Aldosterona" (RAA).



las arteriolas aferentes de los glomérulos, (16,17,18), Fig. 2.

Aunque algunos investigadores indican que la renina es fabricada en la mácula densa (un agrupamiento de células densamente empacadas en el tubo contorneado distal) y después es traspasada a los gránulos de las células yuxtaglomerulares, no hay duda de que el aparato yuxtaglomerular (células yuxtaglomerulares y mácula densa) es el sitio de almacenamiento de la renina. Cantidades mucho más pequeñas de renina también se han encontrado en localizaciones extrarrenales, tales como el cerebro, el útero, y en las paredes de los vasos sanguíneos (16).

Por sí misma, la renina no es vasoconstrictora; sin embargo, interactúa con su sustrato, el angiotensinógeno, para liberar angiotensina I (16,17).

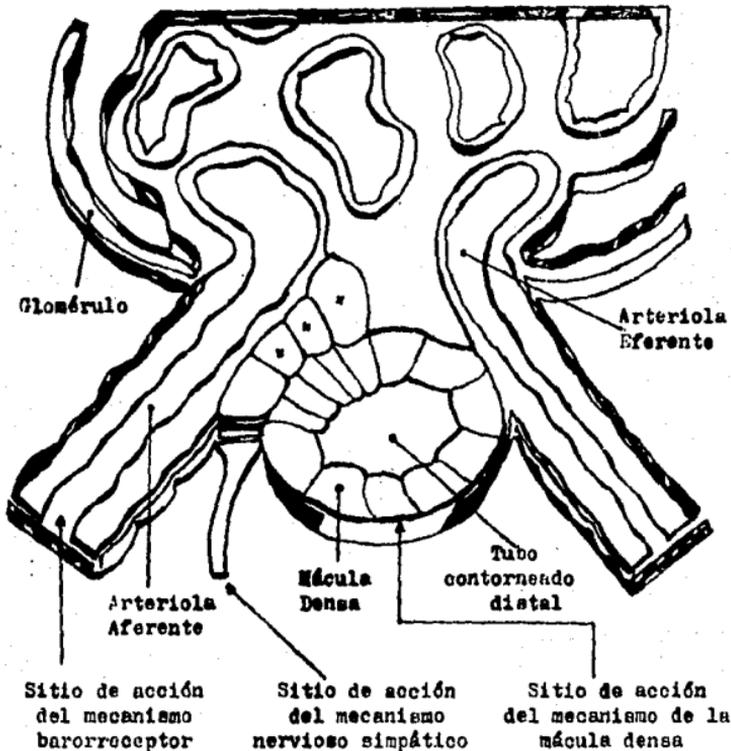
Existen tres mecanismos teóricos de controlar la liberación de la renina. Estos pueden actuar independientemente o conjuntamente.

De acuerdo con una teoría, la liberación de la renina es controlada por receptores vasculares que se encuentran en las arteriolas aferentes que son sensibles a los cambios en la presión de perfusión. Cuando aumenta la presión arterial, las células de las paredes de las arteriolas aferentes son distendidas; ello inhibe la liberación de renina. Por el contrario, la disminución de la presión arterial relaja las células sensibles al estiramiento y se aumenta la liberación de renina, (16,17).

En vista de que las células de la mácula densa en la porción distal del túbulo contorneado son semejantes en estructura a las células yuxtaglomerulares, algunos investigadores creen que estas células pueden regular la liberación de renina. Un incremento en la carga de sodio en la mácula densa, inhibe la liberación de reni

Figura 2.

Sitios de acción de los Mecanismos Teóricos de la liberación de Renina en el Aparato Yuxtaglomerular.



+ Células yuxtaglomerulares (epitelioides) con gránulos de renina

na, mientras que la disminución en el sodio produce el efecto opuesto, es decir, un aumento en la liberación de renina, (2, 6, 16, 17).

La estimulación eléctrica de los numerosos nervios simpáticos de las células juxtaglomerulares, puede activar la liberación de renina. En forma semejante el estímulo de los receptores adrenérgicos beta en las paredes arteriolas del riñón, puede producir liberación de renina, sin sin ningún cambio en la presión arterial (2, 5, 12, 13, 16, 17).

Aunque sea importante el papel de los nervios simpáticos en la liberación de renina, se considera como secundario a otros mecanismos.

Resumiendo, la liberación de renina es debida a cambios que pueden ser de naturaleza física (presión), química (sodio), o nerviosa (simpáticos), (2, 5, 16, 17).

El "Angiotensinógeno" es una gran molécula proteica de globulina alfa plasmática, parte de la cual actúa como el sustrato de la renina, Fig.3.

El hígado es la fuente principal de este sustrato de la renina. Las glándulas suprarrenales pueden ser otro sitio de producción de angiotensinógeno, (16, 17).

La reacción entre el angiotensinógeno y la renina se produce en el plasma (donde circula el angiotensinógeno), en la linfa, y más localmente, en el riñón.

La renina hidroliza la unión leucina-leucina en el angiotensinógeno para liberar angiotensina I.

La "Angiotensina I" es un decapeptido virtualmente inactivo.

La Angiotensina I produce un efecto dipsogénico (generador de sed) pero carece de efectos sobre la presión arterial o sobre la -

Figura 3.

Porción reactiva de la molécula de Angiotensinógeno (sustrato de -  
renina).

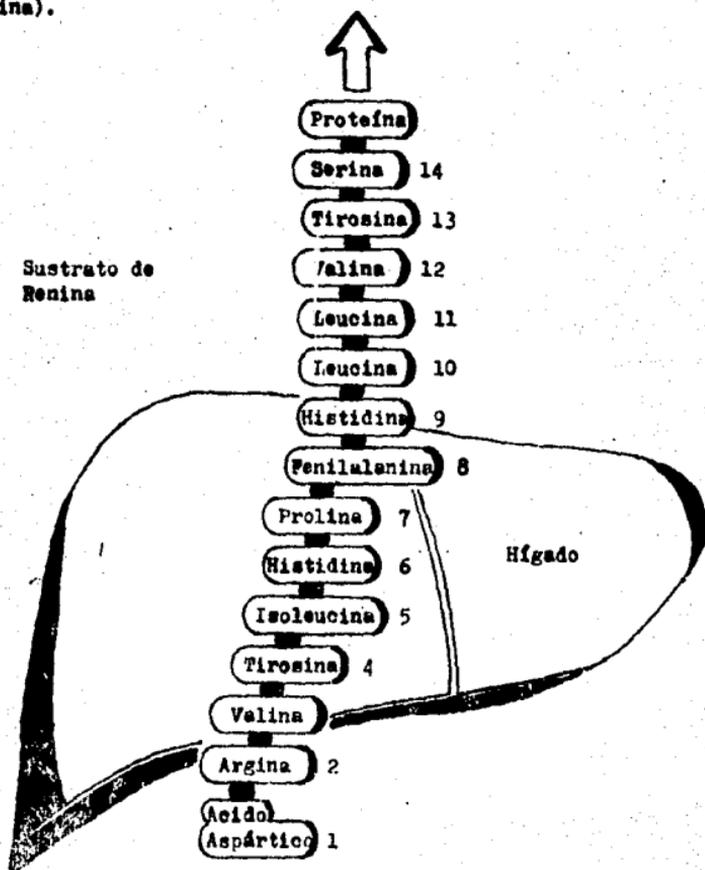
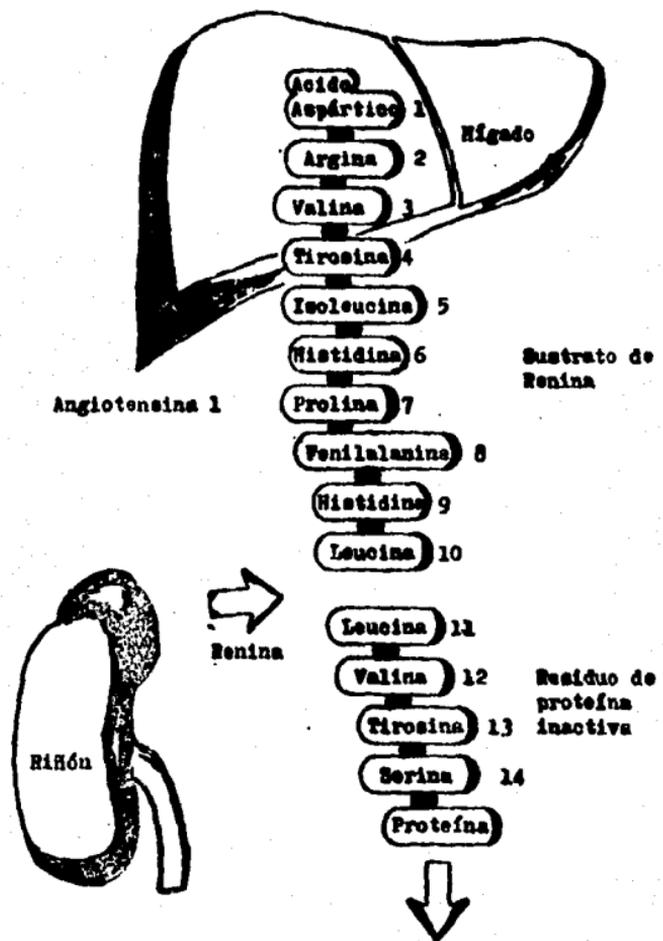


Figura 4.

Conversión del Angiotensinógeno (sustrato de renina) en Angiotensina I.



secreción de aldosterona, Fig. 4.

Al circular por los riñones y por los pulmones, la angiotensina I interactúa con la "enzima de conversión de angiotensina" para producir angiotensina II.

La "Enzima de Conversión de Angiotensina" (ECA), es una dipeptidil carboxipeptidasa, también conocida como "Peptidil dipeptidasa" contenedora de zinc, cuyo peso molecular es de aproximadamente de 135,000 que se encuentra en las células endoteliales de los vasos de casi todos los órganos del cuerpo. Se considera a los pulmones debido a su enorme red vascular, como el sitio más importante no sólo para la generación de la ECA, sino también para la conversión de la angiotensina I en angiotensina II, (2, 9, 14, 20), Fig. 5.

La ECA produce la separación de un dipéptido terminal leucina e histidina, del decapeptido angiotensina I, para producir el octapéptido angiotensina II, -una de las sustancias vasoconstrictoras más potentes que se conocen-. (2, 9, 14, 20).

Aunque el pulmón es el sitio principal de conversión, el riñón sirve como un centro de conversión secundario. La rapidez a la cual la angiotensina I se convierte en angiotensina II es tal que la conversión se produce al realizar la sangre un solo paso a través de la red vascular pulmonar, (2, 9, 14, 20).

Investigaciones recientes han demostrado que la ECA es la misma enzima que causa la degradación del vasodilatador bradikinina -separándole un dipéptido del carboxilo terminal. El hecho de que una sola enzima, la ECA; por una parte active a una sustancia precursora potente y por otra inactive a un potente vasodepresor, es algo poco común y está siendo actualmente investigado, (9, 10).

La "Angiotensina II", Es un octapéptido sumamente activo, resulta de la interacción de la angiotensina I y de la ECA en los --

Figura 5.

Conversión de la Angiotensina I en Angiotensina II.

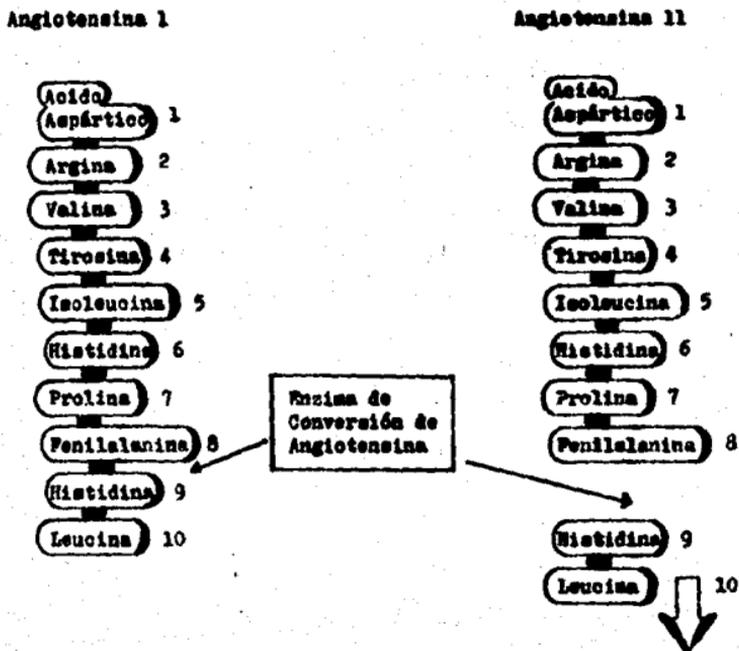
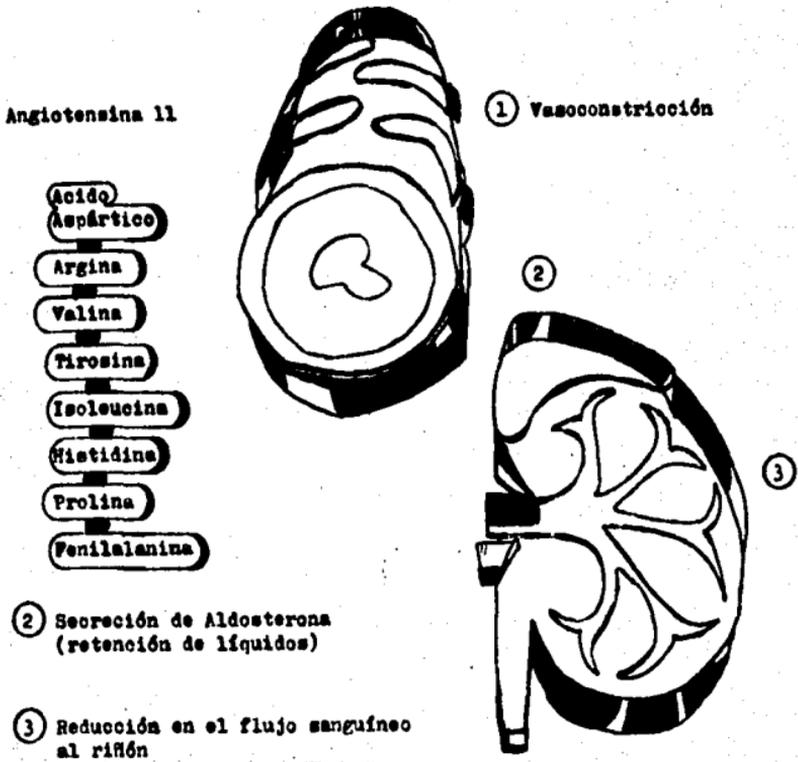


Figura 6.

Los efectos de la Angiotensina II.



pulmones y en los riñones, (16, 17), Fig. 6.

Como vasoconstrictor, la angiotensina II es 10 a 20 veces más potente que la norepinefrina, (2).

Las acciones de la angiotensina II han sido bien comprobadas y documentadas. Produce la constricción de los músculos lisos de las paredes vasculares causando una elevación en la presión arterial. Actúa sobre la corteza suprarrenal estimulando la liberación de aldosterona, lo que causa un aumento en la retención de sodio y agua. La evidencia creciente señala a la angiotensina II como el principal regulador de la secreción de aldosterona. La angiotensina II ejerce un efecto directo sobre la hemodinámica renal: mediante su acción vasoconstrictora sobre la circulación de la corteza renal, la angiotensina II disminuye el flujo sanguíneo renal y aumenta la retención de sodio. Además, la angiotensina II actúa sobre la médula de la suprarrenal, liberando catecolaminas. Las catecolaminas, epinefrina y norepinefrina, estimulan la liberación de renina, la cuál a su vez produce más angiotensina I. Una propiedad final de la angiotensina II es su acción dipsogénica. El efecto neto de todas estas acciones es el aumento del volumen sanguíneo total y la elevación subsiguiente de la presión arterial (2, 5, 12, 16, 17, 24).

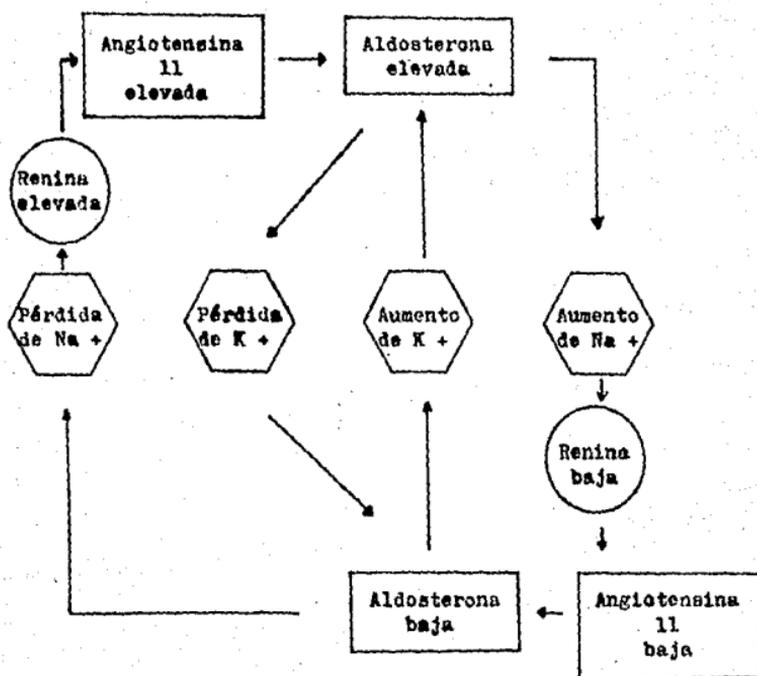
La "Aldosterona" es un esteroide extremadamente potente secretado por las células de la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal. La función principal de la aldosterona es ayudar al organismo en la regulación del sodio. Es secretada principalmente como respuesta a las disminuciones en el sodio del suero y a los aumentos del potasio en el suero. Su secreción es parcialmente mediada por la angiotensina II, (2, 16), Fig. 7.

La aldosterona hace que el aparato gastrointestinal, las glán

Figura 7.

Anillo de retroalimentación de "Doble Ciclo".

(Adaptado en parte, de una descripción de Laragh JH: An approach to the classification of Hypertensive states, en Davis JO, Laragh JH, Selwyn A (eds) "Hypertension Mechanism, Diagnosis & Management". - New York, HP Publishing Co, Inc, 1977, pp 1-13.



dulas sudoríparas y principalmente el nefrón, conservan sodio y excretan potasio. La deficiencia de aldosterona causa pérdida de sodio, hipovolemia, e hipotensión. El exceso de aldosterona causa retención de sodio, líquido extracelular excesivo, e hipertensión arterial, (2).

La influencia que ejercen las variaciones de los niveles de renina y angiotensina II sobre la secreción de aldosterona, y consecuentemente sobre la reabsorción renal del sodio y la excreción de potasio, se ilustran en la Fig. 7.

Esencialmente, los niveles elevados de renina y de angiotensina II dan por resultado un aumento en la secreción de aldosterona. El resultado de lo anterior es un aumento en la reabsorción de sodio y en la excreción de potasio. Si la reabsorción de sodio persiste, la liberación de renina está suprimida y los niveles de angiotensina II disminuirán. Este último efecto reduce la secreción de aldosterona de manera que se reabsorbe menos sodio y se excreta menos potasio, (2, 5, 16, 17).

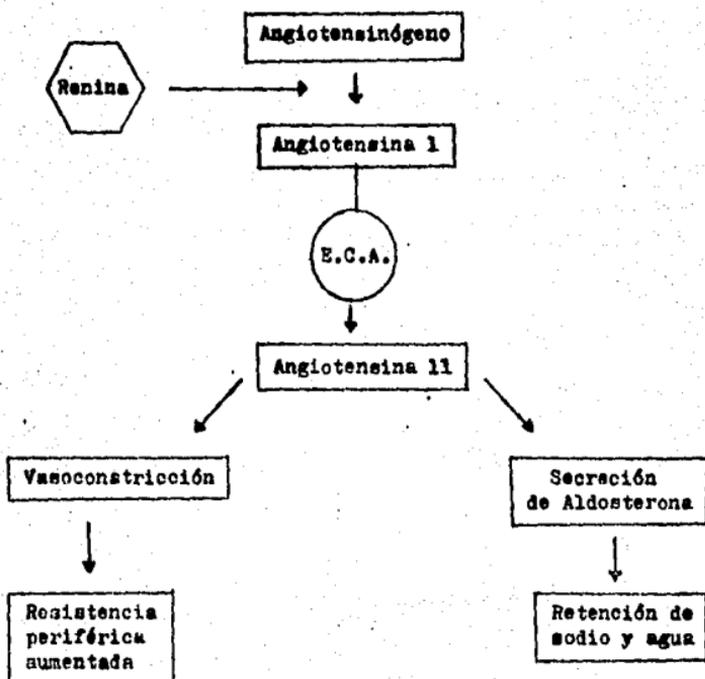
El "Efecto del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona sobre la Presión Arterial" radica en que todos los componentes de este sistema trabajan conjuntamente como un anillo de retroalimentación interrelacionado. El diagrama de flujo muestra el mecanismo de reacción en cadena del sistema RAA, Fig. 8.

Una presión arteriolar más baja de lo normal, la carga de sodio disminuida, o la activación de los nervios simpáticos de las células yuxtaglomerulares, pueden estimular la liberación de renina, (2, 16).

El sustrato de la renina, el angiotensinógeno, se origina en el hígado y circula por la corriente sanguínea. La renina y el angiotensinógeno interactúan para formar la angiotensina I. Esta

Figura 8.

El Sistema "Renina-Angiotensina-Aldosterona" en acción.



interacción se lleva a cabo principalmente en el riñón, donde se libera la renina, (2, 4).

Mientras circula en la sangre, la "enzima de conversión de angiotensina" actúa sobre la angiotensina I. La ECA es liberada de las células endoteliales de los vasos. Los pulmones son la fuente principal de la ECA y el sitio más importante de la conversión de la angiotensina I en angiotensina II, (5, 16, 17).

La angiotensina II actúa elevando la presión arterial en dos maneras: primero, estimulando la secreción de aldosterona por la glándula suprarrenal, lo que subsiguientemente aumenta la retención de sodio y de agua; segundo, actúa directamente sobre los vasos sanguíneos causando vasoconstricción, (2, 5, 16, 17).

En el funcionamiento normal del sistema RAA, entra en acción un mecanismo de retroalimentación negativo en cuanto aumenta el sodio en el plasma, y la angiotensina II causa que la presión arterial o el volumen sanguíneo alcancen un nivel crítico. Este mecanismo de retroalimentación negativo, suprime la producción de renina por las células juxtaglomerulares de la corteza renal y por lo tanto, invierte el aumento en la presión arterial, (2, 16, 17).

## CAPITULO IV.

**CAPTOPRIL  
COMO PRIMER INHIBIDOR FARMACOLOGICO  
DEL SISTEMA "RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA".**

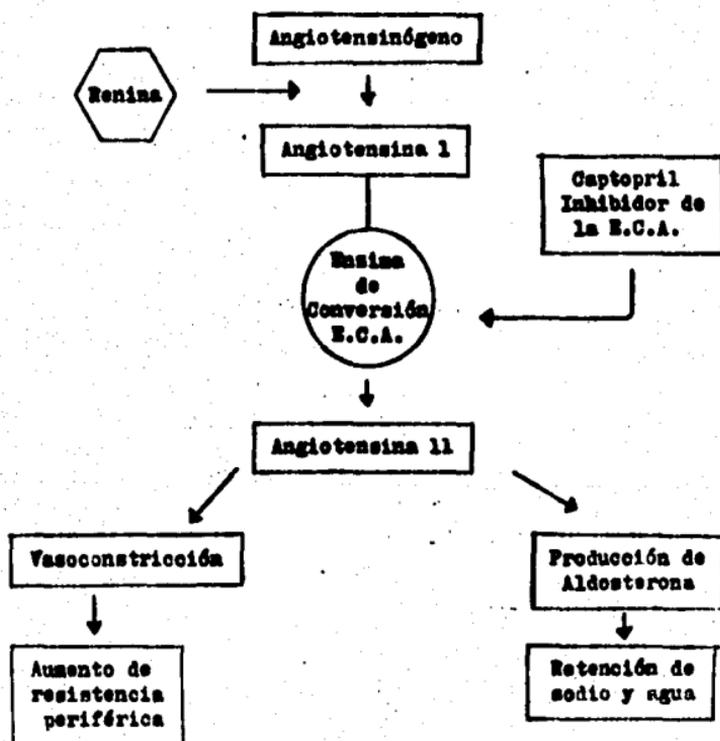
Para muchos investigadores químicos, el sistema "renina-angiotensina-aldosterona" pareció ser el sitio adecuado para intervenir farmacológicamente en los pacientes con padecimientos cardiovasculares (tales como la hipertensión arterial o la insuficiencia cardíaca), en los cuales frecuentemente se encuentra elevada la resistencia periférica y la retención de sodio y de agua (1, 15, 18, 24)

Existen numerosos medicamentos para tratar la hipertensión arterial y la mayoría de ellos tienen algún efecto, bien sea primario o secundario, sobre el sistema RAA (7,24). En particular, los investigadores tuvieron especial interés en la posibilidad de inhibir a la "enzima de conversión de angiotensina", de tal manera que se evitara la conversión de angiotensina I en angiotensina II (1, 2, 5, 7, 9, 24).

En la búsqueda de una sustancia que pudiera inhibir la producción de la angiotensina II bloqueando a la "enzima de conversión de angiotensina" ECA, los investigadores de los laboratorios ----

Figura 9.

Sitio en donde interviene el fármaco inhibidor "D-3-mercaptopropionil-L-prolina" (Captopril) en el Sistema "Renina-Angiotensina-Aldosterona". (RAA)



SQUIBB estudiaron las propiedades farmacológicas de un péptido obtenido del veneno de la serpiente brasileña *Bothrops Jararaca*. -- Aunque éste péptido venenoso sí inhibió a la ECA, su estructura -- química de tipo proteico es tal que solamente puede ser administrada por vía endovenosa, tres veces al día, lo cual resulta muy problemático e incómodo para el paciente. No obstante, las propiedades de éste péptido proporcionaron la base para investigar y caracterizar a la "enzima de conversión", lo que a su vez proporcionó el "primer inhibidor" de la ECA, activo por vía oral: Captopril (20, 24, 26, 30), Fig. 9.

## CAPITULO V.

## QUIMICA DEL CAPTOPRIL.

La búsqueda de un compuesto activo por vía oral, culminó con el desarrollo del primer "inhibidor de la enzima de conversión" - muy activo y eficaz por vía oral denominado: Captopril

Los científicos alegaron que éste inhibidor podría ser producido por succinil aminoácido de longitud correspondiente al dipéptido escindido por la "peptidil dipeptidasa" o enzima de conversión" (9, 14, 20).

Esto quedó confirmado en la realidad y llevó en definitiva a la síntesis de un derivado Carboxi-ácido o mercapto-ácido que obra como potente inhibidor competitivo de la enzima, siendo - el más activo el: Captopril (9, 20).

Nombre químico: D-3-mercapto-2-metilpropionil-L-prolina.

Fórmula empírica:  $C_9 H_{15} NO_3 S$

Peso molecular: 217.28

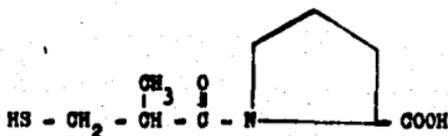
Fórmula estructural:



**Propiedades Físicas:**

El Captopril es un polvo cristalino de color blanco o blanquizo, soluble en agua (aproximadamente 50 mg/ml), en metanol, en etanol, y es parcialmente soluble en cloroformo y en acetato de etilo. (9, 20).

Su fórmula estructural es :



## CAPITULO VI.

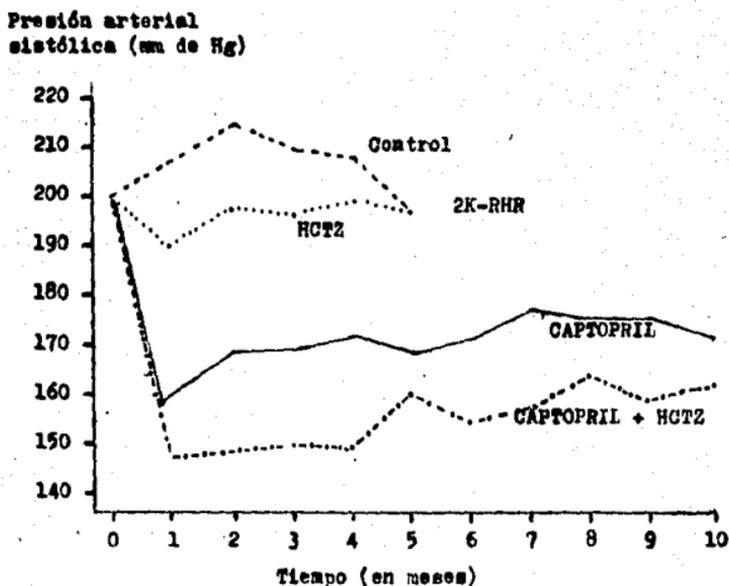
ESTUDIOS PRECLINICOS.  
ACTIVIDAD ANTIHIPERTENSIVA.

Antes de administrar Captopril a los pacientes se estudió extensamente en animales para obtener una mejor comprensión de su modo de acción y para probar su eficacia a largo plazo en las diferentes formas de hipertensión arterial. Estos estudios experimentales proporcionaron valiosos datos relacionados con la forma en que este medicamento podía actuar en los seres humanos, (1, 9, 20)

En ratas con hipertensión renovascular (producida mediante el Bloqueo de una arteria renal), el tratamiento con Captopril, administrado en una sola toma al día, redujo la presión arterial en un promedio de unos 50 mmHg a lo largo de un período de diez meses. La adición de hidroclorotiazida -un diurético que por sí mismo había resultado enteramente ineficaz en los estudios- al régimen de otro grupo de ratas tratadas con Captopril dio por resultado una reducción todavía mayor de la presión arterial. En contraste, más de la mitad de las ratas en ambos grupos, el de control y el que fue tratado sólo con hidroclorotiazida, murieron durante los primeros cinco meses de tratamiento, (2, 20, 21, 27), Fig. 10.

Figura 10.

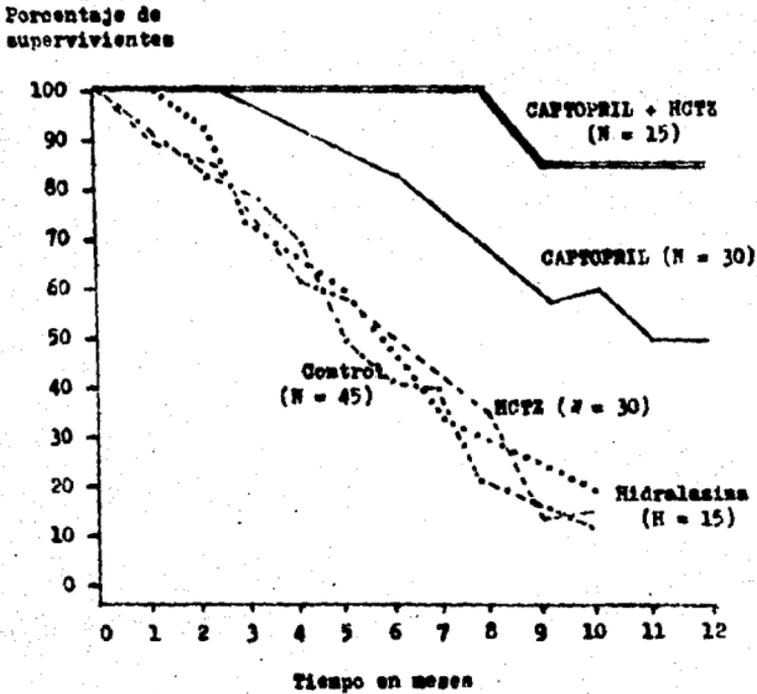
Efecto antihipertensivo de Captopril solo y con hidroclorotiazida, en 15 ratas hipertensas.



En la figura de arriba se muestran los efectos de Captopril solo - (30 mg/kg/día por vía oral), y de Captopril más hidroclorotiazida - (HCTZ, 6 mg/kg/día por vía oral) sobre la presión sistólica (media EE) en ratas (cepa 2K-RHR) con dos riñones, pero hechas hipertensas mediante la ligadura de una de sus arterias renales.

Figura 11.

Reducción de la mortalidad en ratas hipertensas renales tratadas con Captopril.



En otros estudios, en los que se incluyeron grupos de tres ratas hipertensas, uno sin tratamiento, otro en el que fueron tratadas con hidroclorotiazida y el otro con hidralazina, la mayoría de esas ratas hipertensas murieron con hipertensión severa después de dos meses (Fig.11).

En contraste, la mayoría de las ratas hipertensas tratadas con Captopril o con la combinación de Captopril e hidroclorotiazida, a los doce meses aún estaban vivas. La hipertrofia cardíaca que desarrollaron las ratas hipertensas no tratadas volvió a la normalidad al ser tratadas con Captopril, (20, 21, 27).

En otros estudios preclínicos:

- Captopril produjo disminuciones importantes en la presión arterial de animales hipertensos, independientemente de los niveles de renina (21).
- El efecto del Captopril fue más potente con el uso concomitante de un diurético en los animales hipertensos, (21,27).
- Captopril produjo efectos escasos o no modificó en nada la presión arterial de animales normotensos saturados con sodio, (27,-28).
- La interrupción de la administración de Captopril se caracterizó por un regreso lento a los niveles de hipertensión arterial previos al tratamiento, sin que hubiera efecto de rebote, (20, 21).

## CAPITULO VII.

## MECANISMO DE ACCION.

El Captopril se administró por primera vez hace aproximadamente siete años a pacientes hipertensos y la mayoría de los estudios indican que el efecto antihipertensivo del Captopril es primordialmente debido a la reducción en los niveles de angiotensina II que se produce cuando el Captopril inhibe la acción de la "enzima de conversión de angiotensina" ECA, (1).

La angiotensina II eleva la presión rápidamente, de dos maneras: Primera, produciendo la constricción de las paredes de los vasos, lo cual dificulta el flujo sanguíneo. La presión arterial aumenta entonces para que se sostenga un flujo adecuado. Segunda, la angiotensina II estimula la secreción de aldosterona de la corteza suprarrenal, la cual determina un aumento en la retención de sodio y de agua. Esto da por resultado un aumento en el volumen sanguíneo total y una elevación de la presión arterial, (2, 5, 16, 17)

Aunque éste inhibidor es específico para la ECA, hay considerable controversia sobre su mecanismo de acción. Los estudios iniciales mostraron que la caída en la presión arterial después de la inhibición de la ECA, se correlacionaba directamente con las concentraciones pretratamiento de la renina circulante, (1, 20, 22).

Esto sugirió que la mayor utilidad posible del fármaco, sería en los pacientes con hipertensión medida por All, angiotensina II más que en hipertensión dependiente de volumen (1, 7).

El Captopril, sin embargo, especialmente cuando se combina con un diurético, disminuye la presión arterial en pacientes con concentraciones normales o bajas de renina (20, 23). Debido a ello, es difícil correlacionar la actividad de captopril con los niveles de renina en el plasma. En consecuencia, se ha sugerido la existencia de mecanismos adicionales y de otros sitios de acción del medicamento, (9).

Los resultados de estudios llevados a cabo por algunos investigadores sugieren que los niveles de renina plasmática no constituyen un índice adecuado de la participación de la angiotensina II en los estados hipertensivos, (1, 22). En vez de ello, la cantidad efectiva de angiotensina II en las paredes vasculares periféricas puede ser el factor de control en el mantenimiento o en el cambio de la presión arterial, (2, 4).

Los estudios realizados con angiotensina II radioactiva, indican que se fija en sitios receptores específicos en el músculo liso de los vasos, (29).

La "enzima de conversión de angiotensina" causa también la degradación de la bradikinina, que posee propiedades vasodilatadoras. Otros investigadores han emitido la hipótesis de que la inhibición de la ECA puede conducir a una elevación en el nivel de bradikinina en el plasma, lo cual iría asociado con un descenso en la presión arterial, (20, 30, 34).

Al reducir los niveles de angiotensina II, se disminuye la presión arterial no sólo por prevenir el efecto vasoconstrictor directo probado por el octapéptido sino también el inhibir varias ac

ciones indirectas de la angiotensina II, incluyendo efectos sobre el sistema nervioso simpático, y la zona glomerular de las glándulas suprarrenales y el balance de sodio. La angiotensina II aumenta la liberación presináptica de noradrenalina en respuesta a la estimulación nerviosa adrenérgica (5, 12). La respuesta vascular a la estimulación y a la noradrenalina, puede ser antagonizada por el Captopril, lo cual sugiere que la inhibición de la ECA puede disminuir la vasoconstricción neurogénica al bloquear los efectos -- presináptico y postsináptico de la angiotensina II.

Si tales efectos en el hombre son importantes, no está claro, pero el Captopril, a diferencia de muchos vasodilatadores arteriulares, no produce taquicardia refleja, lo cual sugiere que los reflejos autonómicos circulatorios están fuera de este sistema de control (7, 13, 19).

Por otro lado, el Captopril no parece afectar la actividad -- barorreflexa de los pacientes hipertensos; una explicación alternativa es que hay aumento de la actividad parasimpática. La medición de las catecolaminas circulantes durante el tratamiento con Captopril ha producido resultados contradictorios. Algunos grupos de científicos han reportado reducción plasmática de la noradrenalina pero otros no (13).

La mayoría de los investigadores no sólo han reportado y demostrado la caída de la angiotensina II con Captopril, sino también, la reducción concomitante de la aldosterona plasmática, (1, 7, 15, 20, 23, 26, 29).

No obstante, la reducción de la aldosterona plasmática no es probablemente crítica para el efecto antihipertensivo en el hombre, ya que algunos estudios muestran que su concentración se incrementa durante el tratamiento prolongado con Captopril, a pesar de que

los niveles de angiotensina II permanezcan bajos, (15).

Entonces los efectos benéficos del "inhibidor de la enzima de conversión" Captopril, sean probablemente el resultado de varios - mecanismos, cuya importancia relativa varía dependiendo de la condición que este siendo tratada.

En cualquier caso, parece que la acción del Captopril probablemente es única, en cuanto no actúa mediante los mecanismos que se asocian con los tratamientos antihipertensivos actualmente disponibles.

La acción única del Captopril se apoya además en los hechos adicionales siguientes:

- El Captopril no es un vasodilatador directo, en consecuencia, no causa efectos colaterales típicos producidos por los vasodilatadores: cefalea, taquicardia, o malestar gastrointestinal. Sin embargo, su acción reduce los niveles plasmáticos del potente vasoconstrictor, la angiotensina II, cuyo resultado es un efecto neto de vasodilatación, (1).
- Con Captopril no se produce efecto aparente sobre el sistema nervioso autónomo, el simpático o la función colinérgica, a nivel ganglionar, neuronal o de los receptores, (13).
- El uso del Captopril no modifica los efectos de la serotonina, de la acetilcolina, o de otras sustancias presentes -- que se saben afectan la presión arterial, (33).
- Al usar el Captopril no se han reportado efectos colaterales sobre el Sistema Nervioso Central, (7, 24).

Estos hallazgos refuerzan la conclusión, derivada de los datos obtenidos en animales y en seres humanos, de que Captopril hace descender la presión arterial primordialmente mediante la inhibición selectiva de la "enzima de conversión de angiotensina".

## CAPITULO VIII.

## TOXICOLOGIA.

La seguridad en el uso de Captopril fue estudiada extensamente en animales, antes de iniciar estudios clínicos en seres humanos. En estudios agudos realizados en ratones, los valores de  $LD_{50}$  para Captopril, por vía oral, por vía endovenosa, y por vía intraperitoneal, fueron respectivamente de 6,000 mg/kg, 1 000 mg/kg y 400 mg/kg, lo cual sugirió que se trataba de un compuesto particularmente seguro, (21, 27).

Los estudios crónicos realizados con Captopril, también demostraron la carencia de toxicidad importante, la no producción de tumores y la falta de efectos sobre la mortalidad de ratones o ratas tratadas con Captopril, usando dosis de unas 150 veces, aproximadamente, la dosis máxima usada en humanos. De igual manera, no se observaron efectos adversos importantes en monos tratados durante un año a dosis aproximadamente 50 veces la dosis máxima empleada en seres humanos. Sin embargo, en perros, el uso de Captopril produjo depresión de la médula ósea tanto en la serie mielóide como en la eritroide. Este fenómeno estuvo relacionado con la dosis empleada y fue reversible al cesar el tratamiento. Este efecto no se produjo en ratones, ratas o en monos tratados por periodos pro-

longados y con dosis más elevadas de Captopril, (17, 19, 20, 21, - 27, 35).

En estudios sobre la reproducción, realizados en ratas, hamsters y conejos, Captopril no causó efectos teratogénicos ni afectó de manera adversa la fertilidad. Se ha comprobado que Captopril es letal en los fetos de los conejos y de las ovejas, pero no se ha observado fetotoxicidad en el hamster o en los fetos de las ratas, (35).

## CAPITULO IX.

## FARMACOLOGIA CLINICA.

Antes de la iniciación de ensayos multicéntricos en gran escala sobre la eficacia y la tolerancia del medicamento, se llevaron a cabo varios estudios para establecer el perfil farmacocinético de Captopril, primero en animales y después en seres humanos.

## ABSORCION.

## ESTUDIOS CON DOSIS UNICA.

Captopril se absorbe rápidamente después de ser administrado por vía oral. Cuando se administraron a diez voluntarios sanos dosis únicas de 100 mg. marcado radiactivamente, pudo encontrarse sin modificaciones en la sangre después de 15 a 20 minutos de su administración, así como sus metabolitos, (14, 32), Fig. 12.

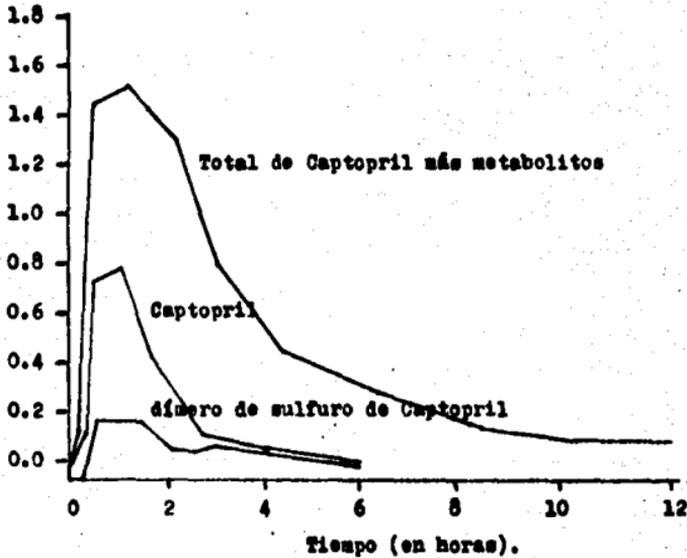
## ESTUDIOS CON DOSIS MULTIPLES.

La administración oral repetida de Captopril (100 mg cada ocho horas) a pacientes hipertensos, no alteró su absorción ni los niveles sanguíneos, (1, 4, 11, 32). Además no pudo comprobarse -

Figura 12.

Absorción de Captopril en estudios de dosis única (en voluntarios humanos normotensos).

Concentraciones en la sangre (mcg/ml).



Estos resultados van de acuerdo con los de los estudios realizados en sujetos normales, en los que Captopril indujo un bloqueo importante de las respuestas presoras a la Angiotensina I exógena en el transcurso de 15 minutos

Tabla No. 1.

Absorción de Captopril en estudios con dosis múltiples (en voluntarios hipertensos).

	Día 1	Día 10
<u>C<sub>max</sub></u> (mcg/ml)		
Total de Captopril inmodificado, más sus metabolitos	1.67±0.13	1.67±0.14
Captopril inmodificado	0.89±0.07	0.93±0.10
<u>T<sub>max</sub></u> (en horas)		
Total de Captopril inmodificado, más sus metabolitos	0.94±0.06	0.94±0.06
Captopril inmodificado	0.72±0.06	0.77±0.07

la existencia de acumulación de Captopril. La media de los valores de las concentraciones máximas en la sangre ( $C_{max}$ ) y el tiempo transcurrido para obtener las concentraciones máximas ( $T_{max}$ ) después de la administración de 100 mg de Captopril, marcado radiactivamente, se muestran en la Tabla 1. Se presentan los datos, tanto para Captopril sin modificar más sus metabolitos, y para Captopril inmodificado, durante el primer día y en el décimo día del estudio (32).

#### EFFECTO DE LOS ALIMENTOS.

Para determinar el efecto de la presencia de alimentos en el modo de absorción de Captopril, se diseñaron varios tipos de estudios cruzados siguiendo todos un mismo patrón representativo. Primero se administró a voluntarios sanos una dosis única de 100 mg de Captopril, marcada con isótopo radiactivo, después de haberlos tenido en ayunas durante toda la noche y, posteriormente, después de haber recibido un desayuno estándar. Hubo un intervalo de siete días separando la administración de las dos dosis de medicamento de Captopril inmodificada en la sangre, en cada uno de los sujetos estudiados, (25, 32).

Las concentraciones máximas de Captopril sin modificar, en la sangre, y la radioactividad total fueron significativamente más elevadas cuando se administró el medicamento a los sujetos en ayunas, en comparación con las concentraciones, después de que habían recibido el alimento.

Los valores del área bajo la curva, indican que la biodisponibilidad de Captopril se reduce 35% a 40%, por la presencia de alimentos en el tubo gastrointestinal. Consecuentemente, "Captopril-

debe ser administrado cuando menos "una hora antes de los alimentos" (32).

#### METABOLISMO.

In vivo, Captopril se convierte en su dímero disulfuro. También se forman mezclas de disulfuro con compuestos endógenos conteniendo tiol, tales como la L-cisteína. Los resultados experimentales sugieren que todos estos compuestos sufren interconversiones reversibles, (14, 32).

#### EXCRECION.

Captopril y sus metabolitos se excretan tanto en la orina como en las heces; sin embargo, la vía principal de excreción son los riñones. Cincuenta por ciento del medicamento no se modifica; la mayor parte del sobrante es el dímero disulfuro de Captopril y el disulfuro captopril-cisteína, (14, 32).

En estudios realizados en pacientes hipertensos con función renal normal, se analizaron las formas de excreción después de administrar dosis de 100 mg de Captopril marcada con isótopo radiactivo. La media de la radioactividad recuperada, expresada como porcentaje de la dosis "Administrada", fue  $57.1 \pm 1.4\%$  entre cero y 48 horas después de la dosificación. Esta radioactividad se distribuyó en un  $76.2 \pm 2.8\%$  en la orina y  $10.3 \pm 3.7\%$  en las heces fecales. Estos valores están de acuerdo con los que se han obtenido en sujetos normales, (1, 14, 24, 32).

La excreción en la orina se efectúa rápidamente, recuperándose aproximadamente la mitad de la dosis radiactiva, durante las -

Figura 13.

Excreción urinaria acumulada en Captopril y sus metabolitos.

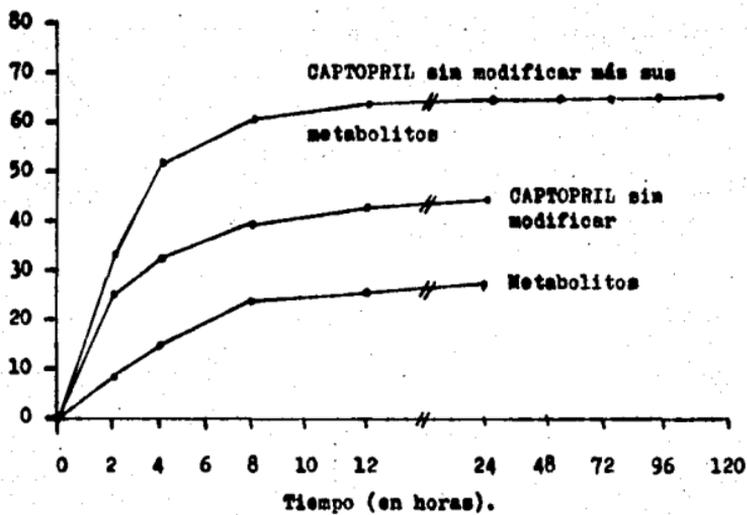
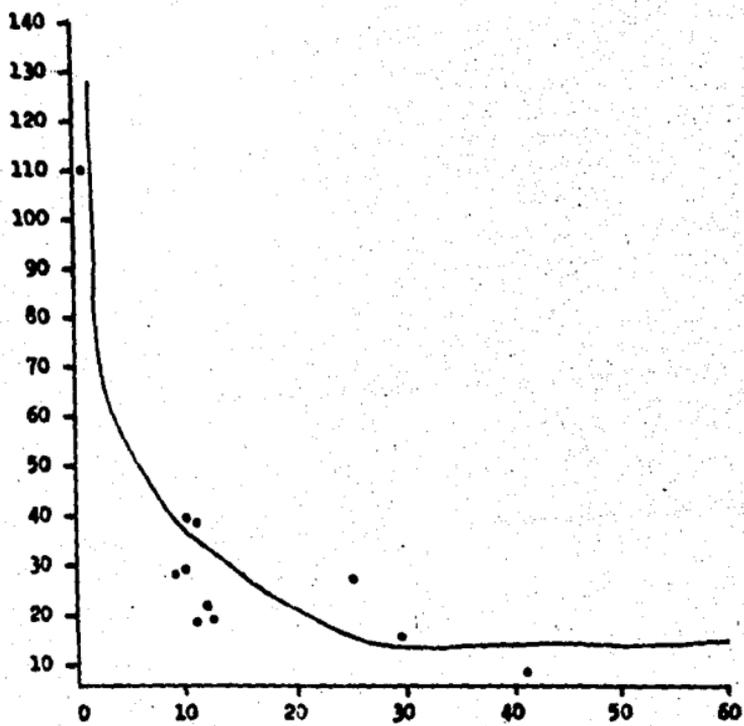
Porcentaje acumulado  
de la dosis.

Figura 14.

Relación entre la depuración de creatinina endógena y la vida media de eliminación de Captopril marcada con isótopo radiactivo.

Tiempo (en horas).



Depuración de creatinina (ml/min)

primeras cuatro horas después de la administración del medicamento. En el transcurso de un período de 72 horas, se elimina en la orina más de un 35% de la dosis "absorbida", (32).

La media ( $\pm$  EMM) de la excreción urinaria acumulada de Captopril y de sus metabolitos y la radioactividad total, se muestran en la fig. 13. Estos valores están expresados como % de dosis únicas orales de 100 mg de Captopril marcado con isótopo radioactivo, administradas a grupos de diez voluntarios humanos sanos.

#### EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL.

Puesto que Captopril se excreta principalmente por los riñones, la vida de eliminación aparente de Captopril y de sus metabolitos aumenta conforme la función renal disminuye. También la distribución relativa de Captopril y de sus metabolitos en la sangre total, difiere significativamente en los pacientes con insuficiencia renal, en comparación con lo que sucede en sujetos normales. - En la insuficiencia renal, se ha encontrado menos Captopril sin modificar y más metabolitos, principalmente disulfuros mezclados, de compuestos endógenos conteniendo sulfidrilo, (2, 14, 29, 32).

Como consecuencia de este aumento en la vida media de eliminación aparente, los pacientes con insuficiencia renal obtienen niveles de Captopril más elevados durante la fase de estado estable al dárseles una dosis diaria determinada que los pacientes con función renal normal. En consecuencia, deben ser modificados los esquemas de dosificación que se utilizan en este tipo de pacientes, (29, 32).

En estudios realizados en grupos de seis pacientes y más, en-

quienes se estudió la eliminación de Captopril marcado con isótopo radioactivo, durante hemodíalisis, la media del porcentaje de radioactividad eliminada durante cuatro horas de hemodíalisis, fue -- aproximadamente de un 40% de la dosis, (32), Fig. 14.

Resumiendo la Farmacocinética de Captopril en sujetos normales y en sujetos hipertensos tenemos:

- La absorción es rápida, (32).
- Las concentraciones pico en la sangre generalmente se obtienen - en el transcurso de una hora, (32).
- La absorción se reduce por la presencia de alimentos en un 35% a un 40%, (14, 32).
- La fijación a las proteínas es solamente de un 2% a un 30%.
- Aproximadamente un 50% de la dosis se excreta en la orina en forma de Captopril (D-3-mercaptopropano-2-metilpropionil-L-prolina) sin modificar, (14, 32).
- Los principales metabolitos son un dímero disulfuro y disulfuros mixtos, (32).
- La vía principal de excreción es el riñón, (1, 14, 20, 32).
- No se produce ninguna acumulación significativa de Captopril.
- Los esquemas de dosificación deben modificarse en los pacientes con insuficiencia renal, (1, 20, 32).

## CAPITULO X.

EXPERIENCIA CLINICA.  
CAPTOPRIL EN LOS ESTADOS HIPERTENSIVOS.

Los efectos benéficos del Captopril sobre la hipertensión han sido ampliamente demostrados por un gran número de investigadores y subsecuentemente publicado en la literatura.

Las primeras pruebas clínicas fueron llevadas a cabo en pacientes con hipertensión severa, usando dosis altas de Captopril. Subsecuentemente, la eficacia del Captopril ha sido demostrada y comprobada en estudios multicéntricos en pacientes que padecían alguno de los grados de hipertensión como son la hipertensión esencial, hipertensión severa, hipertensión renovascular e hipertensión asociada a la insuficiencia renal crónica, usando en todas ellas - bajas dosis de Captopril, tanto en tratamiento a corto plazo como en tratamiento a largo plazo. .

Analizando datos tenemos que, 5673 pacientes habían recibido Captopril por tres meses, 4470 por seis meses, 3736 por nueve meses y 3219 por un año más. El efecto de Captopril sobre la presión arterial con el paciente sentado a lo largo de doce meses de tratamiento, se resume en la Tabla no. 2.

Tabla No. 2.

Eficacia de Captopril (total de pacientes).

	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Número de nacientes	5679	4770	3736	3219
Dosis diaria promedio de Captopril (mg/día)	152	162	159	158
Pre-tratamiento	181 /110	180/109	180/109	180/109
Post-tratamiento	152/92	150/91	149/90	148/90

El 79% de esos pacientes estaban recibiendo otros fármacos. - Para expresar los hallazgos de este estudio en forma entendible, - la población se dividió en cuatro cuadrantes: dosis bajas ( $\leq 150$  mg/día de Captopril) o dosis altas ( $> 150$  mg/día); los dos cuadrantes de dosis se subdividieron a la vez en aquéllos pacientes con función renal normal (creatinina sérica  $\leq 1.5$  mg/dl) y aquéllos con función renal alterada (creatinina sérica  $> 1.5$  mg/dl). La Tabla 3. muestra la reducción promedio observada en la presión arterial --- con el paciente sentado en cada uno de los cuatro cuadrantes a 1, - 3, y 12 meses, (26).

La dosis promedio de Captopril fue de 152 mg/día a los tres - meses. Después de 12 meses de tratamiento fue de 158 mg, lo que - evidenció que no se produjo tolerancia al fármaco. El 62.3% de -- los pacientes recibió dosis de Captopril de 150 mg/día o menos. - La toma más frecuentemente empleada fue de 25 mg (25.6%) y 50 mg - (37.2%), mientras que la frecuencia fue dos veces al día en el --- 13.8% y tres veces al día en el 77.2% de los casos.

El Captopril solo (21%) o en combinación con un diurético -- (42%), fueron los únicos medicamentos administrados en el 63% de - los pacientes resistentes al esquema antihipertensivo previo, quie nes eran comunmente hipertensos severos. Otro 31% de los pacientes recibieron Captopril y un diurético conjuntamente con otro antihi- pertensivo, usualmente un betabloqueador. El índice estimado de - suspensión de Captopril debido a falla terapéutica fue de 2.8% a - doce meses (método de la tabla de vida), lo que es aproximadamente la mitad de lo reportado en estudios previos usando dosis más al- tes de Captopril. En sesenta pacientes se suspendió el Captopril- debido a intervención quirúrgica, de ellos 50 fueron procedimien- tos renales o renovasculares inevitables.

Tabla No. 3.

Reducción en porcentaje de las presiones arteriales sistólica/diastólica (por cuadrante).

Función renal	Total dosis diaria Captopril (mg)	% Reducción sistólica/diastólica		
		1 mes	3 meses	12 meses
Creatinina sérica 1.5 mg/dl	150 mg/día	13.2/12.6	16.2/15.9	17.5/16.8
	150 mg/día	10.0/8.9	14.6/13.7	17.1/16.7
Creatinina sérica 1.6 mg/dl	150 mg/día	15.0/15.7	16.7/17.8	18.3/19.7
	150 mg/día	13.4/12.6	17.5/16.4	19.6/17.8

Tabla No. 4.

Respuesta de distintos tipos de hipertensión al tratamiento con Csp topiril (evaluación abierta, durante cuatro semanas).

Tipo de hipertensión	No. de pacientes	Media de la presión arterial previa al tratamiento	Media de la presión arterial posterior al tratamiento
Esencial	102	173/111	144/92
Renovascular	39	181/111	145/90
Asociada a la insuficiencia renal crónica	17	185/114	141/83
Todos	158	176/112	144/91

Tipo de hipertensión	No. de pacientes	Media de la disminución en la PDD (%)
Esencial	102	-16.6
Renovascular	39	-17.5
Asociada a la insuficiencia renal crónica	17	-26.3
Todos	158	-17.9

Tabla No. 5.

Respuesta global al tratamiento con Captopril en un estudio abierto de doce semanas de duración.

Semana	Diagnóstico	N	No. total de pacientes que respondieron
12	Hipertensión esencial	69	55 (80%)
	Hipertensión renovascular	30	25 (83%)
	Hipertensión asociada a insuficiencia renal crónica	10	10 (100%)
Total		109	90 (88%)

Los pacientes que respondieron incluyen aquellos que recibieron - Captopril con diurético y a los pacientes cuya presión diastólica - en decíbito se normalizó o disminuyó cuando menos en un 10%.

Aunque en los estudios previos de Captopril en poblaciones -- similares, la dosis promedio era mayor de 300 mg por día, este estudio muestra que se obtiene adecuada reducción de la presión arterial con cerca de la mitad de la dosis (promedio global de 156 -- mg/día), al emplear intervalos mayores para los ajustes en la dosis e introducir un diurético más tempranamente, (27, 29).

La respuesta global de la presión arterial al Captopril ha sido excelente en cada uno de los tipos etiológicos de hipertensión arterial y la importancia de dosis bajas de Captopril últimamente ha sido bien establecida, puesto que de esta manera se reducen los efectos indeseables sin disminuir la eficacia del fármaco, disminuyendo así los grupos de pacientes con riesgo de presentar los -- efectos colaterales más serios, Tablas No. 4 y 5.

La eficacia del Captopril ha sido mucho más efectivo que muchos agentes estándares, sin la común asociación de efectos colaterales de la terapia hipertensiva. Una importante característica de la terapia con Captopril es la marcada sensación de bienestar reportada por los pacientes, resultando así una positiva mejoría en la calidad de vida de los pacientes con enfermedad hipertensiva de cualquier tipo. Lo que trae como consecuencia a nivel fisiológico del paciente una positiva preservación de fluido sanguíneo en los órganos vitales y la disminución a la incidencia de debilidad--acarreada por los efectos colaterales comparada con otros antihipertensivos, (1, 2, 15, 18, 24, 26, 29).

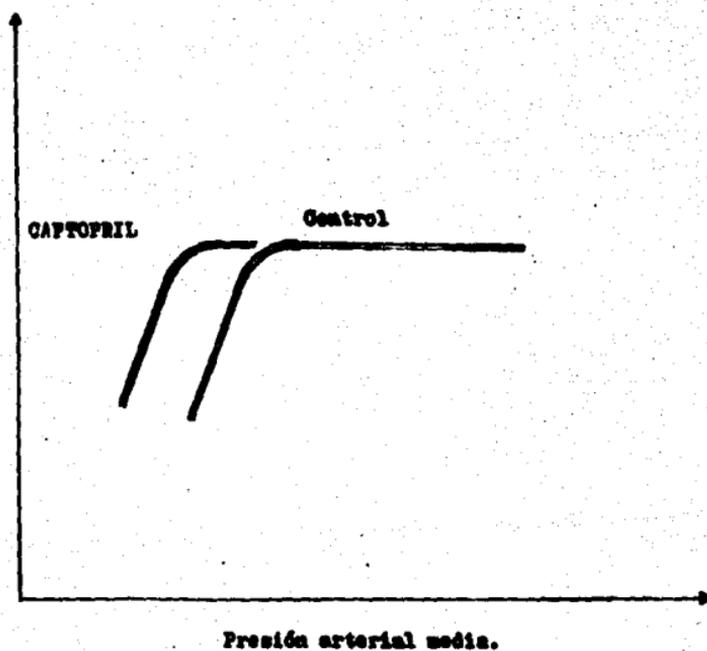
El Captopril ha mostrado un incremento en el fluido sanguíneo renal y el buen mantenimiento del fluido sanguíneo tanto en el corazón como en el cerebro durante la terapia con ésta droga, (1, 15, 18, 29), Fig. 15.

El efecto benéfico del primer "inhibidor de la enzima de con-

Figura 15.

Captopril en el fluido sanguíneo cerebral

Fluido sanguíneo cerebral.



versión de angiotensina" por vía oral: Captopril combinada con su falta de efectos colaterales centrales, es probablemente el resultado de varios mecanismos, cuya importancia radica en que ha revolucionado el tratamiento de muchos pacientes hipertensos,

#### CAPTOPRIL EN LA HIPERTENSION ESENCIAL.

Numerosos estudios han señalado la eficacia de la "inhibición de la enzima de conversión de angiotensina", para disminuir la presión arterial en la hipertensión esencial, usando una terapia con Captopril, (2, 26, 29, 33).

A diferencia de la hipertensión acelerada o renovascular, los niveles pretratamiento de renina no predicen siempre la respuesta al Captopril, pero sí parece existir correlación con la inhibición de la ECA, lo cual sugiere que la caída de la presión arterial es debida a la inhibición de dicha enzima. La administración inhibe en forma significativa la actividad retornando a la normalidad dentro de las siguientes doce horas, (2, 26, 29).

La prescripción convencional del Captopril en pacientes con hipertensión esencial es de tres veces al día; estudios tales como el realizado por la Administración de Veteranos, concluyen que -- 37.5 mg dos veces al día, es tan eficaz como 50 mg tres veces al día, al igual que lo son las dosis aún más bajas combinadas con un diurético, (7).

#### CAPTOPRIL EN COMBINACION CON DIURETICOS DEL TIPO TIAZIDICO.

La mayoría de los pacientes han requerido la adición de un -- diurético tiazídico para controlar la presión arterial. Es de en-

fatizarse que la combinación de Captopril con una tiazida, reduce considerablemente los efectos adversos del diurético (incremento en glucemia, ácido úrico, y colesterol, así como hipokalemia). Si aumenta o no la impotencia inducida por tiazídicos, es algo que en la actualidad se desconoce, (20, 24, 26, 27, 29).

En un estudio controlado en el que se incluyeron pacientes con hipertensión esencial no complicada, se comparó Captopril con un placebo. Después de cuatro semanas de tratamiento, 79 (66%) de 120 pacientes, respondieron al tratamiento con Captopril solo, -- (29). Fig. 16.

Hacia la duodécima semana, 86 (88%) de 98 pacientes habían -- respondido al tratamiento con Captopril sólo o en combinación con un diurético del grupo de las Tiazidas. Se consideró que habían -- respondido cuando sus presiones arteriales se normalizaron, o bien cuando habían presentado una disminución en la presión diastólica en decíbito de un 10% o más; (29).

Las acciones de Captopril y los diuréticos, parecen ser complementarias aún en los casos en que todas las demás terapéuticas han fallado.

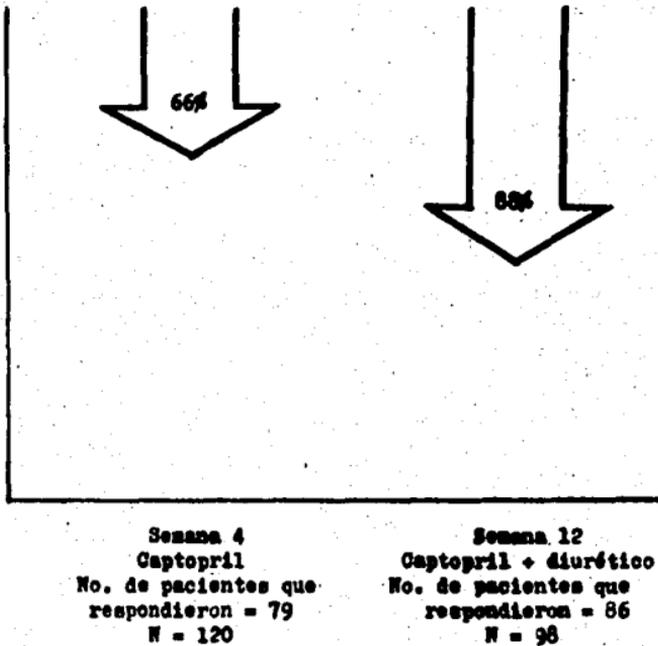
Es sabido que los diuréticos causan depleción de volumen que da por resultado el estímulo del sistema "renina-angiotensina-aldosterona" (RAA). Captopril inhibe el sistema RAA, reduciendo al mínimo la posibilidad de un efecto presor. Por lo tanto, en el tratamiento de la hipertensión esencial, el uso de Captopril conjuntamente con un diurético permite:

- Potenciación de la eficacia, (20, 23, 24, 26, 27, 29).
- Disminución de la posibilidad de taquifilaxis, (20, 29).
- Reducción en el riesgo de hipokalemia, (23, 24, 26).
- Disminuye la cantidad de dosis necesaria de cada uno de los agentes, (20, 24).

Figura 16.

Respuesta terapéutica a Captopril con o sin diurético.

Porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento



## CAPOZIDE.

Actualmente los científicos investigadores de los Laborato---  
rios SQUIBB estudian el desarrollo analítico de un fármaco, total-  
mente nuevo, cuyo nombre es: Capozide. Este fármaco es la combina-  
ción del inhibidor enzimático D-3-mercaptopropionil-L-pro-  
lina y el diurético hidroclorotiazida, de ahí su nombre. Es una -  
preparación farmacéutica simple que ofrecería al paciente:

- Acción sinérgica lo cuál da más control efectivo que el diuréti-  
co solo.
- Atenuación de los efectos colaterales inducidos por el metaboli-  
smo del diurético como es la hipokalemia, incremento de ácido úri-  
co, colesterol y glucemia.
- Un control más efectivo de la presión sanguínea en un mayor núme-  
ro de pacientes que han sido tratados con una combinación de be-  
tabloqueadores y diuréticos.
- Una notable mejoría en la calidad de vida del paciente.
- Un régimen de dosificación simple - la dosis diaria de Capozide-  
es de una a dos tabletas, con control de la presión sanguínea, -  
la cual se mantendría con una tableta diaria de Capozide una vez  
por día.

## CAPTOPRIL VS PROPRANOLOL.

La eficacia del Captopril se comparó con la del propranolol -  
en un estudio que incluyó pacientes con hipertensión esencial dis-  
tribuidos al azar en un grupo u otro de tratamiento. Tanto Cpto-  
pril como propranolol se administraron tres veces al día y las do-  
sis fueron tituladas durante un período de cuatro semanas hasta --

llegar a una dosis máxima diaria de 450 mg y de 360 mg, respectivamente, Tabla No. 6. y Figura 17.

Tabla No. 6.

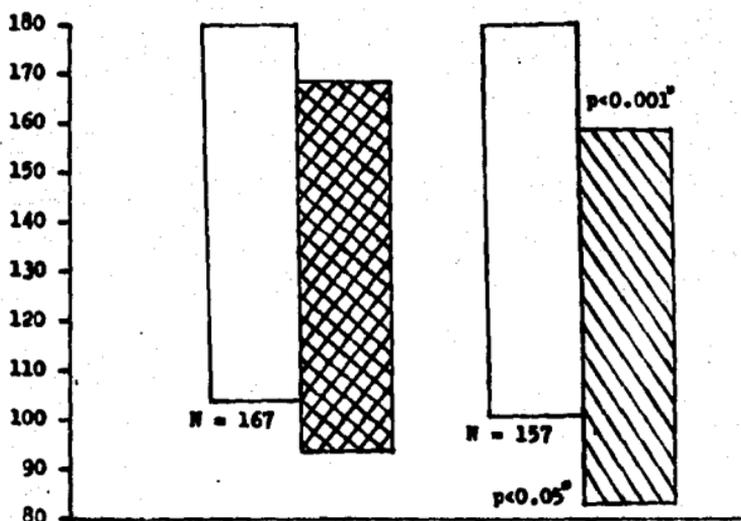
## Eficacia de Captopril y del Propranolol.

	Captopril	Propranolol
No. de pacientes	134	82
Media de la PDD antes del tratamiento (en mm de Hg)	109.7	109.6
Media de la PDD a las cuatro semanas (en mm de Hg)	94.0	94.5
Variación ajustada (%)	-14.6	-14.0

Figura 17.

Estudio comparativo utilizando dosis bajas de Captopril y Propranolol en la hipertensión esencial.

Presión sanguínea (mm Hg)



Control



CAPTOPRIL



Propranolol (91.7 mg)

\*Diferencia entre los  
tratamientos

#### Hallazgos del estudio:

- Las reducciones en la presión arterial obtenidas con uno u otro de los medicamentos usados en este grupo de pacientes, fueron equivalentes.
- Los pacientes que no respondieron adecuadamente a cualquiera de los dos medicamentos empleados solos, mejoraron cuando ambas drogas se dieron concomitantemente.

#### CAPTOPRIL EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL REFRACTARIA GRAVE.

La eficacia de Captopril como tratamiento para la hipertensión arterial refractaria grave se ha demostrado anteriormente, usualmente en combinación con un diurético, y en especial, cuando la hipertensión arterial ha sido resistente al tratamiento estándar (4, 20, 24, 26).

Independientemente, debe tenerse especial cuidado en este grupo de pacientes, sobre todo si están depletados de volumen, o si están recibiendo bloqueadores adrenérgicos, ya que el uso indiscriminado de este inhibidor de la ECA, puede causar pronunciada caída de la presión arterial (hipotensión); (18, 20, 24, 26).

Generalmente, esto puede ser evitado suspendiendo los diuréticos cuando es posible y restituyendo el volumen intravascular con solución salina, para después dar una dosis de prueba de 6.25 mg de Captopril, (18).

La eficacia de Captopril solo o en combinación, se comparó con la del tratamiento estándar triple (TET: diurético/betabloqueador/hidralazina) en un estudio realizado en pacientes con hipertensión refractaria grave y en el que fueron distribuidos al azar en-

ambos grupos de tratamiento. A algunos pacientes que fueron tratados con Captopril se les dió también un diurético o un diurético más un beta-bloqueador si el tratamiento con Captopril solo no había bastado para lograr un control adecuado de la presión arterial. Los resultados del tratamiento, después de ocho semanas, se muestran en la Fig 18.

Captopril -en combinación con un diurético o con un diurético más un beta-bloqueador- proporciona tratamiento eficaz para muchos pacientes con hipertensión arterial severa que no responden al tratamiento con el TET. Antes de la introducción de Captopril, el TET había sido ampliamente considerado como la combinación de medicamentos antihipertensivos más eficaz para tratar tales casos, -- hasta entonces disponible, (18).

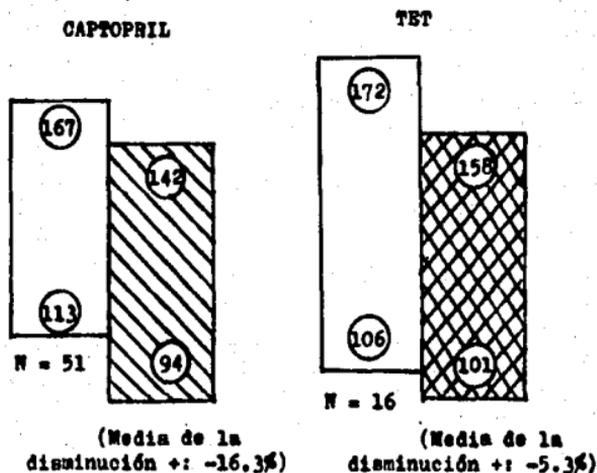
Hacia la duodécima semana solamente un 10% de los pacientes - en el grupo de TET presentaba respuestas favorables, en comparación con un 54% de pacientes en el grupo tratado con Captopril ( $p < 0.01$ )

En el tratamiento de la hipertensión arterial refractaria grave con Captopril se observa:

- Se obtiene una respuesta marcadamente mayor en la presión arterial usando Captopril (solo o en combinación) que con el tratamiento estándar triple (diurético/beta-bloqueador/hidralazina).
- Se considera este medicamento como el medicamento de elección en el tratamiento de la hipertensión arterial refractaria grave, así como en el de la hipertensión renovascular
- Usando solo este medicamento o en combinación, redujo con éxito la presión arterial virtualmente en todos los pacientes hipertensos resistentes al tratamiento

Figura 18.

Captopril vs tratamiento estándar triple.



-  Presión arterial de base (mm d Hg)
-  Respuesta al régimen con Captopril
-  Respuesta al TET

## CAPTOPRIL Y LA ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA (ARP).

En los estudios abiertos, no controlados, usando Captopril, - la actividad de renina plasmática antes del tratamiento fue medida y relacionada con la respuesta de la presión arterial en los pacientes. Los resultados en 178 pacientes con hipertensión moderada a severa se muestran en la tabla No. 7.

Aunque el grado de las respuestas es mayor conforme la actividad de renina plasmática aumenta, Captopril ofrece un tratamiento-antihipertensivo eficaz, cualquiera que sea el nivel de renina plasmática, (20, 24, 26).

### RESULTADOS DEL TRATAMIENTO PROLONGADO EN LA HIPERTENSION SEVERA.

Los estudios realizados con Captopril solo o en combinación - con otros agentes antihipertensivos, han sido conducidos durante - periodos de más de dos años.

Un total de 531 pacientes fueron admitidos en un estudio que - está siendo llevado a cabo actualmente y en el cual se les ofreció la oportunidad de recibir Captopril durante cinco años. Solamente 25 pacientes interrumpieron el tratamiento con Captopril durante - el estudio -7 debido a que no respondieron en forma adecuada y 18 - por la producción de efectos colaterales-. El progreso logrado -- hasta la fecha en este estudio se presenta en la Figura 19.

Al final del primer año del estudio, había datos disponibles - sobre 210 pacientes. Los resultados mostraron una disminución de - la presión arterial en decibito que fueron en promedio final de -- 142/30 mm de Hg. Los efectos antihipertensivos de Captopril pudie

Tabla No. 7.

Grado de las respuestas<sup>a</sup> en relación con la ARP previa al tratamiento.

Niveles de la ARP <sup>22</sup> (ng/ml/hr)	N	Número total de pacientes que respondieron <sup>b</sup>	No. de pacientes que respondieron pero requirieron el uso de un diurético y/o una dieta baja en sodio
Bajo: <2	66	42 (64%)	14 (33%)
Normal: ≥2<6	60	45 (75%)	16 (31%)
Elevado: ≥6	52	48 (92%)	11 (23%)

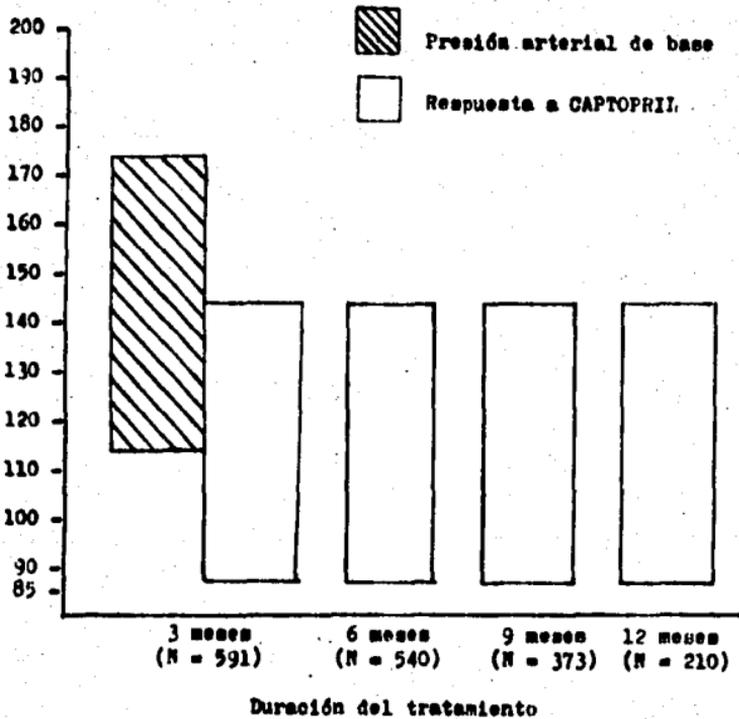
<sup>a</sup> Fin del período con placebo vs fin de la fase de tratamiento en el hospital.

<sup>b</sup> El número total de quienes respondieron incluye a los pacientes - cuya presión diastólica en decúbito (PDD) se normalizó y aquellos - en quienes la PDD disminuyó en un 10% o más. .

Figura 19.

Estudios multicéntricos confirman la eficacia de su uso prolongado.

Promedio de las presiones  
sistólica y diastólica en  
decibito (en mm de Hg).



ron ser medidos precozmente en el curso del tratamiento. La reducción en los niveles de la presión arterial generalmente fue progresiva lográndose el máximo efecto en unas cuantas semanas. (4,11, 15,24).

Los resultados globales del estudio indicaron que Captopril, solo o en combinación, puede controlar la presión arterial durante períodos prolongados de tiempo, notándose lo siguiente:

- No hay reducción en la eficacia terapéutica.
- No hay evidencia de producción de taquifilaxia.
- No se hace necesario modificar mayormente la dosificación durante el uso prolongado.
- Tolerancia excelente por parte del paciente.

Resumiendo, los resultados de los estudios clínicos en pacientes hipertensos, indican las siguientes ventajas terapéuticas importantes de Captopril:

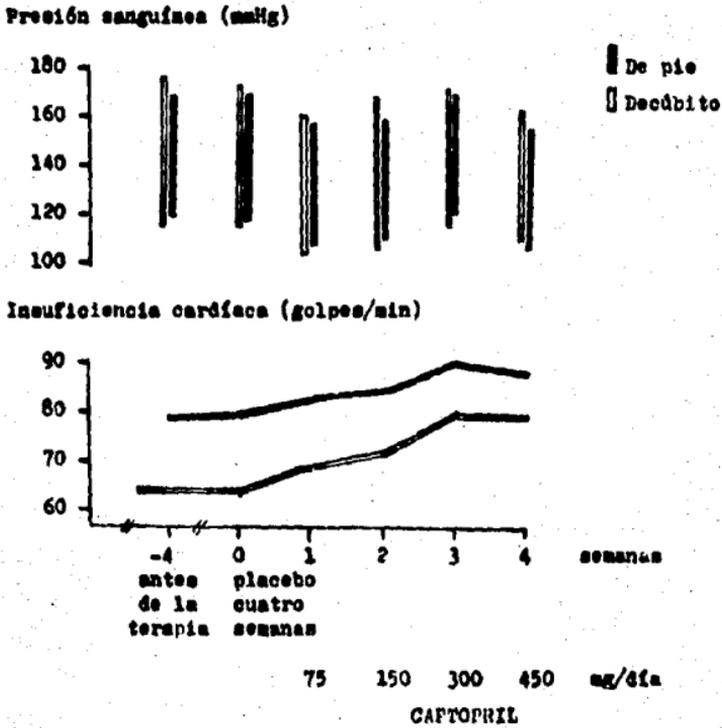
- Este medicamento usado solo y en combinación, es tan eficaz como cualquiera de los agentes antihipertensivos, actualmente existentes.
- En combinación con un diurético, Captopril es uno de los tratamientos antihipertensivos más eficaces que actualmente existen (24).
- Captopril, solo o en combinación, ha mostrado ser superior al tratamiento estándar triple.

#### CAPTOPRIL EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.

En 1979 los científicos pensaron que el Captopril podría ser una prometedora adición al arsenal disponible para el tratamiento-

Figura 20.

Hemodinámica: Captopril en la hipertensión, en la insuficiencia --  
cardíaca y presión sanguínea.



de la insuficiencia cardíaca congestiva resistente a otros fármacos. Figura 20.

La eficacia de Captopril en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca ha sido evaluada, tanto en "estudios agudos" como en "estudios crónicos", en los que se incluyó a pacientes cuya insuficiencia cardíaca era resistente al tratamiento con digitálicos y con diuréticos.

#### "Resultados de los Estudios Agudos".

Para evaluar los efectos hemodinámicos agudos producidos por Captopril, se administraron dosis únicas orales (de 25 a 150 mg) a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). En la mayoría de los pacientes, la iniciación del efecto se produjo en el transcurso de treinta minutos. El efecto máximo para cada variable hemodinámica, por lo común, se hizo evidente dentro de la primera hora y media (1). Tabla No. 8.

(ICC) debida a enfermedad isquémica del corazón o a enfermedad miocárdica primaria, refractaria a la digital y a los diuréticos.

Después de ocho semanas de tratamiento, se cateterizó nuevamente a algunos pacientes para reevaluar los efectos hemodinámicos de Captopril. En estos pacientes, la mejoría hemodinámica se encontró que se había sostenido durante el período transcurrido de ocho semanas. (1).

#### "Comparación con Nitroprusiato".

Puesto que el nitroprusiato es el medicamento estándar para inducir cambios hemodinámicos rápidamente en los pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva aguda, es interesante -

Tabla No. 8.

Efectos hemodinámicos máximos de Captopril en pacientes con Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC).

Variables hemodinámicas	N	Antes de Captopril	Efecto máximo	Medida de la variación (%) <sup>a</sup>
Débito cardíaco (L/min)	90	3.30(±0.09)	4.40(±0.12)	33.6
Resistencia vascular general (dina seg cm <sup>-5</sup> )	88	1,899(±64)	1,178(±47)	-40.1
Presión capilar pulmonar cuña o de enclavamiento (en mm de Hg)	85	26.1(±0.8)	15.2(±0.8)	-45.7

<sup>a</sup> p < 0.001

comparar la acción del nitroprusiato administrado por vía intravenosa con el de Captopril por vía oral (1, 24, 26). Tabla No.9.

Los datos indican que los efectos hemodinámicos agudos de Captopril son aproximadamente los que se logran usando el vasodilatador estándar, nitroprusiato, administrado por vía endovenosa, (1, 24, 26). Tabla No. 9.

#### "Resultados de los Estudios Crónicos".

Se administró Captopril tres veces al día a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y las dosis fueron tituladas durante un período de ocho semanas, empezando con una dosis inicial de 75 mg/día hasta alcanzar 450mg/ día, si era necesario. (11).

La eficacia clínica de Captopril se evaluó en términos de lo siguiente:

- Cambio en la clasificación de los pacientes conforme a la Clasificación Funcional de la New York Heart Association (NYHA) (véase más adelante para encontrar la descripción de estas clases) (1, 7, 11, 26).
- Mejoría sintomática.
- Evidencia objetiva (reacción de eyección y duración de la prueba de esfuerzo en la banda sin fin) (1, 11).

La clase de los pacientes conforme a la Clasificación Funcional de la NYHA, mejoró en uno o más niveles en 86% de los pacientes tratados con Captopril; ninguno de ellos sufrió deterioro en la clasificación. Tabla No. 10.

La Clasificación Funcional de la NYHA, es una evaluación global del estado funcional de un paciente, basándose en el grado de disnea o de dificultad respiratoria que presenta a consecuencia de la actividad física:

Clase 1: La actividad física ordinaria no produce "fatiga angr

Tabla No. 9.

Efectos hemodinámicos pico de Captopril por vía oral vs Nitroprusiato por vía endovenosa.

	Nitroprusiato		Variación %
	Control	Pico	
Presión capilar pulmonar cuffa o de enclavamiento (en mm de Hg) (15 pacientes)	23.5	14.1	-42
Índice de latido (ml/latido/m <sup>2</sup> ) (27 pacientes)	25.8	32.4	26
	Captopril		Variación %
	Control	Pico	
Presión capilar pulmonar cuffa o de enclavamiento (en mm de Hg) (15 pacientes)	24.5	13.5	-45
Índice de latido (ml/latido/m <sup>2</sup> ) (27 pacientes)	25.7	32.6	26

Tabla No. 10.

Clases de clasificación Funcional de la NYHA antes y después del --  
tratamiento con Captopril.

Clase de los pacientes conforme a la Clasificación Funcional de la NYHA, antes de usar Captopril	Clase de los pacientes conforme a la Clasificación Funcional de la NYHA después de -- usar Captopril				
	I	II	III	IV	
44 pacientes en Clase III	5	18	14	7	0
46 pacientes en Clase IV	1	9	12	18	6

mal", disnea, palpitaciones, ni crisis anginosas.

Clase II: Una actividad física mayor que la ordinaria hace -- que se produzcan síntomas, pero no se observa malestar en reposo. Los pacientes de la Clase II a veces se les subdivide en subclases de acuerdo con la severidad de los síntomas: "IIA" cuando son ligeros y "IIB" cuando son moderados.

Clase III: La actividad física ordinaria produce síntomas, pero no se presenta malestar en reposo.

Clase IV: Cualquier actividad física produce síntomas. Estos síntomas se presentan también en reposo.

Con Captopril se mejoraron los síntomas clave de la insuficiencia cardíaca. La mejoría sintomática se hizo evidente después de una semana de tratamiento y se sostuvo durante las ocho semanas completas de la duración de éste. Tabla No. 11.

Los pacientes tratados con Captopril experimentaron un aumento significativo y progresivo en el tiempo de la tolerancia al ejercicio. En los pacientes que habían sido tratados con Captopril -- durante más de un año, el tiempo de tolerancia al ejercicio había aumentado 92%. La fracción de eyección, medida por el método de radionúclidos y por medio de ultrasonido, aumentó 13% y 31%, respectivamente. Tabla No. 12.

Un gran número de estudios hemodinámicos agudos han mostrado que el Captopril incrementa el gasto cardíaco y reduce la presión arterial media, la resistencia vascular periférica, la presión de la aurícula derecha, la presión pulmonar y la presión capilar en cuña. Los efectos benéficos parecen estar relacionados a la actividad plasmática de renina pretratamiento (11).

Tabla No. 11.

Mejoría sintomática después de ocho semanas de tratamiento con Captopril.

Variación en la severidad de los síntomas											
	Dianea		Fatiga		Ortopnea		Dianea paroxifíca nocturna		Edema periférico		
	Semana		Semana		Semana		Semana		Semana		
	1	8	1	8	1	8	1	8	1	8	
N	36	35	35	36	36	34	34	33	36	35	
Antes del tratamiento.	3.3	3.3	3.3	3.2	1.1	1.0	1.7	1.7	1.0	1.0	
Captopril	2.6 <sup>u</sup>	2.7 <sup>u</sup>	2.5 <sup>u</sup>	2.2 <sup>u</sup>	0.3 <sup>a</sup>	0.2 <sup>a</sup>	0.3 <sup>b</sup>	0 <sup>c</sup>	0.4 <sup>a</sup>	0.3 <sup>b</sup>	
Clave	1.0 = ninguna 2.0 = ligera 2.5 = moderada 3.0 = marcada 4.0 = invalidante				0 = ninguna 1 = 45° 2 = 45°		Número de crisis/semana		0 = ninguna 1 = ligero 2 = moderado 3 = marcado		

<sup>u</sup>p<0.001

<sup>a</sup>p<0.01

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Tabla No. 12.

Mediciones objetivas de la mejoría después del tratamiento con Cap-  
topril.

Prueba de esfuerzo en banda sin fin (seg)	No. de pacien- tes	Duración del tratamiento (en días)					
		0	7	28	56	90	180
	28	273	347 <sup>*</sup>	385 <sup>*</sup>	391 <sup>*</sup>	398 <sup>*</sup>	410 <sup>*</sup>
Fracción de eyección							
Radionúclido	13	0.227	0.260 <sup>*</sup>		0.257 <sup>†</sup>		
Ultrasónico	14	0.26	0.31 <sup>†</sup>		0.34		

\* p<0.001

† p<0.05

‡ p<0.01

En algunos pacientes con niveles de renina circulante muy altos, la hipotensión arterial produce síntomas, pero la mayoría tolera notablemente bien la reducción en la presión arterial, posiblemente porque el Captopril incrementa el flujo sanguíneo cerebral. Se cree que la reducción de la postcarga es debida a la disminución de los niveles de angiotensina II, pero éste puede no ser el único mecanismo involucrado, ya que al suspender el Captopril, se provoca súbito incremento de angiotensina II y de la presión arterial, sin que en forma aguda haya disminución aparente de la función cardíaca. La caída en la precarga manifestada por reducciones en la presión de la aurícula derecha y de la presión capilar en codo, sugieren que el Captopril puede tener un efecto venodilatador, gracias a su posible acción sobre el sistema nervioso simpático (5, 10, 25).

El tratamiento a largo plazo con Captopril ha producido mejoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca, tanto en forma objetiva como subjetiva. Los cambios hemodinámicos benéficos se han sustentado ecocardiográfica y centellográficamente, así como en pruebas de esfuerzo. Sin embargo, esos estudios pueden ser criticados por el hecho de que no fueron estudios controlados. Hasta este momento, se han publicado tres estudios controlados doble ciegos. Todos ellos han confirmado el uso benéfico del Captopril en falla cardíaca. En el más grande es éste, el 80% del grupo con Captopril mostró mejoría clínica, comparando con el 27% del grupo con placebo, y la tolerancia al ejercicio se incrementó en 24%, comparado con 0.4%, respectivamente (1, 5, 10,).

Aún no está claro si el tratamiento con Captopril cambia el curso de la insuficiencia cardíaca congestiva avanzada. En tales pacientes, aún se piensa que la mortalidad se relaciona estrecha-

mente al grado de la falla cardíaca; la mayoría de estos pacientes muere súbitamente, quizás debido a arritmia ventricular y no de insuficiencia cardíaca progresiva. Dos de los estudios controlados con Captopril, han demostrado mayores índices de mortalidad con placebo, más que con Captopril. Otro estudio controlado, si bien pequeño, mostró que las arritmias ventriculares disminuyeron con Captopril, (1, 11, 15).

Una gran variedad de condiciones cardíacas han respondido favorablemente, incluyendo la enfermedad isquémica, valvulopatías, cardiomiopatía alcohólica o idiopática. Por otro lado, el Captopril parece no ser útil en hipertensión pulmonar primaria, lo que sugiere que la angiotensina II no juega un papel importante en la perpetuación de tal condición.

Por lo anterior las dosis de Captopril han variado ampliamente. Las dosis bajas (37.5 mg) son eficaces, pero la mayoría de los médicos han usado dosis diarias de 75-300 mg. La dosis inicial usual ha sido de 25 mg. Debido a la variedad de la respuesta inicial, la terapéutica debe iniciarse en el hospital.

#### ALDOSTERONISMO PRIMARIO.

En el aldosteronismo primario no asociado con tumor, la hipokalemia, el hiperaldosteronismo y la hipertensión arterial pueden ser normalizadas con la inhibición de la ECA. Esto está en armonía con los estudios en pacientes que demuestran el aumento de la sensibilidad de las suprarrenales a la angiotensina II.

No se ha observado el mismo efecto en pacientes con adenoma suprarrenal, productor de aldosterona.

**OTRAS CONDICIONES QUE RESPONDEN AL CAPTOPRIL.**

El Captopril ha sido usado con éxito variable en un amplia -- gama de estados clínicos, no siempre asociados a la estimulación -- del sistema "renina-angiotensina". Estos incluyen:

- Edema idiopático
- Síndrome de Bartter (donde se ha observado hipertensión arterial aguda)
- Cirrosis con ascitis
- Crisis renal por esclerosis generalizada
- Fenómeno de Raynaud
- Síndrome de Cushing

Sin embargo, el número de pacientes estudiados es pequeño, lo que hace difícil definir el papel terapéutico del Captopril en estos estados clínicos.

## CAPITULO XI.

## SEGURIDAD Y TOLERANCIA.

## REACCIONES ADVERSAS.

Tanto se ha escrito sobre los efectos colaterales putativos -- del Captopril, que se explica el porqué muchos científicos piensan -- que es un medicamento tóxico y que debe evitarse su uso, a menos -- que se trate de pacientes con hipertensión intratable o con falla -- cardíaca refractaria. Nada puede estar más lejano de la verdad, ya que al limitar su uso a los pacientes con hipertensión complicada y siendo la insuficiencia renal la complicación más frecuente y al ad ministrar Captopril especialmente a pacientes con enfermedad de la Colágena, se ha creado paradójicamente una imagen equivocada de la seguridad del medicamento. Parte de esto ha sido debido a que en -- los estudios iniciales, no se tomó en cuenta que el Captopril se ex creta por vía renal, por lo que debieron darse dosis menores en pre sencia de falla renal.

Posteriormente, se descubrió que aún en los pacientes con función renal normal, muchos de los efectos colaterales del Captopril -- se relacionaban con la dosis, los que podían evitarse al usar menos de 150 mg/día, sin pérdida o con pérdida mínima de la eficacia (22).

Con este nuevo enfoque, un espectro completamente diferente de la toxicidad del medicamento está emergiendo.

Es también claro, que esta sustancia no posee los efectos adversos que muchos de los antihipertensivos comúnmente usados. Entonces, la fatiga, los trastornos sexuales, el broncoespasmo, la depresión anímica, la hipokalemia, la hiperucemia, y la diabetes mellitus, no son ya problemas de los pacientes que reciben al primer-inhibidor de la "enzima de conversión de angiotensina" ECA, Captopril, (11, 12, 13).

Varias publicaciones recientes han reportado los efectos adversos del Captopril, en estudios clínicos llevados a cabo incluyendo a más de 6,000 pacientes que recibieron tratamiento para la hipertensión arterial o la insuficiencia cardíaca. En uno de los estudios denominado "Uso General del Captopril", 4839 pacientes fueron tratados de uno a doce meses (4220 con hipertensión esencial a severa, 107 con hipertensión leve y 522 con hipertensión renovascular). La dosis no excedió los 150 mg al día, los resultados dieron a conocer que en general, la reacciones adversas son benignas y transitorias. Las dos que se presentaron con más frecuencia fueron las siguientes:

- Exantema o erupción cutánea: se produjo en aproximadamente un 10% de los pacientes. El exantema algunas veces acompañado de fiebre, prurito y eosinofilia, generalmente ocurre en las primeras semanas del tratamiento. En la mayor parte de los pacientes en los que se ha continuado su administración, la reacción dérmica ha desaparecido (80%). El problema de exantema fue más frecuente cuando se usaba dosis de Captopril mayores de 150 mg al día, (8).
- Disgeusia o alteración en el sentido del gusto: se presentó en -

aproximadamente un 6% de los pacientes. Al igual que con la erupción cutánea, la disgeusia, o más raramente la ageusia, ocurren más frecuentemente con dosis altas de Captopril, especialmente en los pacientes con daño renal. La alteración del gusto es usualmente transitoria, aún a pesar de continuar el tratamiento, (8, 11).

La práctica y uso del captopril indican que ambos efectos habitualmente son reversibles y autolimitados.

Las observaciones de los estudios indican que en los pacientes hipertensos, la hipotensión arterial puede producirse en el transcurso de unas horas después de la dosis inicial de Captopril, especialmente en los pacientes que tienen depleción de volúmenes resultante de un intenso tratamiento con diurético, de una dieta con restricción de sal importante, o debido a diálisis. La hipotensión también puede producirse en pacientes con hipertensión dependiente de renina. En estos tipos de pacientes, se recomienda una vigilancia médica estrecha durante una hora después de la administración de la dosis inicial. (6, 11, 23).

En los pacientes con insuficiencia cardíaca en quienes la presión arterial es normal o baja, puede asociarse una hipertensión arterial pasajera después de administrar cualquiera de las primeras dosis de Captopril. Habitualmente este efecto es bien tolerado, y se manifiesta por un breve y ligero aturdimiento o no presenta ningún síntoma. Se recomienda una supervisión médica estrecha al principio del tratamiento, (11).

Esta respuesta hipotensiva transitoria no constituye una contraindicación para la administración de dosis posteriores de Captopril, (11, 26).

## EFFECTOS COLATERALES.

Sobre el efecto renal de Captopril se ha reportado la producción de proteinuria ( $>0.1$  g por día) en el 0.6% de los pacientes en el estudio de "Uso general del Captopril"; este efecto puede estar relacionado con la inhibición de la "enzima de conversión de angiotensina" y en teoría, sería esperado, pues la mayoría de estos pacientes presentaba manifestaciones previas de enfermedad renal. En aproximadamente 75% de los pacientes con proteinuria tras Captopril, la pérdida urinaria de proteínas desapareció o disminuyó substancialmente, si disminuýese o no el Captopril.

Se ha descrito síndrome nefrótico en asociación con Captopril y las hipótesis renales han mostrado glomerulopatía membranosa, (6, 11, 23, 26, 33, 34, 28).

En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuyó o desapareció en el curso de seis meses, independientemente de que se continuará o no el tratamiento con Captopril, aunque en algunos pacientes la proteinuria persistió. En los pacientes en quienes se produjo proteinuria, rara vez se observaron alteraciones importantes en el nitrógeno de la urea, en la sangre y en la creatinina del suero. Puesto que la mayoría de los casos la proteinuria se produjo hacia el octavo mes de tratamiento con Captopril, se recomienda que se busque proteína en la orina de los pacientes antes de iniciar el tratamiento, y subsecuentemente a intervalos de un mes durante los primeros ocho meses y periódicamente después.

Todos estos resultados sugieren que la presencia del relativamente no reactivo grupo sulfhidrilo sea irrelevante para explicar la mencionada toxicidad, (9).

Casi invariablemente la neutropenia se ha desarrollado dentro de los primeros tres meses del tratamiento y condnente se resuelve en forma rápida al suspender el compuesto, pero dicha anomalía se observó más frecuentemente en los pacientes con insuficiencia renal, y también en pacientes con enfermedades del tejido conjuntivo, en los sujetos a tratamiento con medicamentos inmunodepresores, la actuación de fármaco en forma sinergista con el Captopril, o en aquéllos en los que había una combinación de los factores antes señalados. Solamente en estos pacientes deberán hacerse cuentas de glóbulos blancos y cuentas diferenciales cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y periódicamente después.

El efecto adverso más preocupante que se ha escrito en infinidad de artículos médicos para Captopril, ha sido la neutropenia. Los trastornos hematológicos provocados por Captopril han sido revisados extensamente, (33, 34).

En pacientes con función renal normal, juzgada por los niveles séricos de creatinina, y sin evidencia de "Enfermedad de la Colágena" (Lupus eritematoso generalizado o esclerodermia), la frecuencia de neutropenia fué de 0.02%. Cuando había insuficiencia renal, la frecuencia de neutropenia se incrementó 20 veces, a 0.4%. En cambio en los pacientes con Enfermedad de la colágena e Insuficiencia Renal, hubo un incremento adicional de veinte veces, a 7.2%. Entonces, no hay razón para monitorizar las cuentas leucocitos en pacientes con función renal normal, mientras que en los pacientes con insuficiencia renal, se deben realizar biometrías hemáticas cada dos semanas durante los primeros tres meses del tratamiento.

Debe instruirse a los pacientes que vayan a ser tratados con -

Captopril que informen de cualquier signo de infección como ardor faríngeo persistente, si se recibe información de éste tipo, inmediatamente deberá mandarse hacer una cuenta de glóbulos blancos, -- biometría hemática, y deberá suspenderse el fármaco, así pues, debe tenerse extremo cuidado en los pacientes con enfermedad de la colágena e insuficiencia renal.

Casi invariablemente la neutropenia se ha desarrollado dentro de los tres primeros meses del tratamiento y comúnmente se resuelve en forma rápida al suspender el consumo. Algunos pacientes han reiniciado Captopril a dosis bajas sin desarrollar neutropenia, pero esto no siempre ha sucedido

En muchos pacientes también se ha desarrollado leucopenia de -- dos días 5 000  $\mu$ l a 1700  $\mu$ l con una cuenta de neutrófilos de 663  $\mu$ l, -- pero a pesar de lo anterior es un efecto colateral del cuál no se ha obtenido mayor información.

## CAPITULO XII.

## CONCLUSIONES.

La amplia experiencia clínica y experimental que en estos últimos años se ha acumulado referente al Captopril, permite considerarlo, sin exageraciones, en una revolucionaria innovación de la farmacología cardiovascular así como, una de las terapéuticas de elección para el tratamiento de la hipertensión arterial en cualquiera de sus distintos grados, por lo que se concluye:

- 1.- En cuanto a su mecanismo de acción antihipertensiva, Captopril es el "primer" inhibidor competitivo, extraordinariamente potente y selectivo de la "enzima de conversión de angiotensina" -- (ECA) que: catalisa la conversión de "angiotensina I" en "angiotensina II" y catalisa la transformación de la bradikinina en fragmentos inactivos. (1, 2, 3, 9, 15, 18, 24, 26, 30).
- 2.- A nivel del sistema "renina-angiotensina-aldosterona": Captopril al inhibir a la ECA primeramente reduce los niveles de angiotensina II y, posteriormente, disminuye la actividad agonista de la angiotensina II sobre los receptores de ésta en los vasos sanguíneos, con lo que, su efecto constrictor es menor además de disminuir la resistencia vascular periférica (1, 7, 9, 16, 17, 18, 20, 24, 26, 30).

- 3.- Al inhibirse la formación de la angiotensina II: desciende la producción de aldosterona de la corteza suprarrenal, disminuyendo la retención de sodio y agua lo que causa una reducción del volumen plasmático "eficaz", (1, 5, 7, 15, 16, 17, 18, 20, 22, 23).
- 4.- Disminuye la actividad agonista de la angiotensina II sobre los receptores de ésta en la médula suprarrenal provocada por la angiotensina II con lo que disminuye la secreción de catecolaminas, de este modo es menor el efecto vasoconstrictor que determina dicha sustancia, y la estimulación de la secreción de renina, (1, 2, 3, 7, 16, 17, 19).
- 5.- El Captopril al disminuir en magnitud la resistencia vascular periférica y el volumen plasmático eficaz, da como resultado el descenso de la presión arterial, (1, 9, 11, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21).

Estos mecanismos los cuales involucran al sistema "renina-angiotensina-aldosterona" están plenamente confirmados pues, han sido objeto de una intensa investigación, y explican el porque Captopril es un antihipertensivo eficaz tanto para la hipertensión refractaria grave e insuficiencia cardíaca, como para la hipertensión arterial esencial.

En cualquier caso de hipertensión, la acción antihipertensiva del Captopril es original, en el sentido de que no es ejercida a través de los mecanismos por medio de los cuales manifiestan su actividad hipotensora los fármacos antihipertensivos actualmente disponibles.

Los resultados clínicos en pacientes con distintos grados de hipertensión arterial demuestran que:

- 1.- Es altamente eficaz en pacientes con hipertensión tanto de tí

- esencial como del tipo maligno, (2, 5, 11, 15, 20, 26).
- 2.- El control antihipertensivo es rápido y sostenido, (2, 5, 15, - 16).
  - 3.- Los efectos antihipertensivos se hicieron evidentes tempranamente en el curso del tratamiento, (1, 5, 11, 26).
  - 4.- La reducción progresiva de la presión arterial con efectos máximos se alcanzaron en unas cuantas semanas solamente, (1, 2, 5, - 11, 18, 22, 26).
  - 5.- No fue necesario modificar significativamente la dosificación - en el tratamiento prolongado, (11, 26).
  - 6.- La superioridad demostrable en la respuesta de los pacientes a los regímenes en los que se usó Captopril, comparándolo con la obtenida al usar un tratamiento con terapia múltiple, (1, 4, 11 15, 18, 20, 24).
  - 7.- Excelente tolerancia por parte del paciente, aún en presencia - de padecimientos coexistentes que contraindican o limitan la -- utilidad de otros agentes antihipertensivos. Dichos padecimientos son: Arritmias, enfermedad broncoespástica, insuficiencia - cardíaca congestiva, diabetes mellitus, Transtornos vasculares- periféricos, (1, 2, 5, 11, 15, 18, 20, 22, 24, 26).
  - 8.- Captopril, en combinación con un diurético del tipo tiazídico, - constituye una de las terapéuticas más eficaces disponibles, -- puesto que el 90% de los pacientes respondieron cuando se les - administró Captopril con un diurético, lo cual ha proporcionado dos efectos antihipertensivos complementarios: reducir al mínimo el riesgo de hipokalemia y permitir el uso de dosis pequeñas de diuréticos, (1, 2, 5, 16, 17, 20, 22, 27, 28, 29, 30).
  - 9.- Además de las propiedades hemodinámicas deseables antes señaladas, Captopril también aumenta el flujo sanguíneo al riñón y re

duce la resistencia periférica total sin disminuir el débito cardíaco, (7, 11, 15, 16, 17, 20, 22).

10.- En su acción fisiológica, es notable la ausencia de los efectos colaterales debilitantes, comunes con el uso de otros antihipertensivos:

- No se produce depresión cardíaca, (11, 15, 16, 17, 19, 20).
- No se produce depresión mental, (11, 15, 16).
- Rara vez se produce bradicardia, (11, 15, 19).
- Rara vez se producen trastornos del sueño, (1, 2, 7, 15, 18, 20).
- Rara vez se observa congestión nasal, (7, 20).
- Rara vez se produce hipokalemia, (16, 17).
- Rara vez se observa impotencia o pérdida de la libido, (7, 18, 19, 20, 34).
- Rara vez se produce broncoespasmo, (7, 20).
- Rara vez se produce taquicardia, (11, 15, 19).
- Rara vez se observa fatiga, (7, 11, 18, 19, 20, 25).

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Atkinson AB, Robertson JIS. Captopril in the treatment of clinical hypertension and cardiac failure. *Lancet* 1979; 836-39.
2. John H. Bauer, M.D. Role of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Essential and Renal Hypertension. *The American Journal of Medicine* 1984;43-51.
3. B. G. Campbell, Alessandra Sturani, J.L. Reid. Evidence of parasympathetic activity of the angiotensin converting enzyme inhibitor, Captopril, in normotensive man. *Clinical Science* --- 1985;68,43-56.
4. Brunner HB, Gavras H, Wasber B, et al: Oral angiotensin-converting enzyme inhibitor in long-term treatment of hypertensive patients. *Ann Intern Med* 90:19-23, 1979.
5. Cleland John, MB., M.R.C.P., Sample Peter, M.B. F.R.C.P. et al Angiotensin II levels, Hemodynamics, and Sympathoadrenal Function after low-dose Captopril in Heart Failure. *The American Journal of Medicine* 1984; 880-886.
6. Captopril Collaborative Study Group. Does Captopril cause -- renal damage in hypertensive patients? *Lancet* 1982; 988-90.
7. Captopril Multicenter Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1983;2, 755-63.
8. Cooper RA. Captopril; associated neutropenia. Who is at risk? *Arch Intern Med* 1983; 143: 659-60 .
9. Cushman, D.W.; Cheung, H.S.; Sabo, E.F.; and Ondetti, M.A. Design of potent competitive inhibitor of angiotensin-converting enzyme. Carboxyalkanoyl and mercaptoalkanoyl amino acids. *Biochemistry*, 1977, 16, 5484-5491.
10. Daly Paul, M.D., Mettauer Bertrand, W.D.; Lack of reflex increase in myocardial sympathetic tone after Captopril: potential antianginal effect. *Therapy and prevention* 1985;71,317-325.

11. Dombey S. Optimal dose of Captopril in hypertension. *Lancet* -- 1983; 529.
12. Douglas C. Eikenburg, Ph. D. Effects of Captopril on Vascular Noradrenergic Transmission in SHR. *Hypertension* 660-665.
13. Marie Pascale Doussau; Giudicelli, Jean Francois. Influence of Captopril and Enalapril on regional vascular alpha-adrenergic - receptor reactivity in SHR. *Hypertension*, 666-674.
14. Drummer H. Olaf; Jarrott Bebyn. Captopril disulfide conjugates may act as prodrugs: disposition of the disulfide dimer of Captopril in the rat. *Biochemical Pharmacology* 22: 3567-3571.
15. Ferguson RK, Vlasses PH, Koplin JR. Captopril in severe treatment-resistant hypertension. *Am heart J* 99:579-585, 1980.
16. Ganten, D.; Hutchinson, J.S.; Schelling, P.; Ganten, U.; and Fischer, H. The iso-renin angiotensin Systems in extrarenal-tissue. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*; 1976;3, 103-106.
17. Garst, JB, Koletsky S, Wisenbaugh PE. Arterial Wall renin -- and renal venous renin in the hypertensive rat. *Clin Sci* 46: 41-46, 1979.
18. Gavras H. Brunner HR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor in refractory hypertension. *N Engl J Med* 1978;299:363-364.
19. Harris DN, Meran CL, Goldenberg HJ. Effects of SQ 14,225, an orally active inhibitor of angiotensin-converting enzyme on -- blood pressure, heart rate and plasma renin activity of conscious, normotensive dogs. *Eur J Pharmacol* 51:345-349, 1978.
20. Heel RC, Brogden RN, Speight TN, Avery GS. Captopril: a preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1980;20:409-52.
21. Horovits ZP, Antonaccio MJ, Rubim B, Panasevich R: Influence various antihypertensive agents on lifespan of renal hypertensive rats. *Br J Clin Pharmacol* 7 (suppl)(2):243s-248s, 1979.
22. Hollenberg NK. Effects of converting enzyme inhibition on renal perfusion and function. *Cardiovasc Rev Rep* 1982;3:426-30.

23. Hollenber NK. Renal response to angiotensin-converting enzyme inhibition. *AM J Cardiol* 1982;43:1425-9.
24. Jenkins AC, MacKinstry DW. Review of clinical studies of hypertensive patients treated with Captopril. *Med Aust* 1979 -- (Suppl 2); XXXIII-XXXVII.
25. Kripalaani KJ, McKinstry DW, Singhvi SM. Disposition of Captopril in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther* 25:636-641, 1980.
26. Knill Jr. The development of Captopril and its role in the treatment of hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1982;7 (Suppl): 63-71.
27. Lima Catherine, MD., Westrus Barbara, MD. Comparative Effects of Hydralazine and Captopril on the Cardiovascular Changes in Hypertensive rats. *Antihypertensive Therapy of SHR*, 3:360 - 371.
28. Mirran Albert, MD., Jover Bernard, BS. Renal Adaptation to sodium deprivation. *The American Journal of Medicine (session I)* 1984: 14-21.
29. Norman K. Hollenberg M.D. Renal Hemodynamics in Essential and Renovascular Hypertension. Influence of Captopril. *The American Journal of Medicine*. 1984: 22-28.
30. Mackness, G.B. The Future of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 7:330-334.
31. Rahmat Javed, M.D.; Gelfand Richard L., M.D. Captopril-Associated Cholestatic Jaundice. *Annals of Internal Medicine* 1985 102:56-58.
32. McIntyre R., Winnist P.T. Impairment of Captopril bioavailability by concomitant food and antacid intake. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*, 22 - 1984; 626-629.
33. Someya Noriyuki, Morotomi Yasuyuki, Kodama Kenji, Suppressive Effect of Captopril on platelet Aggregation in essential hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1984;6:840--843.
34. Pinaldo, J.E. And Dauber, H.J. Modulation of Endotoxin-indu-

ced neutrophil alveolitis by Captopril and by Hiperoxia. *Journal of Leukocyte Biology* 37:87-99 (1985).

35. Strittmatter S. M. and Solomon S.W. Angiotensin-converting enzyme in the male rat reproductive system: autoradiographic visualization with ( $^3H$ ) Captopril. *Endocrinology* 1984; 2332-2341.