

11231
2 of 3



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
Hospital de Cardiología y Neumología
Centro Médico Nacional
Instituto Mexicano del Seguro Social**

**UTILIDAD DEL ENALAPRIL, INHIBIDOR DE LA ENZIMA
CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA, EN LA
HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR.**

T E S I S

Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGIA

presenta

LIDIA ANGELICA BETANCOURT HERNANDEZ

México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1985



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

INDICE

	Página
Introducción	1
Material y métodos	2
Resultados	4
Discusión	7
Resumen y conclusiones	11
Tablas 1 a 6	12-17
Figuras 1 a 8	18-25
Bibliografía	26

UTILIDAD DEL ENALAPRIL, INHIBIDOR DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA, EN LA HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR.

Introducción.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) primaria o secundaria, representa aún un problema terapéutico no resuelto. En los últimos años se ha logrado un control relativamente efectivo de los síntomas con el advenimiento de una gran variedad de fármacos (1). Sin embargo, la diversidad y heterogeneidad de éstos, claramente señalan que su indicación es inespecífica. Así encontramos que en épocas diferentes han gozado de aceptación el uso de anticoagulantes, oxígeno, tolazolina (2), fentolamina (3), isoproterenol, digoxínido y en la actualidad se prefieren la hidralacina (4,5) y los bloqueadores de los canales lentos del calcio, como la nifedipina y el verapamil (6,7). Algunos estudios con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona han provocado una disminución en las presiones pulmonares y cardíacas derechas y consecuentemente en las resistencias vasculares pulmonares, ya sea en enfermos con HAP primaria o secundaria a diversas etiologías (8,9,10,11). En este estudio ensayamos el enalapril (12) (MK-421), (N-5(1-5-1-carboxi-3-fenilpropil)-5-prolina), un inhibidor competitivo de la enzima convertidora de angiotensina II o kininasa II por vía oral, utilizado ya para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica (13,14,15) y de la insuficiencia cardíaca congestiva (16,17). Es varias veces más potente y de acción más prolongada que el captopril (18). Se absorbe en más del 80 por ciento y -

es convertido por esterases a MK-422 que es la forma activa. - La transformación se efectúa en el hígado y se elimina en su mayor parte por el riñón (12). Al parecer por el hecho de no poseer el grupo mercapto sulfidrilo, no origina los efectos colaterales observados con el captopril (19), aunque se han reportado ocasionalmente cefalea leve, lipotimia ortostática, moderada linfopenia, leucocitosis y eosinofilia (12,14).

El trabajo presente describe la experiencia con este fármaco en enfermos con HAP primaria y secundaria a cardiopatías congénitas y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, atendidos en el Hospital de Cardiología y Neumología del Centro Médico Nacional, IMSS.

Material y métodos.

Se estudiaron a 16 enfermos con HAP corroborada en todos por clínica, electrocardiografía, radiología, ecocardiografía, --- pruebas de función respiratoria, cateterismo cardiaco y angiocardografía; en las tablas 1 a 3 están incluidos los datos hemodinámicos iniciales de cada enfermo. En seis la hipertensión era primaria, en cinco secundaria a una cardiopatía congénita, no quirúrgica por este hecho y en cinco secundaria a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Fueron siete hombres y nueve mujeres con edades de 19 a 64 años (promedio 42.1 años), tablas 4 a 6.

Se aceptaron para el estudio los que tuvieron presión pulmonar media superior a los 40 mmHg. En mujeres en edad fértil se uti-

lizó algún método anticonceptivo. No fueron aceptados los enfermos con infarto del miocardio en evolución, angina inestable, - tromboembolia pulmonar aguda, hipotensión arterial sistémica -- con sistólica menor de 95 mmHg, hipersensibilidad a fármacos o padecimientos del sistema fibroblástico.

Antes de iniciar el tratamiento se suspendieron vasodilatadores y diuréticos del tipo de la espironolactona. En todos los casos se obtuvo autorización de los pacientes por escrito.

Al inicio del estudio, 60 minutos después de la primera dosis - de enalapril y al final (16 semanas), se efectuó cateterismo -- cardíaco derecho e izquierdo que incluyó registro de presiones - de aurícula derecha (PAD), ventrículo derecho, tronco de arte-- ría pulmonar (TAP), venocapilar pulmonar (PVCP), arterial sisté-- mica (PAM), gasto cardíaco por el método de Fick, resistencias- pulmonares totales (RPT) y arteriolares (RAP) y sistémicas tota-- les (RST). Al inicio y al final del estudio se practicaron tele- rradiografía de tórax, electrocardiograma de superficie, ecocag- diograma en modos M y B, prueba de esfuerzo en banda sin fin -- con el protocolo de Naughton y pruebas completas de función res- piratoria: capacidad pulmonar total, capacidad vital, volumen - residual, velocidad flujo máximo espiratorio, velocidad flujo - medio espiratorio y cortocircuitos anatómicos. Los enfermos fue- ron valorados cada dos semanas en consulta externa.

Los criterios de suspensión del tratamiento fueron: infarto agu

do del miocardio, angina inestable, tromboembolia pulmonar aguda, insuficiencia respiratoria aguda o presencia de efectos colaterales acentuados.

La dosis promedio de enalapril fue de 20 mg/día dividida en -- dos tomas. El resto de la medicación incluyó diuréticos tipo - furosemida en todos los pacientes, salbutamol en los cinco --- bronquíticos y digoxina en cuatro.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de t de Student pareada y los resultados se reportan en valores promedio-
±DS.

Resultados.

Al iniciar el estudio, seis enfermos se encontraban en clase - funcional II de la New York Heart Association (NYHA), siete en la III y tres en clase IV; al final, seis se encontraban en -- clase I, ocho en la II y uno en clase III ($p < 0.001$), (fig. 1). Los cambios hemodinámicos fueron los siguientes: la presión media de aurícula derecha (PAD) en mmHg fue inicialmente de ---- 12 ± 4.4 , a los 60 minutos 11.3 ± 4.46 y al final 9.66 ± 2.46 ; la media de las diferencias (\bar{D}) a los 60 minutos con respecto al valor inicial fue $\bar{D} = -0.73 \pm 2.22$, no significativa y del final en relación al valor inicial $\bar{D} = -2.4 \pm 3.06$ ($p < 0.001$), (fig. 2).

La presión media de TAP fue inicialmente de 74.66 ± 25.72 , a los 60 minutos 67.46 ± 26.62 y al final de 61.06 ± 25.82 ; la media de las diferencias a los 60 minutos con el valor inicial fue $\bar{D} =$

-7.0 ± 7.0 ($p < 0.001$), del final con el valor inicial $\bar{D} = -13.6 \pm 12$ ($p < 0.001$), (fig. 3).

La PVCP inicial fue de 12 ± 2.92 y la final de 11 ± 2.93 , sin diferencia significativa.

La PAM inicial fue de 89.7 ± 14.8 , a los 60 minutos 84.46 ± 15.7 y final de 81 ± 10 ; la media de las diferencias a los 60 minutos con la inicial fue $\bar{D} = -2 \pm 2.6$ ($p < 0.005$), del final con el valor inicial $\bar{D} = -8.8 \pm 8.6$ ($p < 0.001$), (fig. 4).

Las RPT en dinas/seg/cm⁻⁵ fueron inicialmente 1499.6 ± 785.55 , a los 60 minutos 1257.8 ± 631 y al final de 1012 ± 527.65 ; la media de las diferencias a los 60 minutos en relación al valor inicial fue $\bar{D} = -237 \pm 253$ ($p < 0.001$), del final con el valor inicial $\bar{D} = -487 \pm 471$ ($p < 0.001$), (fig. 5).

Las RAP iniciales fueron 1114 ± 478 , a los 60 minutos 895 ± 490 y al final 778 ± 450 ; la media de las diferencias a los 60 minutos con la inicial fue $\bar{D} = -115 \pm 135$ ($p < 0.001$), del final con el valor inicial $\bar{D} = -336 \pm 259$ ($p < 0.001$), (fig. 5).

Las RST iniciales fueron 1748 ± 575 , a los 60 minutos 1630 ± 594 y finales 1328 ± 293 ; la media de las diferencias a los 60 minutos con respecto al valor inicial fue $\bar{D} = -118 \pm 216.80$ ($p < 0.05$), del final con los valores iniciales $\bar{D} = -420 \pm 448$ ($p < 0.001$), (fig. 6).

El gasto cardíaco inicial fue 4.5 ± 1.33 , a los 60 minutos 4.7 ± 1.3 y final 5.2 ± 1.46 ; la media de las diferencias a los 60 minutos con el valor inicial fue $\bar{D} = +0.22 \pm 0.32$, ($p < 0.05$), del final con el inicial $\bar{D} = +1.0 \pm 1.0$ ($p < 0.001$), (fig. 7).

De los parámetros analizados en las pruebas de función respiratoria, solamente hubieron cambios en la PaO₂; el promedio inicial en mmHg fue de 55.2±7.0 y el final de 56.7±6.2; la media de las diferencias del final con las cifras iniciales fue $\bar{D} = +1.4 \pm 4.91$, ($p > 0.05$).

El promedio de minutos que toleraron los pacientes en la banda sin fin fue inicialmente de 8.2±2.4 y al final de 12.47±3.0; la media de las diferencias finales con las iniciales fue $\bar{D} = +4.27 \pm 3.17$, ($p < 0.001$), (fig. 8).

Los electrocardiogramas mostraron básicamente crecimiento del ventrículo derecho en 13 enfermos, crecimiento de aurícula derecha en 12, bloqueo de rama derecha del haz de His en seis y crecimiento del ventrículo izquierdo en cuatro enfermos, sin cambios al final del estudio.

La telerradiografía de tórax reveló cardiomegalia grado I en dos enfermos, grado II en nueve y grado III en cinco; se observó dilatación de la arteria pulmonar leve en un paciente, moderada en cinco e importante en 10, sin modificaciones al término del estudio.

El ecocardiograma mostró en todos los casos dilatación de cavidades derechas, ventrículo derecho con promedio de 37 mm, aurícula derecha con promedio de 58 mm, presión sistólica del ventrículo derecho calculada entre 40 y 105 mmHg, sensibilidad de 90 por ciento y especificidad de 85 por ciento, sin cambios significativos con los resultados finales.

De los exámenes de laboratorio, sólo encontramos en un enfermo incremento de los triglicéridos de 236 mg por ciento a 358 mg por ciento, después del tratamiento con enalapril, situación - que se corrigió al disminuir la dosis.

Un paciente con EPOC falleció a los dos meses de iniciar el -- tratamiento, lo que no se atribuyó a efecto del enalapril.

No encontramos otros efectos colaterales clínicos ni en los -- análisis de laboratorio.

Discusión.

El papel que desempeña el sistema renina-angiotensina-aldostero- rona (R-A-A) en la circulación pulmonar, es bien conocido a -- través de estudios experimentales en animales y en el hombre - (20,21). Se sabe que la conversión de angiotensina I a angio-- tensina II se efectúa en las células endoteliales de la vascu- latura pulmonar y que la angiotensina II per se, produce vaso- constricción en la circulación pulmonar. Se ha informado que - la vasoconstricción pulmonar inducida por hipoxia es dependien- te de angiotensina II, y que la inhibición de ésta puede prev- nir el desarrollo de hipertrofia vascular pulmonar y del ven-- trículo derecho (22), aunque la fisiopatología del sistema R-A A en los pulmones es desconocida. Por otra parte, no está bien definido si los cambios hemodinámicos causados por la angioten- sina II en los pulmones son por acción directa en la vasculat- ra pulmonar, o por modificaciones en la función ventricular ig- quierda (8).

Las experiencias reportadas con el captopril en HAP (22,23,24)- demuestran el efecto benéfico de este fármaco en esta entidad, - obteniéndose mejores resultados en enfermos con HAP leve a moderada, quizá por el hecho de no cursar aún con enfermedad vascular pulmonar.

La mayoría de los enfermos del presente estudio habían recibido previamente algún vasodilatador tales como hidralacina o nifedipina, con escasos cambios favorables. Como ha sido mencionado - por otros autores (9), pensamos que la respuesta encontrada en nuestros pacientes es secundaria a un efecto vasodilatador del enalapril, tanto a nivel pulmonar como sistémico, siendo en este caso más importante en la circulación pulmonar, si tomamos - en cuenta que la relación de resistencias pulmonares/resistencias sistémicas inicial fue de 0.85 y la final de 0.76; lo mismo sucedió con la relación presión pulmonar/presión sistémica, - que fue de 0.83 y 0.75 respectivamente. Lo anotado muestra claramente, una disminución en las cifras absolutas de presiones - pulmonares. Efectivamente, hubo incremento en el gasto cardíaco, pero ninguno de los enfermos cursaba con datos de falla cardíaca al inicio del estudio, y por otro lado, los cambios en la PVCP no fueron significativos.

El efecto favorable del enalapril fue observado desde la valoración inicial a los 60 minutos, manteniéndose cuatro meses después, lo que correlaciona con mejoría en la clase funcional, tolerancia al ejercicio y grado de hipoxemia. Un enfermo de cada-

grupo no presentó mejoría ni en las cifras de presiones ni en las resistencias pulmonares.

El captopril ha sido probado también en EPOC (11), comparándolo con la nifedipina, siendo los resultados más satisfactorios con el primero. Los enfermos de este grupo que tratamos, eran dependientes de oxígeno y se les practicaba sangría roja cada tres meses; anteriormente sólo utilizaban el oxígeno en forma intermitente y la frecuencia de las sangrías rojas se espació. En lo que se refiere a la HAP secundaria a una cardiopatía congénita, condicionada inicialmente por aumento de flujo pulmonar, este trabajo constituye el primer reporte en el que se ensaya un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina -- (IECA). Dos de estos enfermos han sido aceptados para corrección quirúrgica.

De acuerdo a los conocimientos de la fisiopatología de la HAP primaria (25), o de la secundaria a cardiopatía congénita o a EPOC es de esperarse que cuando no hay cambios irreversibles en la vasculatura pulmonar, los vasodilatadores son útiles. Se ha sugerido (26), que los enfermos más beneficiados serían --- aquellos con presión de arteria pulmonar menor a 60 mmHg y --- una relación de resistencias pulmonares/resistencias sistémicas menor de 0.70, lo que no podemos apoyar de acuerdo a nuestros resultados.

Los efectos del enalapril no sólo terminan en la vasodilata--- ción venular y arteriolar por disminución de los niveles de --

angiotensina II, sino que tiene otras ventajas, como el de no inducir taquicardia, favorecer diuresis, disminuir la inactivación de kininas plasmáticas y permitir la formación de vasodilatadores endógenos como prostaglandina E_2 y prostaciclina -- (27), desconociéndose a la fecha los mecanismos de acción en HAP. Además, no hay reportes en la literatura sobre taquifilaxis con este grupo de medicamentos.

Resulta obvio que falta mucho para concluir sobre cuál es el fármaco más apropiado para el tratamiento de la HAP, especialmente primaria; sin embargo, creemos que los IECA, como el enalapril, ofrecen ventajas sobre otros vasodilatadores inespecíficos como la hidralacina. Finalmente, el número de enfermos tratados con estos medicamentos (teprotide, captopril) y lo reportado aquí con enalapril, apoya la posibilidad de no utilizarlos solamente en trabajos de experimentación sino aplicarlos desde luego, en la práctica clínica en cualquier tipo de HAP.

Resumen y conclusiones.

- Se trataron con enalapril a 16 enfermos con hipertensión arterial pulmonar, con presión media inicial de 74.66 ± 25.72 mmHg.
- La dosis promedio de enalapril fue de 20 mg/día.
- La clase funcional según la NYHA mejoró en todos los pacientes ($p < 0.001$).
- Las presiones medias de aurícula derecha, tronco de arteria pulmonar y arterial sistémica, disminuyeron en forma significativa ($p < 0.001$).
- Las resistencias arteriolas pulmonares y totales y las sistémicas totales también disminuyeron ($p < 0.001$).
- La PaO₂ se incrementó discretamente en todos los enfermos $\bar{D} = +1.4 \pm 4.91$ ($p > 0.05$).
- El promedio de duración del esfuerzo en banda sin fin aumentó en todos los casos ($p < 0.001$).
- Un enfermo falleció a los dos meses de tratamiento, por causa no atribuible al medicamento. En uno se incrementó la hipertrigliceridemia.
- Se concluye que el enalapril es un fármaco eficaz para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar de cualquier etiología, con mínimos efectos colaterales, reversibles.

Tabla 1
HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR PRIMARIA

DATOS HEMODINAMICOS INICIALES

(n = 6)

No. CASO	GC Lt/min	PMAD -----	TAP -----mmHg-----	PVCP	PAMS -----	RPT -----	RAP -----	RST -----
1	4.10	4	115-95-77	7	83	1437	1320	1588
2	3.0	18	150-90-140	-	100	3733	-	2666
3	4.3	13	140-85-67	10	83	1618	1432	1344
4	5.0	8	120-80-80	12	83	1280	1088	1328
5	3.8	10	118-48-75	12	86	1898	1594	2177
6	4.09	8	125-95-90	14	80	1564	1290	1564

GC = Gasto cardíaco, PMAD = Presión media aurícula derecha, TAP = Tronco arteria pulmonar, PAMS = Presión arterial media sistólica, RPT = Resistencias pulmonares totales, RAP = Resistencias arteriales pulmonares, RST = Resistencias sistólicas totales

Tabla 2
**HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR SECUNDARIA A
 CARDIOPATIA CONGENITA**

DATOS HEMODINAMICOS INICIALES

(n = 5)

No. CASO	GC L/min	PAD -----	TAP mmHg	PVCP -----	PAM -----	RPT -----	RAP -----	RST -----
							cm ⁻⁵	
7	4.0	12	130-76-98	9	73	1980	1780	1480
8	6.43	18	80-27-42	18	90	522	298	1119
9	4.7	7	102-80-76	10	90	1293	1123	1531
10	3.13	10	120-55-80	12	80	2044	1738	2555
11	4.8	8	91-40-66	14	66	1066	924	2112

Tabla 3
**HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR SECUNDARIA A
 ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA**

DATOS HEMODINAMICOS INICIALES

(n = 5)

No. CASO	GC Lt/min	PAD	TAP mmHg	PVCP	PAM	RPT din-seg/cm ²	RAP	RST
12	7.5	15	70-35-45	10	113	480	373	1205
13	5.9	12	80-40-50	10	102	678	488	1363
14	4.6	15	90-45-55	12	92	958	747	1600
15	2.3	15	68-15-40	15	83	1391	869	2886
16	4.7	15	150-50-90	15	120	1531	1276	2042

Tabla 4
HIPERTESION ARTERIAL PULMONAR PRIMARIA

CARACTERISTICAS DE LOS ENFERMOS

(n = 6)

No. CASO	EDAD/SEXO (Años)	EVOLUCION (Años)	CLASE FUNCIONAL(NYHA) ^a	TRATAMIENTO PREVIO
1	25/F	4	II	HIDRALACINA, FUROSEMIDA.
2	45/M	1	III	NIFEDIPINA
3	27/F	2	II	NIFEDIPINA, FUROSEMIDA.
4	36/F	5	III	HIDRALACINA, FUROSEMIDA.
5	30/F	2	III	DIOXINA, FUROSEMIDA.
6	19/F	2	III	DIOXINA, FUROSEMIDA.

Table 3
**HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR
 SECUNDARIA A CARDIOPATIA CONGENITA**

CARACTERISTICAS DE LOS ENFERMOS

(n=5)

No. CASO	EDAD/SEXO (Años)	EVOLUCION (Años)	CLASE FUNCIONAL (NYHA)	TRATAMIENTO PREVIO
7	31/F	6	II	DIOXINA, FUROSEMIDA, HIDRALACINA.
8	56/F	4	III	DIOXINA, FUROSEMIDA, HIDRALACINA.
9	31/M	7	II	DIOXINA, FUROSEMIDA, HIDRALACINA.
10	42/F	5	II	FUROSEMIDA, HIDRALACINA.
11	24/F	2	II	DIOXINA, FUROSEMIDA.

Tabla 6
**HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR SECUNDARIA A
 ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA**

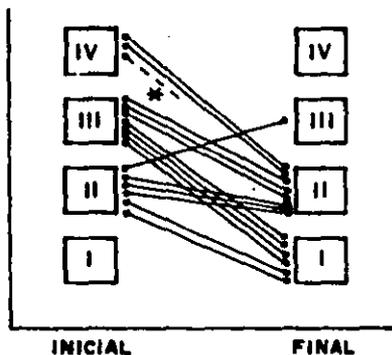
CARACTERISTICAS DE LOS ENFERMOS

(n = 5)

No. CASO	EDAD/SEXO (Años)	EVOLUCION (Años)	CLASE FUNCIONAL (NYHA)	TRATAMIENTO PREVIO
12	57/M	7	IV	FUROSEMIDA, SALBUTAMOL.
13	62/M	8	IV	FUROSEMIDA, SALBUTAMOL.
14	64/M	10	IV	FUROSEMIDA, SALBUTAMOL.
15	62/M	6	III	FUROSEMIDA, ISOSORBIDE, SPIRONOLACTONA.
16	63/M	4	III	DIGOXINA, FUROSEMIDA, NIBRALACINA.

Fig 1
CLASE FUNCIONAL

n = 16



* - - - - = Falleció

Fig 2
PRESION AURICULA DERECHA

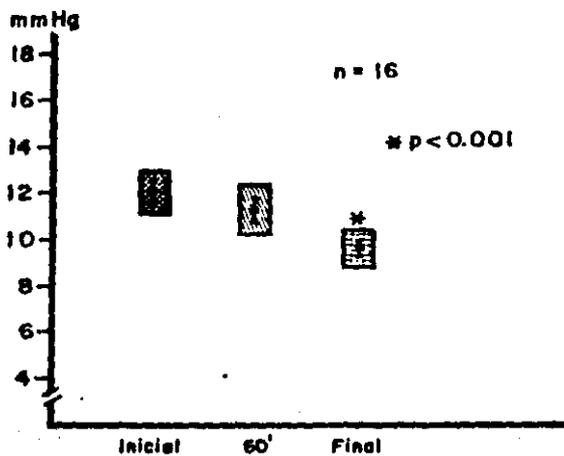
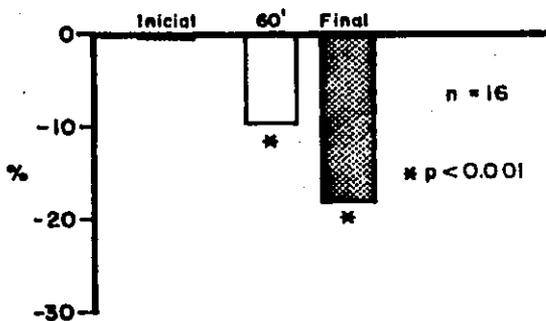


Fig 3
PRESION MEDIA TRONCO
ARTERIA PULMONAR



PRESION ARTERIAL MEDIA SISTEMICA Fig 4

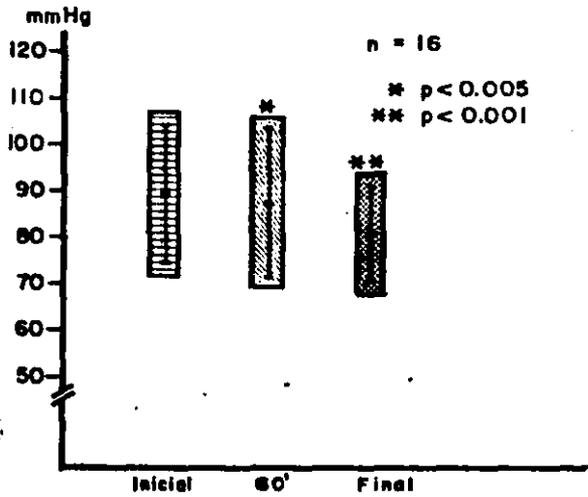


Fig 5
RESISTENCIAS PULMONARES

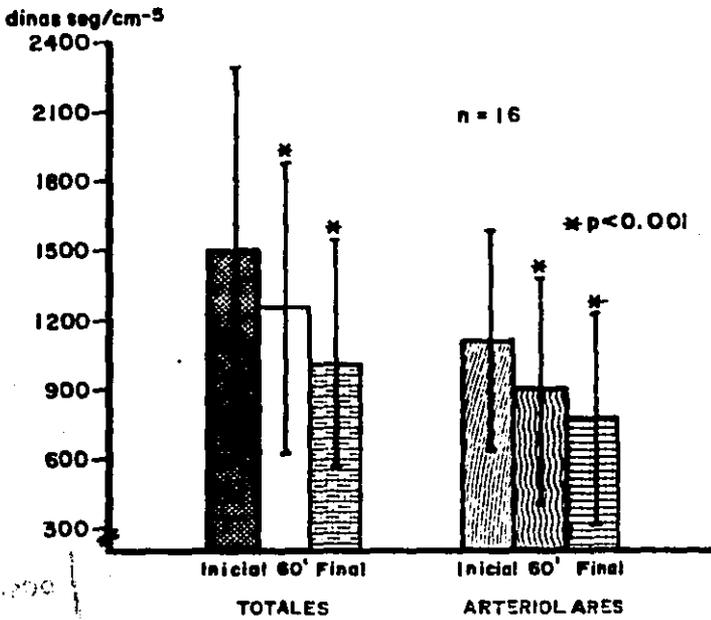


Fig 6
RESISTENCIAS SISTEMICAS

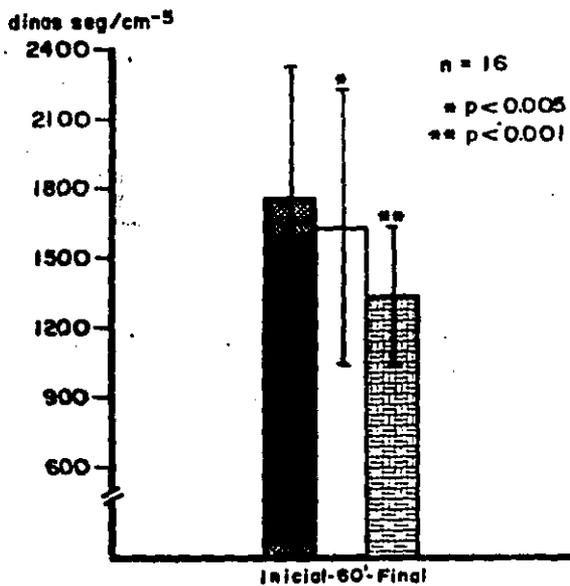


Fig 7
GASTO CARDIACO

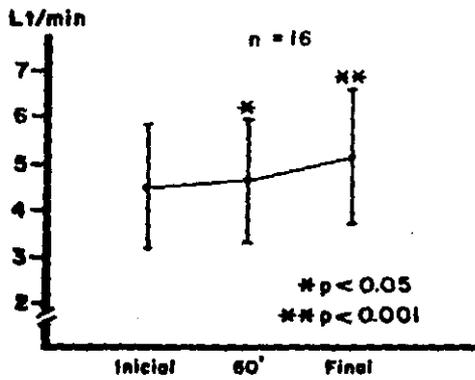
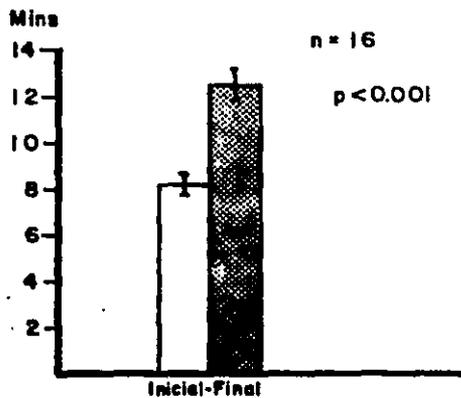


Fig 8
TIEMPO EN BANDA SIN FIN



Bibliografia.

1. Reeves JA. Hope in primary pulmonary hypertension. *N Eng J Med.* 1980; 302:112.
2. Seides SF, Kent KM, Rosing DR, Borer JS, Epstein SE. The - effects of vasodilators on patients with pulmonary hyper-- tension. *Circulation.* (Abstr), 1978; 57-58: II-81.
3. Niarchos AP, Roberts AJ, Laragh JH. Comparison of the effe cts of nitropruside, phentolamine and converting enzyme -- inhibitor on the pulmonary circulation. *Chest.* (Abstr), -- 1979; 76:361.
4. Rubin LH, Peter RH. Oral hydralazine therapy for primary - pulmonar hypertension. *N Eng J Med.* 1980; 302:69.
5. Rubin LH, Peter RH. Hemodynamics at rest and during exerci se after oral hydralazine in patients with Cor Pulmonale.- *Am J Cardiol.* 1981; 47:116.
6. Fishman AP, Pietra GG. Vasodilator treatment of primary -- pulmonary hypertension. In *Up date I Pulmonary diseases -- and disorders.* Mc Graw Hill. 1982.
7. Simonneau G, Escourrou P, Duroux P, Lockhart A. Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nifedipine. *N Eng J Med.* 1981; 304:1582.
8. Niarchos AP, Roberts AJ, Laragh JH. Effects of the conver- ting enzyme inhibitor (SQ 20881) on the pulmonary circula- tion in man. *Am J Med.* 1979; 67:785.
9. Niarchos AP, Whitman HH, Goldstein JE, Laragh JH. Hemodyn- mics effects of captopril in pulmonary hypertension of co- llagen vascular disease. *Am Heart J.* 1982; 104:834.
10. Horowitz JD, Brennan JB, Oliver LE, Harding D, Goble AJ, - Louis WJ. Effects of captopril (SQ 14225) in a patient wi- th primary pulmonary hypertension. *Postgr Med J.* 1981; 57: 115.
11. Kastanos N, Estopa R, Agusti-Vidal A. Captopril in pulmona- ry hypertension. *Br Heart J.* 1983; 49(5):513.
12. Preclinical evaluation of MK-421 (L. -154, 739). Synopsis, pharmacology and metabolism. Vol. 1, jul 17. Merck Instity te for Therapeutic Research, Rahway, N.J. 1980.

13. Ferguson RK, Vlases PH, Swanson BN, Mojaverin P, Koplin JR Effects of enalapril, a new converting enzyme inhibitor, in hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 1982; 32:48.
14. Gavras H, Biollaz J, Waeber B, Brunner HR, Gavras I, Davies RO. Antihypertensive effect of the new oral angiotensin-converting enzyme inhibitor "MK-421". *Lancet.* 1981; 8246:543.
15. Griffing GT, Melby JC. Concomitant blockade and activation of the renin-aldosterone system by an angiotensin-converting enzyme inhibitor (MK-421) and hydrochlorothiazide. *Cur - Ther Res.* 1982; 32:396.
16. Cody RJ. Clinical and hemodynamic experience with enalapril in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1985; 55(2):36A.
17. Di Carlo L, Chatterjee K, Farnley WW, Swedberg K, Atherton-B, Curran D, Cucci M. Enalapril: a new angiotensin-converting enzyme inhibitor in chronic heart failure: acute and chronic hemodynamic evaluation. *JACC.* 1983; 2:865.
18. Ferguson RK, Vlases PH. Clinical pharmacology and therapeutic applications of the new oral angiotensin-converting enzyme inhibitor, captopril. *Am Heart J.* 1981; 101:650.
19. Faxon DP, Halperin JL, Creager MA, Gavras H, Schick EC, Ryan TJ. Angiotensin inhibition in severe heart failure: Acute central and limb hemodynamic effects of captopril with observations on sustained oral therapy. *Am Heart J.* 1981; - 101:548.
20. Molteni A, Zakheim RM, Mullis KB, Matlioli L. The effects - of chronic alveolar hypoxia on lung and serum angiotensin I converting enzyme activity (38323). *Proc Soc Exp Biol and - Med.* 1974; 147:263.
21. Gaida M, McGowan C, Curro FA, Greenberg S. The serotonergic receptor in pulmonary arterial smooth muscle. *Circulation.- (Abstr).* 1978; 57-58: II-82.
22. Ikram H, Maslowski AH, Nicholls MG, Espiner EA, Hull PTL. - Haemodynamic and hormonal effects of captopril in primary - pulmonary hypertension. *Br Heart J.* 1982; 48:541.
23. Hughes GS, Porter RS. Captopril and Primary Pulmonary Hypertension. *Ann Intern Med.* 1983; 99(4):569.
24. Leier CV, Bambach D, Nelson S, Hermiller JB, Huss P, Magorien RD, Unverferth DV. Captopril in primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 1983; 67:155.

25. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. -Primary pulmonary hypertension. A pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnose cases. *Circulation*. 1970; 42:1163.
26. Lupi HE, Sandoval K, Seoane M, Bialostozky D. The role of-hydralazice therapy for pulmonary artery hypertension of -unknown cause (Primary). *Circulation*. 1982; 65:645.
27. McCaa RE, Hall JE, McCass CS. The effects of angiotensin -I-converting enzyme inhibitors on arterial blood pressure--and urinary sodium excretion: role of renin-angiotensin --and kalli-krein kinin systems. *Circ Res*. 1978; 43 (suppl -I): I-32.