

## Uso del Captopril sublingual en crisis hipertensivas.

*Tulio Sulbarán, José Aparicio, Greily Bermúdez.*

Centro de Enfermedades Cardiovasculares, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

**Palabras claves:** Crisis hipertensivas, Captopril sublingual.

**Resumen.** El propósito de este estudio fue evaluar la eficacia antihipertensiva del Captopril (C) y su correlación con el índice de masa corporal (IMC), edad y presión arterial (PA) inicial en crisis hipertensivas. Igualmente se evaluó el tiempo de inicio de la acción antihipertensiva del C y sus efectos adversos. Se incluyeron 20 pacientes, edades comprendidas entre 22 y 59 años. Al inicio, la PA fue medida después de permanecer 15 minutos acostado. La edad, el peso y la talla fueron registrados y el IMC fue calculado usando la fórmula convencional ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ). Los pacientes no estaban recibiendo medicación antihipertensiva. Después de la administración de placebo la PA fue medida a los 30 y 60 minutos. Posteriormente se inició el tratamiento con 25 mg de C por vía sublingual y la PA fue nuevamente medida a los 5, 10, 15, 30, 60, 120 y 240 minutos. No hubo variaciones estadísticamente significativas entre las cifras de PA antes y después de la administración de placebo. Se observó un descenso significativo de la PA post C de 182,6/123,6 a 174,6/117,3 ( $p:\text{NS}/ p < 0,02$ ) en 10 min., a 169,9/114,9 ( $p < 0,04 / p < 0,001$ ) en 15 min., a 167,7/112,2 ( $p < 0,02/p < 0,0001$ ) en 30 min., a 164,3/108,8 ( $p < 0,002/p < 0,0001$ ) en 60 min., a 156,9/106,5 ( $p < 0,0001/p < 0,0001$ ) en 120 min. y a 161,3/107,0 mmHg ( $p < 0,0002/p < 0,0001$ ) en 240 min. En 15 pacientes hubo un descenso en la PA diastólica  $\geq 5$  mmHg 10 minutos post C. No se encontró correlación entre el descenso de la PA y la edad o el IMC. El índice de correlación de Pearson entre la reducción de la PA sistólica y su valor inicial fue de 0,63 ( $p < 0,003$ ) y entre el descenso de la PA diastólica con su valor inicial fue de 0,59 ( $p < 0,005$ ). Los efectos secundarios fueron leves y bien tolerados. Se concluye que el C reduce efectivamente la PA en crisis hipertensivas. Considerando la eficacia del C, su rápido comienzo de acción y mínimos efectos secundarios, el C sublingual debe ser considerado como una droga de primera línea en el tratamiento de las crisis hipertensivas.

*Recibido: 12-07-94. Aceptado: 29-09-94*

## INTRODUCCION

El manejo del paciente hipertenso ha representado un reto a través de los años. Las medidas terapéuticas destinadas a tal fin, han variado en la medida que la investigación orientada hacia esta área se ha desarrollado en el tiempo. La optimización de los recursos farmacológicos ha sido un objetivo permanente con la finalidad de lograr la droga ideal, la cual debería ofrecer una máxima eficacia sin efectos adversos, con una posología y vía de administración que faciliten el cumplimiento del tratamiento. De igual manera, para el manejo de las crisis hipertensivas, se han creado una gran cantidad de fármacos con diferencias en su mecanismo de acción, biodisponibilidad, vía de administración, dosificación y otras características que les son inherentes a cada uno de ellos. La vía sublingual (SL) ofrece un adecuado lecho de absorción, rápido inicio del efecto terapéutico y es de fácil acceso, obviando las dificultades de la vía parenteral. Se utiliza la Nifedipina (N) SL con buen resultado antihipertensivo pero con muchos efectos secundarios (23). Posteriormente, al Captopril (C), que previamente se había utilizado por vía oral (19,20), se le desarrolló la presentación de tabletas dispersibles para la utilización SL en el tratamiento de crisis hipertensivas (2,7,13). El objetivo de este trabajo fue evaluar la respuesta de pacientes con crisis hipertensivas con C

SL y conocer la correlación de esa respuesta con la edad, presión arterial (PA) inicial e índice de masa corporal, para establecer en qué tipo de paciente es más eficaz, también se evaluó el momento del comienzo del efecto antihipertensivo y sus efectos colaterales.

## MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron 20 pacientes, 10 del sexo masculino y 10 del femenino con edades comprendidas entre 22 a 59 años, con presión arterial diastólica (PAD)  $\geq 110$  mmHg. Los criterios de exclusión fueron: 1) Ingestión de medicamentos antihipertensivos en las dos semanas previas al estudio. 2) Enfermedades cardíacas, renales o hepáticas padecidas por los pacientes. 3) Enfermedades sistémicas. 4) Embarazo. Los pacientes recibieron información detallada en relación al estudio y consintieron en participar voluntariamente. Se procedió a coleccionar: datos de identificación, peso, talla, sintomatología y de igual manera, se investigaron efectos secundarios del fármaco, enfatizando en rubicundez, cefalea, náuseas, vértigo, sabor anormal, cansancio, somnolencia y palpitaciones. En relación a la rubicundez, el observador indicaba en una escala el grado de la misma, entre 0 y 3 puntos.

Luego de permanecer durante 15 min en decúbito supino, se determinó la presión arterial (PA) (esfingomanómetro de mercurio

Tycos) utilizando el método auscultatorio y la frecuencia cardíaca (FC) registrada en 60 segundos. Si la PAD persistía  $\geq 110$  mmHg se administraba placebo SL haciendo mediciones de la presión arterial y la FC a los 30 y 60 min. Posteriormente se inició el tratamiento con 25 mg de Captopril SL (tableta dispersible) considerando los 60 min de placebo como tiempo cero, para la evaluación del Captopril. La PA y la FC fueron medidas a los 5, 10, 15, 30, 60, 120 y 240 min post-Captopril. Simultáneamente, se registraron los efectos secundarios. Las determinaciones de PA y FC se efectuaron en decúbito dorsal y de pie, con un intervalo de 3 min entre cada una de ellas. Los efectos del placebo y de la terapia activa, fueron evaluados utilizando el análisis de variancia y la relación entre el descenso de la PA y la edad, índice de masa corporal (determinado mediante la fórmula peso/talla<sup>2</sup>) y la PA inicial, se determinó mediante la prueba de correlación de Pearson. La significancia de los efectos adversos se determinó mediante la prueba del chi cuadrado. Los cálculos se realizaron utilizando el S.A.S (Statistical Analysis System).

## RESULTADOS

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la PA y la FC iniciales y los resultados du-

rante la fase de placebo. En la primera toma posterior a la administración de C (5 min) se observó un descenso de la PA sin significancia estadística, tanto para la presión arterial sistólica (PAS) (182,6 mmHg vs. 175,5 mmHg;  $p = NS$ ) como para la PAD (123,6 mmHg vs. 119,1 mmHg;  $p = NS$ ). Diez minutos después del Captopril, hubo un descenso de la PAD  $\geq 5$  mmHg en 15 pacientes (75% de la muestra;  $p < 0,02$ ). En las restantes mediciones: 15, 30, 60, 120, 240 min, hubo diferencias estadísticamente significativas en relación a la PA inicial, tanto para la PAS como para la PAD (Tabla I)

Las disminuciones de PAS y PAD, tuvieron correlación positiva con las cifras iniciales de PA. El índice de correlación de Pearson para PAS fue de 0,63 ( $p < 0,0003$ ) a los 60 min para la PAD 0,59 ( $p < 0,005$ ) (Fig. 1).

No hubo diferencia significativa en cuanto a la FC inicial y las registradas durante el transcurso del protocolo. No se observó correlación entre el descenso de la PA y la edad, ni con el índice de masa corporal. (Fig. 2)

Los efectos secundarios fueron leves y bien tolerados, manifestando dos pacientes sabor metálico ( $p < 0,01$ ) y 4 de ellos somnolencia ( $p < 0,001$ ). Fue referida cefalea por 17 pacientes al inicio y solamente por 1 al final del estudio ( $p < 0,0001$ ). (Fig. 3)

La rubicundez fue observada en 5 pacientes al inicio del estudio y en 6 al final del mismo ( $p = NS$ ), con un promedio de 1 en relación a la esca-

**TABLA I**  
RESPUESTA DE LA PRESION ARTERIAL CON EL USO DE CAPTOPRIL  
SUBLINGUAL

Medicación	Tiempo (minutos)	Sistólica (mmHg)	p*	Diastólica (mmHg)	p*
Placebo	60	182,6	NS	123,6	NS
Captopril 25 mg	5	175,5	NS	119,1	NS
	10	174,6	NS	117,3	0,02
	15	169,9	0,04	114,9	0,001
	30	167,7	0,02	112,2	0,0001
	60	164,3	0,002	108,8	0,0001
	120	156,9	0,0001	106,5	0,0001
	240	161,3	0,0002	107,0	0,0001

\* Valores expresados en relación a la Presión Arterial Inicial.

la previamente definida. Se observó somnolencia en 4 pacientes al final del estudio ( $p < 0,001$ ). No se reportaron otros efectos atribuibles al medicamento.

#### DISCUSION

El Captopril ha demostrado ser eficaz en ileo paralítico (12), HTA en hemodiálisis (5), angina de pecho (6) e infarto del miocardio (15). Schneider y col. (22) probaron que además de poseer eficacia antihipertensiva, el Captopril inducía cambios en la actividad de enzimas superóxido dismutasa y glutatión peróxido reductasa, redundando esto en beneficios asociados para el paciente. Tal efecto se consiguió usando la vía sublingual.

En este estudio, 70% de los pacientes tuvo un descenso de la PAD  $\geq 10$  mmHg a los 15 min y 75% a los 30 min. Esta respuesta es bastante buena, ya que la PA de estos pacientes no había descendido significativamente en los 60 min previos a la administración del fármaco (Tabla I), por lo que resulta poco probable sea sólo debido a efecto placebo, más aun, el tiempo del inicio del descenso de la PA y el mantenerse ese descenso durante los 240 min del estudio, dan soporte a que fue realmente debido al efecto terapéutico del medicamento. Los mecanismos de acción de esta modalidad terapéutica, han sido estudiados por Polonia y col. (18), quienes mostraron que el Captopril sublingual originaba íntimas interacciones entre el sistema simpático, sis-

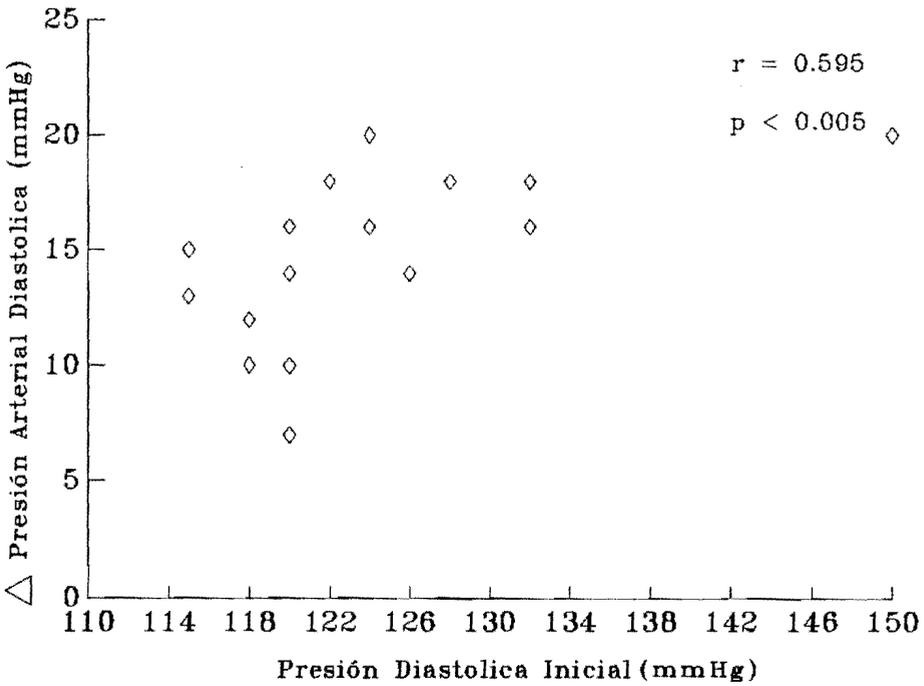
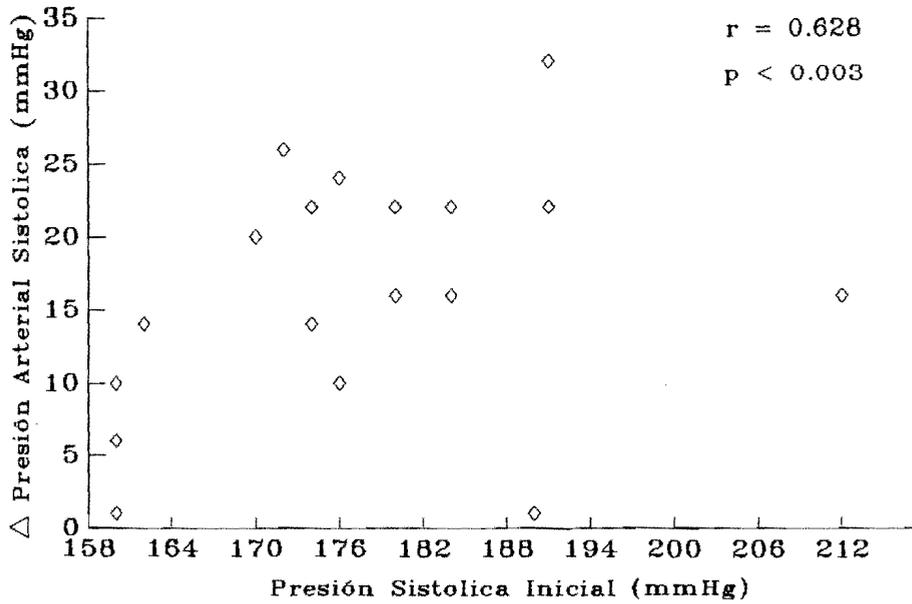


Fig. 1. Correlación entre la variación de las presiones arteriales sistólica y diastólica a los 60 min con los valores iniciales.

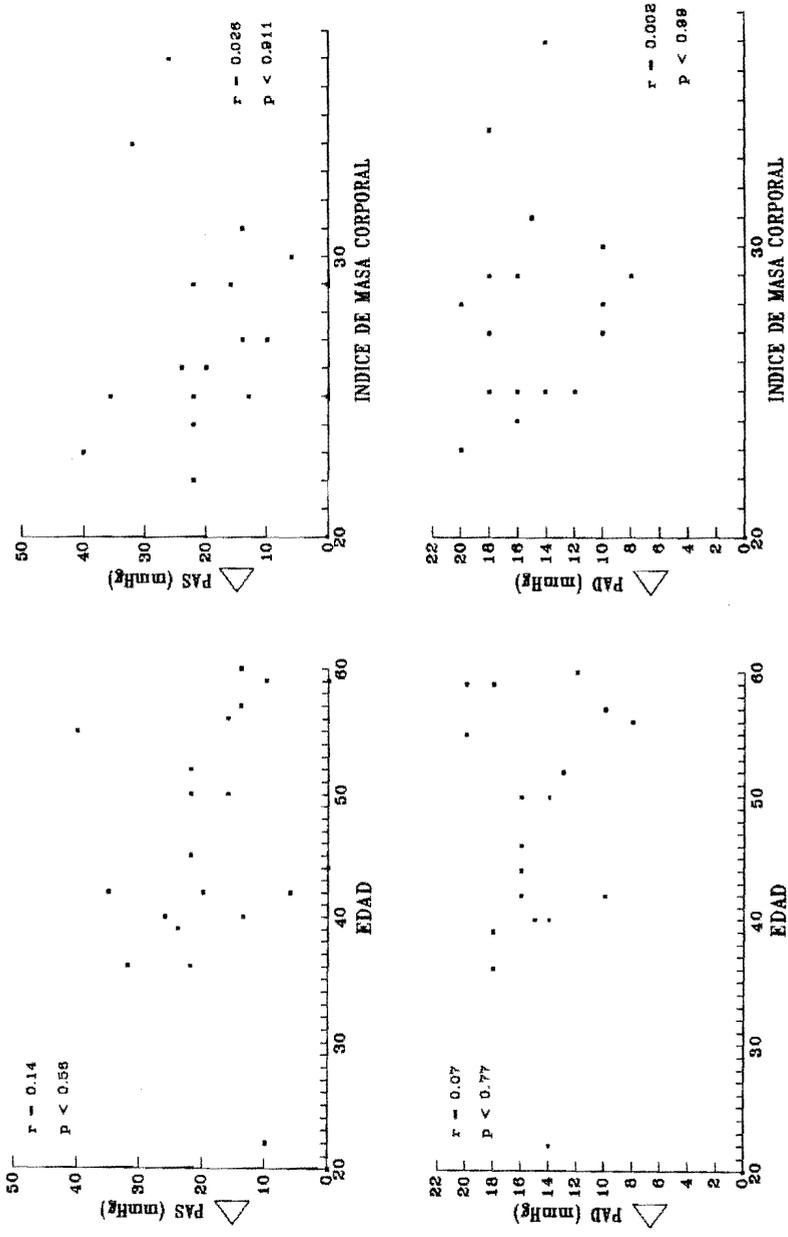


Fig. 2. Correlación entre las variaciones de las presiones arteriales sistólica y diastólica con la edad y el Índice de Masa Corporal 60 min. post Captopril.

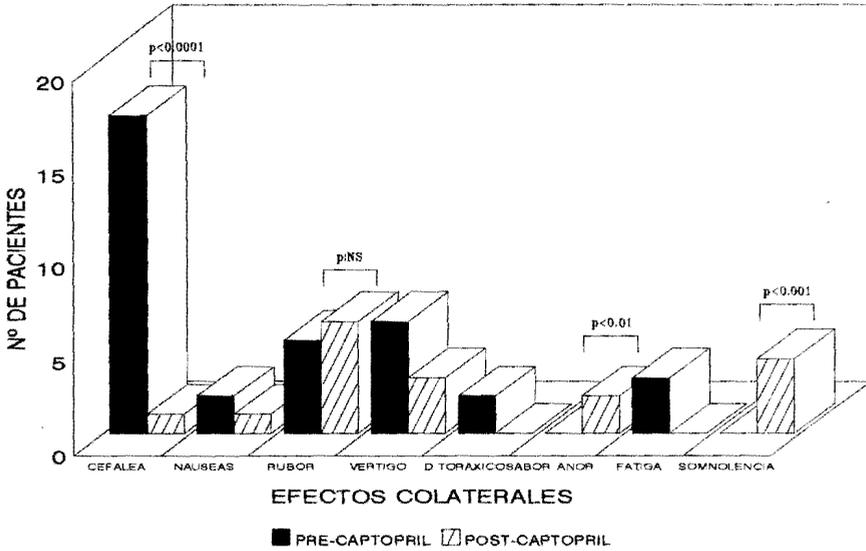


Fig. 3.: Reacciones adversas en pacientes pre y post Captopril 25 mg sublingual.

tema renina-angiotensina y factor natriurético atrial, que conllevaron a una respuesta clínica mediante ese complejo mecanismo. Los mismos autores, en otro trabajo similar (17) probaron que la administración de Captopril sublingual, disminuía los niveles de norepinefrina plasmática significativamente, además de normalizar la PA lo cual sugiere que el Captopril exhibe una influencia depresiva tanto en la actividad del sistema simpático como

en el sistema renina-angiotensina. Muñiz-Grisalvo y col. (16) administrando Captopril sublingual observaron que un grupo de pacientes tuvo descenso de la presión arterial relacionado a una caída en la reabsorción tubular distal de sodio con un incremento de la excreción fraccional de sodio (efecto natriurético) y otro grupo no tuvo cambios en la PA ni en la reabsorción del sodio.

Las dosis de Captopril sublingual para obtener una respuesta

adecuada han sido objeto de controversia, oscilando las mismas entre 12,5 y 50 mg. Castro y col. [3] emplearon dosis bajas de 12,5 mg sublinguales con intervalos de 30 min para repetir la dosis encontrando que en un 66% de los pacientes fue suficiente con las primeras dosis para normalizar la PA. En este estudio se utilizaron 25 mg, con excelentes resultados; sin embargo, es posible que de haberse usado una segunda dosis de 25 mg, en los pacientes con valores de PAD  $\geq 110$  mmHg, 30 min luego de administrada la primera dosis, se hubiese inducido un descenso mayor de la PA. Se considera que 25 mg de Captopril son satisfactorios como dosis inicial.

En relación al inicio y tiempo de duración del efecto antihipertensivo, a los 5 min, 10 de 20 pacientes, tuvieron una disminución de 5 mmHg de PAD y el promedio de la PAD bajó de  $123,6 \pm 9$  a  $119,1 \pm 8,4$  mmHg ( $p = \text{NS}$ ); a los 10 min, 15 de 20 pacientes, descendieron su PAD en más de 5 mmHg y el promedio bajó a  $117,3 \pm 8,4$  mmHg ( $p < 0,02$ ). Esto indica un rápido inicio del efecto antihipertensivo y que realmente hubo absorción a través de la mucosa oral, ya que el efecto del Captopril vía oral, con absorción gastro-intestinal, comienza a aparecer a los 20 min (10).

Longhim y col. (10) y Al Furaih y col. (1) compararon la administración de Captopril por ambas vías y determinaron que el efecto antihipertensivo era el mismo para ambos, sólo que a través de la vía

sublingual se alcanzaba en menor tiempo.

En el presente trabajo se mantuvo la eficacia antihipertensiva durante las 4 horas del mismo, impliéndose que este fármaco puede utilizarse por vía sublingual en tratamiento a más largo plazo en casos donde la vía oral no pueda utilizarse, tales como pacientes con intolerancia gástrica, vómitos a repetición y pancreatitis aguda con gastro evacuador.

En relación a la edad, considerando que el C tiene su mayor eficacia en la medida que los niveles de renina sean más altos, aun cuando éste no sea su único mecanismo de acción para lograr un efecto antihipertensivo (19), pudiera inferirse que la mejor elección para su uso sería en pacientes con alta actividad de renina plasmática, tales como HTA secundaria con elevada liberación de renina (renovascular, renal, adrenal) y en menores de 40 años. Sin embargo, Mangliano y col. (11), compararon el C y la Nifedipina (N) en pacientes ancianos, encontrando una eficacia semejante a una caída abrupta con la Nifedipina y gradual con el Captopril, siendo el C menos riesgoso y mejor tolerado que la N, por lo que el C fue recomendado como la droga de elección en estos pacientes. Nuestros resultados indican la eficacia del Captopril Sublingual en diferentes edades, no dependiendo los resultados terapéuticos del factor edad.

En cuanto al Índice de Masa Corporal, éste no constituyó un factor

condicionante de la respuesta de la PA al Captopril sublingual. Teóricamente, la HTA de los pacientes con obesidad, por ser más volumen dependiente, lo cual inhibe el sistema renina-angiotensina, debería responder menos al Captopril sublingual que en los hipertensos no obesos; sin embargo, en este estudio, no se observaron diferencias dependientes de la masa corporal.

Con respecto a la Presión Arterial Inicial, la respuesta de la PAS y la PAD al Captopril sublingual tuvo correlación con las presiones iniciales lo cual indica que la eficacia del fármaco es proporcional a los valores iniciales de PA.

Varios investigadores han comparado Captopril sublingual versus Nifedipina sublingual, aceptada como tratamiento convencional para crisis hipertensivas. Moritz y col. (14) encontraron igual eficacia con pocos efectos secundarios al administrar N SL 10 mg o C SL 50 mg. Guerrero y col. (8) encontraron igual eficacia pero consideraron que por su inicio de acción más rápido la N debería ser de elección en crisis hipertensivas severas. Ceyban y col. (4), en un estudio similar sugirieron el C como droga de primera elección tomando en cuenta la ausencia de efectos adversos con el C, siendo estos frecuentes con N (taquicardia, cefalea, rubor), y la igualdad en la eficacia antihipertensiva de los dos fármacos.

Komguoglu y col. (9) compararon las respuestas antihipertensivas de N, C y Nicardipina vía oral,

obteniendo resultados similares con los tres fármacos. Resumiendo los hallazgos encontrados en la literatura médica la eficacia antihipertensiva tanto del C como de N es similar. El comienzo de acción es más rápido con N, pero con mayores efectos secundarios, mientras que con el C el descenso es más gradual, con menos efectos secundarios.

Los efectos secundarios con C SL fueron pocos y autolimitados. Esto indica una adecuada tolerancia al medicamento y coincide con la experiencia de otros investigadores (8, 9, 14, 24), quienes a excepción de los casos de anafilaxis (Sánchez y col.) (21), coinciden en reportar mínimos efectos secundarios con el C SL.

En conclusión, el Captopril sublingual es una modalidad terapéutica, altamente eficaz para el tratamiento de las crisis hipertensivas, siendo este efecto proporcional a los valores iniciales de PA. Su eficacia es independiente de la edad e Índice de masa corporal y tiene un inicio de acción rápido, pero el descenso de la PA es gradual, por lo que resulta bien tolerado y con pocos efectos secundarios. El C SL debe considerarse tratamiento de primera línea en crisis hipertensivas.

## ABSTRACT

**Use of sublingual Captopril in hypertensive crises.** Sulbarán, T. (Centro de Enfermedades Cardiovasculares, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela), Aparicio, J., Bermudez, G. *Invest Clin* 35(3): 143- 154 1994.  
**Key words:** Hypertensive crises, Sublingual captopril

The purpose of this study was to evaluate the antihypertensive efficacy of captopril (C) and its correlation with body mass index (BMI), age and initial blood pressure (BP) in hypertensive crises. The time of the beginning of the antihypertensive effect of C and its side effects were evaluated. Twenty patients, aged between 22 and 59 years, were included in this investigation. BP was measured after 15 min of rest; age, weight and height were recorded and BMI was calculated using the standard formula ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ). Patients were not taking antihypertensive medications. After the placebo was given to the patients, BP was measured at 30 and 60 min. Sublingual captopril 25 mg was administered and BP was again measured at 5, 10, 15, 30, 60, 120 y 240 min. There was not statistically significant difference between the values of BP before and after placebo. A significant decrease was observed post C, from 182.6/123.6 to 174.6/117.3 ( $p:\text{SN}/p < 0.02$ ) in 10 min., to 169.9/114.9 ( $p < 0.04/p < 0.001$ ) in 15 min., to 167.7/112.2 ( $p < 0.02/p < 0.0001$ ) in 30 min., to

164.3/108.8 ( $p < 0.002/p < 0.0001$ ) in 60 min., to 156.9/106.5 ( $p < 0.0001/p < 0.0001$ ) in 120 min., to 161.3/107.0 ( $p < 0.0002/p < 0.0001$ ) in 240 min. In 15 patients there was a decrease in diastolic BP  $\geq 5$  mmHg, 10 min. post C. No correlation was found between decrease in BP and age, nor with BMI. Pearson r correlation index between the decrease in systolic BP and initial systolic BP was 0.63 ( $p < 0.003$ ) and between the decrease in diastolic BP and initial diastolic BP, 0.59 ( $p < 0.005$ ). Secondary effects were mild and well tolerated. In conclusion, C effectively reduced BP in hypertensive crises. Because the efficacy of C, its rapid onset of action and minimal side effects, sublingual Captopril should be considered a first line drug for hypertensive crises.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- AL-FURAIH T.A., McELNAY J.C., ELBORN J.S., RUSK R., SCOTT M.G., McMAHON J., NICHOLLS D.P.: Sublingual captopril: a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *Eur J Clin Pharmacol* 40(4):393-498, 1991.
- 2- BLASIAK M., ZAWADOWICZ B.: Sublingual administration of captopril in the treatment of sudden rise of arterial blood pressure. *Wiad Lek* 43(19-20):936-939, 1990.
- 3- CASTRO DEL CASTILLO A., RODRIGUEZ M., GONZALEZ E., RODRIGUEZ F., ESTRUCH J.:

- Dose-response effect of sublingual captopril in hypertensive crises. *J Clin Pharmacol* 28(7):667-70, 1988.
- 4- CEYBAN B., KARAASLAN Y., CAYMAZ O., OTO A., ORAM E., ORAM A., UGURLU S.: Comparison of sublingual captopril and sublingual nifedipine in hypertensive emergencies. *Jpn J Pharmacol* 52(2):189-93, 1990.
- 5- CORONEL F., HORCAJO P., ALVAREZ M.J., TORRENTE J., RENTERO R.: Sublingual captopril in hypertensive attacks in patients on hemodialysis. *Nephron*, 49(4):339-340, 1988.
- 6- DHAWAN S., SONI D., CHANDRA N., DVIWEDI S., AGARWAL A., PURI V.K.: Use of captopril as an isolated agent for the management of stable angina pectoris—a double blind randomised trial. *Indian-Heart-J*, 44(3):151-154, 1992.
- 7- GUERRERO G., MELINA D., CAPALDI L., TATULLI C., CARDILLO C., GUERRERA G., MAURO R., MUSUMECI V., SAVI L., FOLLI G.: Usefulness of sublingual captopril in hypertensive emergencies. Preliminary results. *Cardiología* 34(2):167-171, 1989.
- 8- GUERRERO G., MELINA D., CAPALDI L., MAURO R., COLICICCHI F., CARDILLO C., GUERRERA G., MUSUMECI V., SAVI L., SANTOLIQUIDO A.: Sublingually administered captopril versus nifedipine in hypertension emergencies. *Minerva Cardioangiol*, 38(1-2):37-44, 1990.
- 9- KOMSUOGLU B., SENGUN B., BAYRAM A., KOMSUOGLU S.S.: Treatment of hypertensive urgencies with oral nifedipine, nicardipine, and captopril. *Angiology* 42(6):447-54, 1991.
- 10- LONGHINI C., ANSANI L., MUSACCIG., MELED., VACCARI M., BARACCA E., SGOBINO P.: The effect of captopril on peripheral hemodynamics in patients with essential hypertension: comparison between oral and sublingual administration. *Cardiovasc Drugs Ther*, 4(30): 751-754, 1990.
- 11- MARIGLIANO V., SANTILLI D., FIORANI M., ARIANI A., CACCAFESTA M., FERRI C., PICCIRILLO G.: Hypertensive emergencies in old age: effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *J Hypertens Suppl*, 6(1):S91-3, 1988.
- 12- McMURRAY J.J., STRUTHERS A.D.: Captopril in patients with ileus (letter). *Lancet*, 1(8583):471, 1988.
- 13- MONMANY J., CABEZAS R., ROCA-CUSACHS-A., LURIA X.: Sublingual captopril in hypertensive crises (letter). *Med Clin Barc* 90(5): 222-3, 1988.
- 14- MORITZ R.D., DE QUEIROZ L.P., PEREIRA M.R., SCOTINNI M.A.: Comparative study of the use of nifedipine and captopril in hypertensive emergencies. *Arq-Bras-Cardiol* 52(6):323-326, 1989.
- 15- MOURAO L., SANTOS J.M., NEVES J.L., LEMA-SANTOS A., SALES-LUIS A.: Hemodynamic effects of captopril in acute infarct of the anterior myocardium. *Rev Port Cardiol* 10(4):309-312, 1991.

- 16- MUÑIZ-GRIJALVO O., CARNEADO DE LA FUENTE J., VILLAR-ORTIZ J., LAPETRA-PERALTRA J., MIRANDA-GUISADO M., MARTIN-SANZ V., MOLINA-MIRO J.: Differences in the renal handling of sodium according to the response to captopril. *An Med Interna* 7(6):294-298, 1990.
- 17- POLONIA J.J., MONTEIRO A., ESTEVES A., CUNHA M.E., SANTOS M.L., COUTINHO J., COELHO J.L., BRANDAO F.A., CERQUEIRA-GOMEZ M.: Influence of sublingual captopril on plasma catecholamine levels during hypertensive emergencies and cold immersion. *Am J Med* 84 (3A): 148-151, 1988.
- 18- POLONIA J.J., PEDRO-NUNES J., DA SILVA M.V., ESTEVES A.P., CUNHA M.E., BRANDO F.A., GOMEZ M.C.: Neurohumoral response to sublingual captopril and nifedipine in hypertensive emergencies and during the cold test. Contribution to the study of the interaction between the sympathetic and renin-angiotensin system and atrial natriuretic factor. *Rev Port Cardiol* 7(4):389-98, 1988.
- 19- ROTMENSCH H.: Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Med Clin of North Am* 72(2):399-425, 1988.
- 20) RUBIO PAEZ D.: IECA en el Tratamiento de la Hipertensión Arterial y los Mecanismos Etiopatogénicos. *PCM, Supl. IV, Vol. 5*, 1991.
- 21- SANCHEZ-HERNANDEZ J., GUILLEN-GONZALEZ V., SUAREZ-ORTEGA S., LARAMARRERO M.: Angioedema and rash related to sublingual captopril in a postpartum pre-eclampsia syndrome (letter). *An Med Interna* 9(11):572-573, 1992.
- 22- SCHENIDER R., ISCOVITZ H., ILAN Z., BERNSTEIN K., GROS M., IAINA A.: Oxygen free radical scavenger system intermediates in essential hypertensive patients before and immediately after sublingual captopril administration. *Isr J Med-Sci* 26(9):491-495, 1990.
- 23- SULBARAN T., COLINA J., MEDINA R., PEROZO J.: Uso de la Nifedipina en el Tratamiento Agudo de la Hipertensión Arterial. Resúmenes XI Jornadas Venezolanas de Cardiología. Caraballeda, Venezuela, 7: 31, 1981.
- 24- TIBERIO G., ALONSO J.L., ALCASENA M.S.: Nifedipina o captopril sublingual como tratamiento de crisis hipertensivas. *Rev Clin Esp*, 182(3):178-179, 1988.