

Artículo de Revisión

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

DrSc David García Barreto¹ y Dr. Alberto Toruncha Chuckram²

1. Doctor en Ciencias Médicas. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.
2. Profesor Titular del Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras".

RESUMEN

En una revisión actualizada de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), se hace un recuento del desarrollo histórico de este grupo de medicamentos de probada eficacia en el tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardíaca congestiva. A continuación se revisa el mecanismo de acción de los IECA, haciendo énfasis no sólo en su capacidad de inhibir las acciones de la angiotensina II, sino también en potencializar los efectos de la bradicinina. Se revisa su mecanismo de acción en la hipertensión arterial, en la insuficiencia cardíaca congestiva, así como en sus posibles efectos antianginosos y antiesclerosos. También se hace un recuento de la nefroprotección que logran los IECA. A continuación se expone la clasificación de 3 grupos químicos de estos medicamentos, para después hacer una revisión detallada de los ensayos terapéuticos de los IECA en la hipertensión, el infarto del miocardio y la insuficiencia cardíaca. También se exponen otros posibles beneficios terapéuticos de los IECA aun en fase experimental. Se hace un recuento de los efectos adversos descritos en la literatura y por último, un breve análisis del costo del tratamiento con este grupo de medicamentos.

Descriptor DeCS: INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA.

INTRODUCCIÓN

A principios de la década de los sesenta, Ferreira descubrió que algunas fracciones peptídicas del veneno de la serpiente *Bothrops jararaca* inhiben la enzima que degrada la bradicinina por lo que se potencializan sus acciones *in vitro*.^{1,2} Unos años más tarde Erdos encontró que la enzima convertidora de angiotensina (ECA), catalizadora de la conversión de angiotensina I (relativa-mente inactiva) a angiotensina II (potente vasoconstrictora), es idéntica a la cininasa II que degrada la bradicinina.³ A partir de estos hallazgos, la investigación básica dio paso a la industrial que obtuvo los primeros análogos peptídicos, para más adelante y mediante ingeniería molecular, fabricar más de 20 compuestos de este tipo.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) se han establecido como medicamentos útiles, solos o en unión a otros fármacos, en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica y en la insuficiencia cardíaca congestiva. Sus beneficios terapéuticos en otras entidades patológicas como en la cardiopatía isquémica, en la prevención de aterosclerosis o aun en la enfermedad de Alzheimer, están en etapa experimental o no han demostrado ser claramente ventajosos sobre otros grupos de fármacos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Para comprender el mecanismo por medio del cual actúan los IECA, es necesario entender el funcionamiento de dos sistemas hormonales: el de la renina-angiotensina y el de la caliceína-cinina.

Sistema renina-angiotensina

El sistema renina-angiotensina es un elemento sumamente importante en la regulación hemodinámica, así como en la de líquido y electrolitos.⁴ Todas aquellas condiciones que disminuyen el volumen sanguíneo, la disminución de la presión de perfusión renal o la concentración plasmática de sodio activan el sistema, mientras que aquéllas que los aumentan, lo suprimen. La renina se forma principalmente en las células yuxtglomerulares del riñón, aunque hay evidencias de que diversos tejidos, entre los que se encuentran el pulmonar, el miocárdico y el endotelio vascular, también son capaces de sintetizar renina, de modo que esta hormona posee acciones paracrinas y autocrinas.⁵ La renina (fig) interactúa en la sangre con una alfa globulina: el angiotensinógeno, para dar lugar a la angiotensina I, apenas activa; ésta bajo la acción de la enzima convertidora de angiotensina I, se transforma en la muy activa angiotensina II que a su vez es hidrolizada a la prácticamente inactiva angiotensina III.⁴ Las acciones principales de la angiotensina II al interactuar con receptores específicos se resumen en la tabla 1. El receptor AT1, responsable de la mayoría de las acciones cardiovasculares de la angiotensina II, es bloqueado competitivamente por el nuevo antihipertensivo losartán.⁶

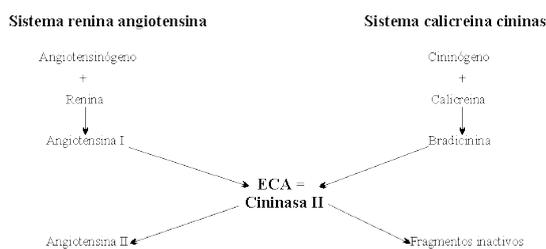


FIGURA. Esquema representativo del papel metabólico de la ECA o cininas II en el sistema retinina angiotensina y en el de caliceína cininas.

TABLA 1. Interacción de la angiotensina II con sus receptores

Tejido o Celula	Respuesta (receptor)
Corteza suprarrenal	Aumento de la síntesis y secreción de aldosterona (AT1)
Médula suprarrenal	Liberación de catecolaminas (AT1)
Riñón	1.- Constricción de arteriolas eferentes

	(AT1)
	2.- Estimulación del intercambio de Na/H en el túbulo proximal (AT1)
Sistema nervioso autónomo	Activación simpática central y periférica (AT1)
Arteriolas y capilares	1.- Constricción de arteriolas y vénulas (AT1) 2.- Hiperplasia del músculo liso arterial (AT1) 3.- Neogénesis vascular (AT2) 4.- Vasodilatación (AT2)
Corazón	1.- Disminución ligera del gasto (AT1) 2.- Disminución del flujo coronario (AT1) 3.- Hipertrofia (AT1)

Los receptores AT2 sólo predominan y se manifiestan en la vida intrauterina y en las primeras semanas de vida extrauterina.

Sistema calicreína-cinina

El hígado secreta una sustancia proteica (cininógeno) que en unión de la calicreína presente en el plasma y en los tejidos, especialmente en el páncreas (de ahí su nombre), forma el octapéptido bradicinina, y también un nonapéptido con iguales acciones: la calidina o lisil-bradicinina. La duración de acción de estas hormonas locales es de alrededor de 15 segundos pues son desintegradas a fragmentos inactivos por la cininasa II o ECA.⁴⁻⁷ Las lesiones tisulares, las reacciones alérgicas, las infecciones virales y otros procesos inflamatorios activan una serie de reacciones proteolíticas que producen bradicinina. Esta hormona provoca dolor, vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, liberación de óxido nítrico del endotelio vascular y aumenta la síntesis de prostaglandinas. Los efectos de la interacción de la bradicinina con sus receptores específicos, se resumen en la tabla 2. El icatibant o HOE 140 bloquea competitivamente el receptor de bradicinina más común, el B2.⁸

TABLA 2. Interacción de la bradicinina con sus receptores

Tejido o Celula	Respuesta (receptor)
Arterias	Constricción (B1)
Arteriolas	Relajación (B2)
Vénulas	Constricción (B2)
Venas	Constricción (B2)
Células endoteliales	Liberación de óxido nítrico (B2)

Nervios sensoriales	Depolarización causante de dolor (B2)
Músculo liso bronquial	Liberación de histamina (?)
Mastocitos	Constricción (B3)

La síntesis de receptores B1 es originada por daño celular.

Acciones antihipertensivas

La acción antihipertensiva de los IECA se ejerce primero por la vasodilatación mediada por la bradicinina que relaja la musculatura lisa arteriolar. Unos 15 días después comienza a actuar el mecanismo vasodilatador y antiadrenérgico causado por la inhibición de la ECA. De 3 a 6 meses más tarde se manifiesta la acción antitrófica que poco a poco revierte el crecimiento concéntrico de la media arteriolar. A medida que esto ocurre se reduce la resistencia vascular periférica lo que a su vez impide la esclerosis vascular renal y coronaria.⁹ El efecto antiadrenérgico o la estimulación del vago causa que no aumente la frecuencia cardíaca por estimulación de los barorreceptores cuando baja la presión arterial, cosa que ocurre comúnmente con otros vasodilatadores. Los IECA, también inhiben el péptido vasoactivo endotelina 1, pero no se sabe si este efecto ocurre porque la angiotensina II estimula la liberación de la endotelina o porque ocurre un bloqueo fisiológico al liberarse óxido nítrico en el endotelio vascular que se opone a las acciones de ese péptido vasoactivo.¹⁰

Insuficiencia cardíaca

En la insuficiencia cardíaca congestiva, a diferencia de lo que suele ocurrir en la hipertensión arterial esencial, los niveles de renina circulantes provenientes del riñón son elevados.¹¹ Esto se debe a un aumento de la actividad simpática aferente que llega al riñón, a una caída de la concentración de sodio en el túbulo distal y también a una disminución de la presión de perfusión arteriolar. Los IECA abaten los niveles de angiotensina II, que también se encuentran aumentados,¹² y así impiden sus efectos. Además, la acción vasodilatadora periférica de la bradicinina contribuye a reducir la poscarga y a mejorar el vaciamiento ventricular. A largo plazo, el efecto antitrófico impide la remodelación y con ello reduce el riesgo de mortalidad por insuficiencia cardíaca, arritmias e isquemia miocárdica.^{13,14}

Acciones antianginosas

Aunque los IECA no se consideran fármacos de primera línea en el tratamiento de la angina, algunos estudios le confieren efectos benéficos.^{15,16} Esto puede explicarse porque disminuyen la demanda de oxígeno miocárdico, mejoran el flujo coronario y, al reducir la hipertrofia y la masa ventricular, aumentan relativamente la densidad de capilares y la reserva coronaria.¹⁷

En años recientes algunos investigadores han sugerido un efecto angiogénico de los IECA en estudios experimentales;¹⁸ este efecto podría estar dado porque el receptor AT2 de la angiotensina II, inhibe el crecimiento endotelial, mientras que la bradicinina aumenta el flujo coronario e induce la formación de factores de crecimiento capilar.¹⁹

Probables acciones antiaterosclerosas

Los IECA pueden ser efectivos en la prevención y hasta en el tratamiento de la aterosclerosis establecida. Diversos factores se invocan en la patogénesis de la aterosclerosis, entre ellos están: la lesión o la disfunción endotelial, el aumento de la permeabilidad arterial a las lipoproteínas, la inflamación local, la deposición de plaquetas y la migración de músculo liso y su proliferación.²⁰ Los IECA previenen la proliferación mioíntima que ocurre en respuesta a la lesión del endotelio vascular.^{21,22} Es más, los IECA reducen la formación de placas aterosclerosas en la aorta descendente de los conejos con aterosclerosis experimental genética²³ cosa que no logran otros antihipertensivos como los betabloqueadores adrenérgicos o los antagonistas del calcio.^{24,25} Resultados similares a éste se encontraron en animales sometidos a dietas hipercolesterolémicas.²⁶

No obstante estos resultados, los IECA no fueron capaces de evitar la restenosis en pacientes sometidos a una angioplastia²⁷ o impedir el engrosamiento de la íntima en lesiones provocadas por balón intracarotídeo en cerdos.²⁸

Nefroprotección

En diversos modelos experimentales de nefropatía, los IECA han demostrado ser útiles al prevenir, retardar o incluso mejorar la función renal afectada.²⁹⁻³¹

La nefropatía es la causa más importante de morbimortalidad en el paciente diabético.³² Los IECA retardan la reducción de depuración de creatinina y aumentan el flujo renal en pacientes con nefropatía diabética.³³ También se ha reportado una disminución en la albuminuria.^{34,35} En el estudio de diabéticos con nefropatía de Melbourne se encontró reducción significativa de la albuminuria en los pacientes sometidos a tratamiento con perindopril,³⁶ aunque en este estudio también la nifedipina mostró resultados similares en dosis hipotensoras, lo cual es indicativo de que el tratamiento antihipertensivo, es la causa de la disminución en la excreción de albúmina.

Es importante tener en cuenta que en la hipertensión renovascular los IECA, al provocar la caída de la presión de perfusión glomerular, pueden causar insuficiencia que se discute si es o no reversible.³⁷ De hecho este efecto se emplea para el diagnóstico de estenosis de una arteria en la prueba gammagráfica renal con captopril.³⁸ En esta prueba, la excreción del material radiactivo (MAG3) por el riñón afectado se reduce aun más después de la administración oral del captopril, debido a que este inhibidor de acción rápida provoca vasodilatación en la arteria eferente, con la consecutiva disminución de la presión en la perfusión glomerular.

CLASIFICACIÓN

Los IECA se clasifican de acuerdo al grupo químico que interactúa con el zinc de la ECA.⁹ Hasta el momento hay tres grupos: los compuestos sulfidrílicos representados por el captopril, los compuestos carboxílicos del tipo del enalapril y los compuestos fosfóricos, fosinopril y ceranapril. En la tabla 3 se pueden ver los agentes que ya están en uso clínico, así como sus dosis diarias usuales. Todos ellos, en dosis equipotentes y adecuadas a la duración de su acción, son igualmente efectivos en el tratamiento de la hipertensión arterial primaria y de la insuficiencia cardíaca. Estos compuestos son obras de ingeniería y diseño estructural, por ejemplo: los del grupo 2, son más potentes que el captopril, lo que se demuestra porque poseen valores de IC50 (concentración de IECA

capaz de inhibir el 50 % de ECA) significativamente menores. Sin embargo, los compuestos carboxílicos se absorben mal por vía oral, por lo que la investigación farmacéutica, creó prodrogas que se absorben casi en su totalidad y luego son transformadas al IECA activo en el plasma.⁹ Además de estas diferencias químicas y farmacocinéticas, se ha mencionado que también difieren en la capacidad de penetrar en algunos tejidos. Esto tiene que ver con la lipofiliidad que en mayor o menor grado, poseen estos compuestos. Por ejemplo: el enalapril no inhibe la ECA en el líquido cefalorraquídeo porque es hidrófilo y no atraviesa la barrera hematoencefálica, mientras que el ramipril sí lo hace por su mayor liposolubilidad.⁹

TABLA 3. Clasificación de los inhibidores de la ECA (dosis usual diaria en mg)

Sulfhidrúlicos	Carboxílicos	Fosfóricos
Captopril (12,5 a 50; 2 x)	Enalapril (10 a 40; 1x)	Fosinopril (10 a 40; 1x)
Alecepril (25 a 75; 1x)	Ramipril (2,5 a 10; 1x)	Ceranapril
Zofenopril (2 x 30 ó 1 x 60)	Perindopril (4 a 8; 1x)	
	Quinapril (10 a 80; 1-2x)	
	Cilazapril (2,5 a 5; 1x)	
	Benazepril (5 a 40; 1x)	
	Delapril (7,5 a 60; 1-2x)	
	Spirapril (12,5 a 50; 1x)	
	Lisinopril (10 a 40; 1x)	
	Trandolapril (0,5 a 2; 1x)	

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS IECA

Hipertensión arterial

Los IECA reducen la resistencia arterial periférica, no causan taquicardia refleja, no manifiestan tolerancia, son igualmente efectivos empleados a dosis equipotentes y no interfieren con el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Han demostrado ser tan potentes como los betabloqueadores adrenérgicos, diuréticos o antagonistas del calcio.⁹ Sin embargo, a pesar de todos estos efectos benéficos, no existe un sólo ensayo que demuestre que los IECA son capaces de reducir la morbimortalidad por hipertensión arterial.

Dos estudios han demostrado que los IECA son menos efectivos que otros antihipertensivos en afroamericanos, cuando se emplean solos, pero si se dan conjuntamente con un diurético, son tan efectivos como en otros grupos étnicos.^{39,40}

La reducción de sal de la dieta potencializa los efectos antihipertensivos de los IECA, posiblemente porque la dieta hiposódica estimula el sistema renina-angiotensina.¹³

En un metanálisis de diversos antihipertensivos, sobre todo betablo-queadores adrenérgicos y diuréticos, los IECA demostraron ser igualmente útiles para reducir la presión arterial en hipertensos ligeros y moderados.⁴¹

El captopril se ha empleado por vía oral o sublingual en el tratamiento de urgencias hipertensivas (elevación de la presión diastólica a 120 mm de Hg o más sin ataque a órgano blanco) y el enalaprilato endovenoso en emergencia hipertensiva (ataque a órgano blanco), sobre todo si hay hipertensión cerebrovascular.⁴²

Insuficiencia Cardíaca

Varios ensayos multicéntricos han demostrado que diferentes IECA aumentan la supervivencia, mejoran la calidad de vida y disminuyen la morbilidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca de grado variable y de diversas causas. En el primer estudio CONSENSUS, el enalapril en dosis de 2,5 - 40 mg/día disminuyó la mortalidad a los 6 meses y al año en el 40 % y el 31 % respectivamente, en pacientes con disfunción ventricular clase IV de la New York Heart Association, comparativamente con un placebo. En ese ensayo el fármaco se usó conjuntamente con otros que se emplean habitualmente en esa situación; la mayoría estaba recibiendo digoxina y diuréticos, y algunos tomaban además, hidralazina o nitratos.⁴³

En los estudios SOLVD se demostró la eficacia del enalapril en el tratamiento y en la prevención de la disfunción ventricular. En pacientes con insuficiencia cardíaca (la mayoría en clase funcional II ó III) el fármaco, conjuntamente con la terapéutica convencional, disminuyó la mortalidad y la necesidad de hospitalización y mejoró el estado funcional de los tratados.⁴⁴ En su rama preventiva, más de 4 000 pacientes con cardiopatía y fracción de eyección de 35 % o menor, sin signos clínicos de insuficiencia cardíaca y por tanto, sin tratamiento para ella, recibieron aleatoriamente enalapril o placebo para determinar si el primero podía reducir la mortalidad, la incidencia de insuficiencia cardíaca y el número de hospitalizaciones. En el grupo tratado disminuyó esta última variable en el 20 % y la mortalidad de origen cardiovascular en el 12 % (no significativa). Sin embargo, cuando se combinó la mortalidad y el desarrollo de insuficiencia cardíaca, éstas fueron el 29 % menores en los que recibieron el medicamento estudiado.⁴⁵

En otro ensayo conocido como V-HeFT II se comparó el efecto del enalapril con la combinación de hidralazina más dinitrato de isosorbida en 804 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva ligera que fueron seguidos por espacio de 5,7 años. La mortalidad fue del 32,8 % en el primer grupo y del 38,2 % en el segundo. Dos años después del inicio del estudio la tasa de mortalidad fue significativamente menor con el IECA.⁴⁶ Aunque en este trabajo no hubo un grupo tratado con placebo, al comparar los resultados con los que recibieron este tipo de tratamiento en el estudio V-HeFT I⁴⁷ el enalapril salvó 11 vidas por cada 100 pacientes tratados durante 1 año. Este beneficio está considerado como uno de los más importantes éxitos terapéuticos en la insuficiencia cardíaca y por ello se ha afirmado que los IECA constituyen el tratamiento básico de la insuficiencia cardíaca congestiva en sus diferentes grados.⁴⁸

Furberg y Yusuf hicieron un metanálisis de varios estudios pequeños en los que se comparó un IECA contra un placebo. Debido a que en dichos estudios la principal variable de respuesta fue la eficacia clínica y no la mortalidad, la reducción de ésta no

fue significativa en ninguno de ellos; sin embargo, al considerar conjuntamente todas esas investigaciones la tasa de mortalidad fue de 6,9 % en los tratados con el principio activo mientras que en los que recibieron placebo fue de 10,7 %.⁴⁹

Efectos de los IECA sobre la función ventricular y la supervivencia después de un IMA

La dilatación y la remodelación ventricular ocurren frecuentemente después de un IMA.^{50,51} El proceso de remodelación se caracteriza por hipertrofia y dilatación de la parte no infartada del ventrículo.^{52,53}

Se ha demostrado que los IECA reducen la remodelación ventricular y mejoran la supervivencia en el IMA experimental.^{54,55} En humanos, varios estudios controlados con placebo comprobaron que el captopril redujo la dilatación ventricular que siguió a un IMA.^{56,57} Otros trabajos demostraron también que la inhibición del sistema renina-angiotensina disminuyó la remodelación ventricular y mejora el pronóstico después de un IMA lo que se tradujo por aumento de la supervivencia. En este contexto se pueden mencionar los estudios SAVE⁵⁸ y AIRE.⁵⁹

El primero incluyó a 2 231 pacientes con IMA de 3-16 (media 11) días de evolución con fracción de eyección igual o menor al 40 %, pero sin insuficiencia cardíaca ni síntomas de isquemia miocárdica. Todos recibieron aleatoriamente captopril o un placebo; después de 42 meses de tratamiento la mortalidad fue del 20 % en el grupo que recibió el IECA y del 25 % en el de placebo ($p = 0,019$). En los primeros, la mortalidad cardiovascular fue el 21 % menor ($p = 0,014$), desarrollaron insuficiencia cardíaca grave en menor proporción ($p = 0,019$) y tuvieron menor número de reinfartos ($p = 0,015$) que los controles.

En el estudio AIRE se incluyó a 2 006 pacientes con IMA de 3-10 (media 5,4) días que habían presentado signos de insuficiencia cardíaca en algún momento de su evolución; todos fueron tratados con ramipril (2,5 - 5 mg cada 12 horas) o placebo. Después de un seguimiento promedio de 15 meses falleció el 17 % de los que recibieron el fármaco y el 27 % del grupo control ($p = 0,002$).

También se observó reducción significativa de las complicaciones cardiovasculares. Es importante destacar que el beneficio del ramipril se observó desde las primeras semanas de tratamiento.

Es conveniente destacar que en el estudio SAVE la selección de los pacientes se hizo sobre la base de una fracción de eyección disminuida medida por ventriculografía isotópica, mientras que en el AIRE la inclusión se efectuó de acuerdo con criterios clínicos por lo que los resultados de este último sugieren que la terapéutica con IECA puede aplicarse sin necesidad de acudir a técnicas costosas y sofisticadas.⁶⁰

Pfeffer y cols. al analizar en conjunto estos ensayos afirmaron que la aparición de signos clínicos de insuficiencia cardíaca o de una fracción de eyección disminuida en un paciente asintomático después de un IMA, es una clara indicación para iniciar el tratamiento con un IECA precozmente.⁶¹

En una línea similar se encuentra también el estudio SMILE en el cual se trató con zofenopril a pacientes de alto riesgo, definido éste por la presencia de un IMA de

localización anterior y contraindicación para el tratamiento trombolítico. La inclusión se hizo dentro de las primeras 24 horas después del inicio del IMA y el medicamento se mantuvo por espacio de 6 semanas. Al cabo de ese tiempo la incidencia de muerte o insuficiencia cardíaca severa fue significativamente menor en los que recibieron el tratamiento activo (7,1 %) al compararlos con los del grupo control (10,6 %). Después de 1 año de seguimiento la mortalidad fue significativamente inferior en el grupo de zofenopril (10,0 %) que en el de placebo (14,1 %).⁶²

Otros grupos han explorado los resultados del empleo de un IECA iniciado muy tempranamente (en las primeras 24 horas después de un IMA) en una gran población de pacientes, pues sólo excluyeron a los que tenían hipotensión arterial, sin tener en cuenta el estado de la función ventricular. En el estudio CONSENSUS II se enroló a más de 6 000 enfermos con IMA y presión arterial superior a 100/60 mm de Hg que fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con enalapril oral (hasta 20 mg/día) aunque la primera dosis fue suministrada en forma de enalaprilato endovenoso con el fin de inhibir rápidamente el sistema renina-angiotensina. El ensayo fue suspendido antes de su terminación porque hubo tendencia a una letalidad superior en el grupo tratado (10,2 %) con respecto a la del placebo (9,4 %) al cabo de 1 y de 6 meses, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. En los pacientes tratados con el principio activo apareció hipotensión arterial más frecuentemente (12 % vs 3 %; $p < 0,001$) y la mortalidad estuvo relacionada con esa complicación.⁶³

Los estudios ISIS-4, CCS-1 y GISSI--3 examinaron también el efecto de la administración oral de un IECA en las primeras 24-36 horas tras un IMA (cap-topril en los dos primeros y lisinopril en el tercero). En el ISIS-4 en el que se incluyó a más de 58 000 pacientes, se inició el primer día y se prolongó por espacio de 4 semanas; la mortalidad a los 35 días fue significativamente menor con el fármaco que con el placebo, aunque la diferencia fue muy modesta (sólo de 0,5 % a favor del IECA).⁶⁴ El estudio CCS-1, también denominado estudio chino, que utilizó un protocolo semejante (la única diferencia consistió en comenzar la terapéutica en las primeras 36 horas), no demostró diferencia significativa en la mortalidad de los grupos de tratamiento y de control.⁶⁵

Resultados similares a los del ISIS-4 fueron encontrados en el GISSI-3 que enroló a 18 895 enfermos, inició el lisinopril en las primeras 24 horas y lo mantuvo durante 6 semanas. Al cabo de ese tiempo la mortalidad del grupo que recibió el medicamento fue significativamente inferior que la del placebo, pero aquí también la disminución fue muy modesta (sólo 0,8 %). La combinación de muerte o disfunción ventricular fue también menor en el grupo tratado.⁶⁶

Aunque los autores del ISIS-4,⁶⁴ del GISSI-3⁶⁶ y otros⁶¹ opinan que la administración temprana de un IECA en el curso del IMA es bien tolerada y segura, se debe recordar que en los 2 primeros el fármaco estudiado tuvo que ser suspendido antes del egreso hospitalario en alrededor de la quinta parte de los pacientes y aunque no se especifica el motivo, ello seguramente se produjo por la ocurrencia de efectos adversos. En el estudio chino⁶⁵ el captopril fue suspendido en el 8,4 % de los casos por hipotensión, complicación ésta que fue significativamente más frecuente en el grupo tratado (16,3 %) que en el de placebo (10,8 %).

Es interesante comentar los datos de otro estudio en el que se administró captopril tempranamente en pacientes con IMA de localización anterior y que recibieron tratamiento trombolítico. La primera dosis del IECA se indicó 213+/-76 minutos después del inicio de los síntomas; en el momento del alta hospitalaria sólo el 80 % de los pacientes seguía tomando el medicamento en estudio. La incidencia de hipotensión durante la fase inicial de ajuste de la dosis de captopril fue del 22,3 %; a pesar de ello los investigadores concluyeron que el IECA fue bien tolerado.⁶⁷

El análisis conjunto de los resultados de esos estudios en los que el IECA fue empleado tempranamente (en la gran mayoría dentro de las primeras 24 horas después del inicio del infarto) en pacientes no seleccionados por la presencia de disfunción ventricular, nos permite arribar a las siguientes conclusiones:

1. El beneficio sobre la supervivencia fue muy modesto (GISSI-3 e ISIS-4) o nulo (estudio chino) y en uno de ellos (CONSENSUS-II) hubo tendencia a una mayor mortalidad. Únicamente en el estudio SMILE se demostró beneficios evidentes por la administración precoz del zofenopril, pero en este caso se trató de pacientes de alto riesgo pues fueron casos con IMA anterior que no recibieron trombolisis como se expresó previamente.
2. El empleo intravenoso de un IECA en las primeras horas de un IMA parece ser peligroso.
3. La incidencia de hipotensión fue relativamente alta.

Por ello no creemos conveniente usarlos por vía endovenosa ni indicarlos el primer día del IMA, ni su empleo en los pacientes que no tienen elementos clínicos o de laboratorio de disfunción ventricular. Creemos prudente reservarlos para los casos que tienen esta complicación puesto que es precisamente en ellos, en quienes estos medicamentos han demostrado mayores beneficios sobre la mortalidad.

En este contexto cabe señalar la opinión de Simoons: la administración intravenosa inmediata de un IECA conlleva el riesgo de hipotensión, especialmente si se hace en combinación con la estreptoquinasa, por lo que es prudente evitarla ya que parece innecesaria y posiblemente peligrosa. Esa terapéutica es más efectiva en los que están más expuestos al riesgo de expansión del infarto y a la remodelación (infartos grandes), por lo que se cree lógico indicarla en ese tipo de casos. El tratamiento en ellos debe ser iniciado precozmente (en los primeros días) pero ello no debe hacerse necesariamente de inmediato tras el ingreso hospitalario. Si se toma la decisión de usarlos se debe comenzar por una dosis baja por vía oral.⁶⁸

Ertl y Jugdutt han planteado que la mayoría de los autores recomiendan iniciar el IECA en pacientes con función ventricular izquierda disminuida, entre 3 y 14 días después del IMA. Ellos creen que los resultados del GISSI-3 y del ISIS-4 no permiten concluir que esos fármacos deben ser indicados en todo paciente con IMA y no aceptan su uso rutinario puesto que sólo el 20 % de los infartos desarrollan disfunción ventricular izquierda, que serían los que se beneficiarían con un IECA mientras que el 80 % restante tendría muy poca oportunidad de beneficiarse por ellos.⁶⁹

En una revisión reciente de Rich se plantea que el uso rutinario con IECA no está justificado en todo paciente con IMA aunque es apropiado en los que presentan disfunción ventricular izquierda significativa. Opina además que el inicio del

tratamiento debe hacerse 48-72 horas después del infarto o cuando la situación hemodinámica es estable. Señala además que su uso en pacientes con IMA sin disfunción ventricular no está justificada.⁷⁰

No obstante lo anterior, los autores del GISSI-3 han ratificado recientemente su opinión favorable al uso de los IECA en el primer día del IMA en todos los pacientes que se encuentren estables clínica y hemodinámicamente. Ellos opinan que en esa situación esos fármacos son seguros y se basan en que en los estudios GISSI-3, ISIS-4 y CCS-1, más del 50 % de las vidas salvadas se consiguieron en la primera semana de tratamiento.⁷¹

Aunque reconocen que el beneficio de los IECA es mayor en los que presentan insuficiencia cardíaca congestiva (Killip > 1) el número de vidas salvadas en los pacientes de bajo riesgo (Killip 1) que son la gran mayoría (en el GISSI-3 fueron el 85 % del total de casos incluidos) es relevante clínicamente. En ese ensayo se salvaron 27 vidas en los primeros 5 días en el grupo de enfermos con clase Killip 1, mientras que el número de vidas salvadas en ese período en los de clase Killip > 1 fue de 24. Sobre esa base opinan que restringir el tratamiento sólo a los casos de alto riesgo reduciría el impacto general de éste. En el mismo trabajo señalan que los datos del GISSI-3, del ISIS-4, del CCS-1 y del SMILE apoyan el uso muy temprano de los IECA en el IMA. Basan su planteamiento en que en esos estudios un buen número de muertes fueron evitadas en los días iniciales.⁷¹

Independientemente de las discrepancias con respecto al momento de iniciar la terapéutica y al tipo de enfermos en que deben usarse, es conveniente recordar que el beneficio de los IECA se añade al que aportan la trombolisis, la aspirina y los betabloqueadores. Se ha sugerido que el tratamiento puede suspenderse a las 4-6 semanas en los que no tienen signos ni síntomas de disfunción ventricular izquierda, mientras que se deben continuar en los que presentan esa complicación.⁷¹

Otros posibles beneficios de los IECA

En los estudios SAVE⁵⁸ y SOLVD⁴⁴ el riesgo de sufrir un nuevo IMA fue significativamente menor en los pacientes que recibieron un IECA por tiempo prolongado. Esto fue un hallazgo inesperado y aunque su mecanismo no ha podido ser dilucidado, ello ha sugerido que los beneficios de esa terapéutica van más allá de prevenir la remodelación ventricular, de mejorar la disfunción ventricular y que pueden conducir a la estabilización del proceso aterosclerótico coronario. Varios autores han especulado acerca de las explicaciones posibles de esos hallazgos.^{72,73}

Se ha planteado que esta acción no se limita a los pacientes que tienen disfunción ventricular.⁶¹

Esas observaciones han llevado a formular la pregunta de si el tratamiento con IECA podría ser útil para reducir la incidencia de la enfermedad coronaria y su morbilidad y mortalidad. En consecuencia se han iniciado 2 estudios conocidos como PEACE y HOPE en los que se excluyen los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y los que tienen fracción de eyección del 40 % o menos, para evaluar si esos fármacos pueden prevenir el desarrollo de un IMA,^{61,74} lo que ampliaría considerablemente los beneficios aportados por ellos si los resultados apoyaran esa hipótesis.

EFFECTOS ADVERSOS

En general son medicamentos bien tolerados, aunque quizá con el tiempo vayan apareciendo trabajos que descubran que los IECA no son tan inofensivos. Los efectos adversos más comunes son cefalea, tos, edema angioneurótico, reacciones alérgicas que van desde los *rash* cutáneos hasta el edema de glotis, azotemia e impotencia. La incidencia de estas manifestaciones indeseables ha disminuido en la medida en que se han reducido las dosis recomendadas para obtener un efecto terapéutico.

La tos es probablemente el efecto adverso más frecuente. En estudios prospectivos se ha reportado una incidencia del 15 al 35 %, mientras que en la clínica diaria, en la que los pacientes o el médico no la reporta, se reduce del 5 al 10 %.⁷⁵⁻⁷⁸ Algunos autores,⁷⁹⁻⁸¹ han planteado que la tos es una manifestación de asma bronquial, lo cual ha sido negado por otros.^{82,83} El causante de estas manifestaciones alérgicas es el aumento de la concentración de bradicinina, un inhibidor de la bradicinina, la D-Arg bradicinina ha sido empleado con éxito en ensayos iniciales para disminuir los síntomas del catarro por rinovirus, en la supresión del dolor por quemaduras y en el asma bronquial.^{84,85}

Se ha reportado una hipotensión tras la administración de captopril, que puede ser marcada con la primera dosis, particularmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.⁸⁶ Tomando en cuenta que esta manifestación suele ocurrir en pacientes que han sufrido una profunda depleción de volumen e hiponatremia por uso excesivo de diuréticos, es recomendable no iniciar el tratamiento con IECA hasta que el volumen y los electrolitos se encuentren cercanos a la normalidad.

Puesto que el nivel de aldosterona disminuye y como consecuencia aumenta la concentración de potasio tras la administración crónica de IECA, éstos no deben administrarse conjuntamente con diuréticos ahorradores de potasio, ya que puede ocurrir hipercalcemia.⁹

Se ha reportado una interacción hipotensora entre anestésicos generales e IECA; esto implica el peligro potencial de hipotensión marcada antes, durante y tras una intervención quirúrgica.⁸⁷

La albuminuria y la azotemia provocada por los IECA pueden llevar a algunos pacientes a la insuficiencia renal, por tanto es conveniente no emplear estos medicamentos en aquellos casos con creatinina en suero superior o cercana a 100 mmol/L (1,2 mg/dL) o con nitrógeno ureico sanguíneo mayor que 7 mmol/L (20 mg/dL).

Las evidencias en estudios en animales, así como en la clínica, que sugieren una relación causal entre anomalías fetales y el captopril, contraindican su empleo en embarazadas.⁸⁸

COSTO DEL TRATAMIENTO CON IECA

Los IECA son medicamentos caros, sobre todo si se considera que su administración puede ser para toda la vida. En un análisis retrospectivo del costo del tratamiento con diferentes agentes antihipertensivos hecho en 673 pacientes con hipertensión primaria ligera a moderada y en el que se consideró el costo inicial del medicamento, el costo del fármaco adicional, los exámenes de laboratorio, las consultas médicas y el tratamiento

de efectos adversos, se calculó un costo anual promedio de 895 USD para los beta bloqueadores, 1 043 USD para diuréticos, 1 165 USD para agonistas alfa de acción central, 1 243 USD para los IECA, 1 288 USD para los bloqueadores alfa 1 y 1 425 USD para los antagonistas del calcio.⁸⁹ Por supuesto, los costos dentro de cada uno de los grupos variaron considerablemente.

SUMMARY

In an updated review concerning the angiotensin-converting enzyme inhibitors, an account of the historical development of this group of drugs proved as highly effective in the treatment of hypertension and of congestive heart failure is made. We review the action mechanism of ACEI, emphasizing not only their capacity to inhibit angiotensin II actions, but also to potentiate Bradykynin effects. The action mechanism in hypertension and congestive heart failure is also reviewed as well as its possible anti-anginal and anti-sclerotic effects. We also analyze the nephroprotection achieved by ACEI and show the classification of the 3 chemical groups related to these drugs so as to perform a detailed revision of the ACEI therapeutic trials associated to hypertension, myocardial infarction and heart failure. Other possible ACEI therapeutic benefits still under an experimental phase are exposed as well as the adverse effects described in the medical literature. To conclude, a brief analysis of the treatment cost of this drug group is stated.

Subject headings: ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferreira SH. History of the development of inhibitors of angiotensin I conversion. *Drugs* 1985;30(suppl- 1):1--5.
2. . A bradykynin potentiating factor (BPF) present in the venom of Bothrop jararaca. *Br J Pharmacol* 1965;24:163-9.
3. Erdos EG. Angiotensin I converting enzyme. *Circ Res* 1975;36:247-54.
4. Garrison JC. Histamine, Bradykinin, 5-Hydroxytryptamine and their antagonists. En: Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of therapeutics*. 8 ed McGraw Hill, 1991 pp. 749-63.
5. Campbell DJ. Tissue renin-angiotensin-system: sites of angiotensin formation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10(suppl 7):1-8.
6. Shaefer KL, Porter JA. Angiotensin II receptor antagonists: The prototype losartan. *Ann Pharmacother* 1996;30:625-36.
7. Bhoola KD, Figueroa CD, Worthy K. Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens and kininases. *Pharmacol Rev* 1992;44:1-80.
8. Bao G, Gadri F, Strauss H, Bohlke P, Unger T. HOE 140, a highly potent and long-acting bradykinin antagonist in conscious rats. *Eur J Pharmacol* 1991;200:179-82.
9. Unger T, Gohlke P. Converting enzyme inhibitors in cardiovascular therapy: current status and future potential. *Cardiovasc Res* 1994;28:146-58.
10. Hirata Y, Schichiri M, Marumo F. Secretory mechanism of immunoreactive endothelin in cultured bovine endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;160:93-100.
11. Merrill AJ, Morrison JL, Brannon ES. Concentration of renin in renal venous blood in patients with chronic heart failure. *Am J Med* 1946;1:468-72.

12. Brown JJ, Davies DL, Johnson VW. Renin relationship in congestive heart failure treated or untreated. *Am Heart J* 1970;80:329-42.
13. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML. Inhibition and left ventricular hypertrophy en ACE inhibition, hypertension and related diseases. Frankfurt Media Medica Publications Ltd, 1993,41-9.
14. Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AJ. Prognostic significance of regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1988;78(suppl 2):89(abstr).
15. Daly P, Mettauer B, Rouleau JL, Coiseneau D, Burguess JH. Lack of reflex increase in myocardial sympathetic tone after captopril: potential antianginal effect. *Circulation* 1985;71:317-25.
16. Strozzi C, et al. Ergometric evaluation of the effects of captopril in hypertensive patients with stable angina. *Curr Ther Res* 1987;41:301-4.
17. Clozel JP, Kuhn H, Hefti F. Effect of chronic ACE inhibition on cardiac hypertrophy and coronary vascular reserve in spontaneously hypertensive rats with developed hypertension. *J Hypertension* 1989;7:267-75.
18. Unger T, et al. Effect of early-onset angiotensin converting enzyme inhibition on myocardial capillaries. *Hypertension* 1992;20:478-82.
19. Stoll M, Steckelings LM, Gohlke P, Unger T. Differential effects of ACE inhibition on cardiac muscle and capillaries: Regression versus proliferation en ACE inhibition, hypertension and related diseases. Media Medica Publications 1993,83-95.
20. Bondjers G, Gluckhova M, Hamsson GK, Postour YV, Reidy MA, Schwatz SM. Hypertension and atherosclerosis: cause and effect, or two effects with one unknown cause. *Circulation* 1991;84(suppl VI):V12-16.
21. Powell JS, et al. Inhibitors of angiotensin-converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. *Science* 1989;245:186-8.
22. Farhy RD, Ho KL, Carretero DA, Scicli AG. Kinins mediate the antiproliferative effect of ramipril in rat carotid artery. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;182:283-8.
23. Chobanian AV. The effects of ACE inhibitors and other anti-hypertensive drugs on cardiovascular risk factors and atherogenesis. *Clin Cardiol* 1990;13:43-8.
24. Van Niekerk JLM, Hendriks T, De Boer HHM, Van't Laar A. Does nifedipine suppress atherogenesis in WHHL rabbits? *Atherosclerosis* 1984;53:91-8.
25. Tilton DG, et al. Failure of slow channel calcium antagonist, verapamil, to retard atherosclerosis in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit: an animal model of familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:141-4.
26. Lichtenstein AH, Drago R, Nickerson C, Prescott MF, Lee SG, Chobanian AV. The effect of propranolol on atherogenesis in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *J Vas Med Biol* 1989;1:248-54.
27. The Multicenter European Research Trial Cilazapril After Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MERCATOR) Study Group. Does the new angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty? Results of the MERCATOR study: a multicenter, randomized, double-blind placebo controlled trial. *Circulation* 1992;86:100-10.
28. Lam JVT, Lacoste L, Bourassa MG. Cilazapril and early atherosclerotic changes after balloon injury of porcine carotid arteries. *Circulation* 1992;85:1542-7.
29. Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM. Control of glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1985;76:612-9.

30. Katz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Prevention of diabetic glomerulonephathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986;77:1925-30.
31. Brenner BM. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 1983;23:647-55.
32. Hostteter TH, Rennke HG, Brenner BM. The cause for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 1982;72:375-80.
33. Bjorck S, Nyberg G, Mulec H, Granerus G, Helitz H, Aurell M. Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function patients with diabetic nephropathy. *BMJ* 1986;293:471-4.
34. Hommel E, Parving HH, Mathiesen E, Edsberg B, Dankjaer NM, Giese J. Effect of captopril on kidney function in insulin-dependent diabetic patients with nephropathy. *BMJ* 1986;193:467-70.
35. Taguma Y, et al. Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. *N Engl J Med* 1985;313:1617--20.
36. Melbourne Diabetic Nephropathy Study Group. Comparison between perindopril and nifedipine in hypertensive and normotensive diabetic patients with microalbuminuria. *BMJ* 1991;302:210-6.
37. Kothari SS. ACE inhibitors and unilateral renal artery stenosis-what price? *Int J Cardiol* 1996;53:199-201.
38. Pringent A. The diagnosis of renovascular hypertension: the role of captopril renal scintigraphy and related issues. *Eur J Nucl Med* 1993;20:625-44.
39. Weinberger MH. Blood pressure and metabolic responses to hydrochlorothiazide, captopril and the combination in black and white mild to moderate hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985;7:52-5.
40. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Captopril: evaluation of low doses, twice daily doses and the addition of diuretic for the treatment of mild to moderate hypertension. *Clin Sci* 1982;63:443-5.
41. Collins R, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trial in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-38.
42. Abdelwahab W, Frishman W, Landau A. Management of hypertensive urgencies and emergencies. *J Clin Pharmacol* 1995;35:747-624.
43. The CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
44. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
45. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
46. Cohn JN, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure (V HeFT II). *N Engl J Med* 1991;325:303-10.
47. . Effects of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study (V-HeFT I). *N Eng J Med* 1986;314:1547-52.

48. Kleber FX, Wensel R. Current Guidelines for the Treatment of Congestive Heart Failure. *Drugs* 1996;51:89--98.
49. Furberg CD, Yusuf S. Effect of drug therapy on survival in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988;62:41A-45A.
50. Mc Kay RG, et al. Left ventricular remodeling after myocardial infarction a corollary to infarct expansion. *Circulation* 1986;74:693-702.
51. Pfeffer MA, et al. Effects of captopril in progressive ventricular dilation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;319:80-6.
52. Anversa P, Beghi C, Kikkawa Y, Olivetti G. Myocardial infarction in rats infarct size, myocyte hypertrophy and capillary growth. *Circ Res* 1986;58:26-37.
53. Rubin SA, Fishbein MC, Swan HJC. Compensatory hypertrophy in the heart after myocardial infarction in the rat. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1435-41.
54. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg C, Finn P. Survival after an experimental myocardial infarction: Beneficial effects of long term therapy with captopril. *Circulation* 1985;72:406-12.
55. Jugdutt BI, Humen DP, Khan MI, Schwartz-Michorowski BL. Effect of left ventricular unloading with captopril on remodeling and function during healing of anterior transmural myocardial infarction in the dog. *Can J Cardiol* 1992;8:151-63.
56. Pfeffer MA, et al. Effects of captopril in progressive ventricular dilation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;319:80-6.
57. Sharpe N. Early preventive treatment of left ventricular dysfunction following myocardial infarction: Optimal timing and patient selection. *Am J Cardiol* 1991;68:64D-69D.
58. Pfeffer MA, et al. On behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
59. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) study investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
60. Guindo-Soldevila J. Tratamiento de la disfunción ventricular izquierda tras el infarto agudo de miocardio: Impacto de los últimos estudios publicados. *Med Clin (Barc)* 1995;104:341-3.
61. Pfeffer JM, Fischer TA, Pfeffer MA. Angiotensin-converting enzyme inhibition and ventricular remodeling after myocardial infarction. *Annu Rev Physiol* 1995;57:805-26.
62. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B for the Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) study investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor Zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332:80-5.
63. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H on behalf of the CONSENSUS II Study Group. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative North Scandinavian Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992;327:678-84.
64. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-85.

65. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13 634 patients with suspected acute myocardial infarction interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). *Lancet* 1995;345:686-7.
66. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:1115-22.
67. Kingma JH, van Gilst WH, Peels CH, Dambrink J-HE, Verheugt FWA, Wielenga RP for the CATS Investigators. Acute intervention with captopril during thrombolysis in patients with first anterior myocardial infarction. Results from the Captopril and Thrombolysis Study (CATS). *Eur Heart J* 1994;15:898-907.
68. Simoons ML. Myocardial infarction: ACE Inhibitors for all for ever? *Lancet* 1994;344:279-80.
69. Ertl E, Jugodutt B. ACE Inhibition after myocardial infarction: Can megatrials provide answers? *Lancet* 1994;344:1068-9.
70. Rich MW. Therapy for acute myocardial infarction. *Clin Geriatr Med* 1996;12:141-68.
71. Latini R, Maggioni AP, Zuanetti G on behalf of GISSI-3 Investigators. Myocardial Infarction: When and how should we initiate treatment with ACE-Inhibitors? *Cardiology* 1996;87(suppl 1):16-22.
72. Pfeffer MA. Mechanistic lessons from the SAVE Study. *Am J Hypertens* 1994;7:1065-115.
73. Campbell RWF. Coadministration of calcium antagonist and ACE Inhibitors. Is a skeptic convinced?: A personal view. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:525-8.
74. Pfeffer MA. ACE Inhibition in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332:118-20.
75. Ravid D, Lishner M, Lang R, Ravid M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and coughs: a prospective evaluation in hypertension and in congestive heart failure. *J Clin Pharmacol* 1994;34:1116-20.
76. Israili AH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with enzyme-converting enzyme inhibitor therapy: a review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992;117:234-42.
77. Just PM. The positive association of cough with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacotherapy* 1989;9:82-7.
78. Bucknall CE, Neilly JB, Carter R, Stevenson RD, Semple PF. Bronchial hyperactivity in patients who cough after receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *BMJ* 1988;296:86-8.
79. Kaufman J, Casanova JE, Riendl P, Slueter DP. Bronchial hyperreactivity and cough due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Chest* 1989;95:544-8.
80. Salena BJ. Chronic cough and the use of captopril: unmasking asthma. *Arch Intern Med* 1986;46:202-3.
81. Fuller RW, Dixon CM, Cuss FM, Barnes PJ. Bradykynin-induced bronchoconstriction in humans: mode of action. *Am Rev Resp Dis* 1987;135:176-80.
82. Fogarti R, Zoppi A, Tettamanti F, Malamani GD, Tinelli C, Salvetti A. Effects of nifedipine and indomethacin on cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: a double blind, randomized, cross-over study. *J Cardiovasc Pharmacol*

83. Elliot WJ. Antihypertensive therapy in a patient with gout and asthma. *JAMA* 1994;27:555.
84. Steranka LR, Manning DC, DeHaas CJ, et al. Bradykinin as a pain mediator: receptors are localized to sensor y neurons and antagonist have analgesic actions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:3245-9.
85. Burch RM, Farmer SG, Steranka LR. Bradykinin receptor antagonists. *Med Res Rev* 1990;10:143-75.
86. Hodsman GP, Isles CG, Murray GD, Usherwood TP, Webb DJ, Robertson JIS. Factors related to first dose hypotensive effect of captopril: prediction and treatment. *BMJ* 1983;286:832-4.
87. Coriat P, et al. Influence of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on anesthetic induction. *Anesthesiology* 1994;81:299-307.
88. Reischemberg K, Egarter C, Sternberger B, Eckenberger P, Eberle E, Weissenbacher ER. Placental passage of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Obst Gynecol* 1996;174:1450-5.
89. Hilleman DE, Mohiuddin SM, Lucas BD Jr, Stading JA, Stoysich AM, Ryschon K. Cost-minimization analysis of initial antihypertensive therapy in patients with mild-to-moderate essential diastolic hypertension. *Clin Ther* 1994;16:88-102.

Recibido: 11 de diciembre de 1996. Aprobado: 15 de diciembre de 1996.

Dr. *David García Barreto*. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Calle 17 esq. A, Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.