

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

## NITRATOS ORGÁNICOS EN SU SEGUNDO SIGLO

Dr. Raymid García Fernández,<sup>1</sup> Dra. Damaris Hernández Veliz<sup>2</sup> y Dr. David García Barreto<sup>3</sup>

### RESUMEN

---

Se hizo una revisión actualizada de los nitratos orgánicos que tienen casi un siglo y medio de introducidos en la terapéutica de la cardiopatía isquémica. Este grupo de drogas induce la formación de óxido nítrico en la célula del músculo liso arterial y así provoca un aumento en los niveles de guanosín monofosfato cíclico, que a su vez, reduce las concentraciones citosólicas de ión calcio lo que causa vasodilatación principalmente venosa. La reducción del retorno venoso al corazón disminuye el trabajo cardíaco y el consumo de oxígeno miocárdico. Su eficacia clínica está ampliamente demostrada, por lo que continúan siendo medicamentos de primera línea en el tratamiento de diversas afecciones cardíacas. Un efecto adverso muy importante es la tolerancia, la cual ha llevado a la búsqueda de combinaciones terapéuticas de nitratos para lograr su reducción. No obstante, parece ser que lo fundamental es lograr un período libre de nitratos, reducir la dosis a la mínima y evitar algunas formas farmacéuticas de larga duración que provocan la aparición de este evento. Parece razonable asumir que ocurra tolerancia cruzada entre nitratos, lo que restaría eficacia al tratamiento de las crisis anginosas. Otro efecto adverso es el síndrome de supresión que puede ser causa de un aumento de la frecuencia y gravedad de las crisis isquémicas.

*Descriptores DeCS:* NITROGLICERINA/farmacología; NITROGLICERINA/efectos adversos; NITROGLICERINA/farmacocinética; NITROGLICERINA/uso terapéutico; ANGINA PECTORIS; CIRCULACION CORONARIA; DINITRATO DE ISOSORBIDE; INFARTO DEL MIOCARDIO; INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA.

---

La nitroglicerina fue sintetizada por *Sobrero* en 1846, quien observó que pequeñas cantidades de una sustancia oleosa colocada en la lengua ocasionaban

un severo dolor de cabeza. Un año más tarde *Hering* produjo una forma sublingual del medicamento.<sup>1</sup> En 1857, *Brunton* identificó el nitrito de amilo por vía

---

<sup>1</sup> Especialista de I Grado en Cardiología.

<sup>2</sup> Residente de 3er. año de Cardiología.

<sup>3</sup> Doctor en Ciencias. Especialista de II Grado en Cardiología. Investigador Titular.

inhalatoria y notó que el dolor anginoso mejoraba entre 30 y 60 s.<sup>2</sup> Posteriormente, *Murrel* determinó que la acción de la nitroglicerina era igual que el nitrito de amilo y estableció el uso de la nitroglicerina sublingual para aliviar el ataque de angina de pecho, además de su utilización profiláctica durante la realización de ejercicio físico.<sup>3</sup>

Los nitratos orgánicos son esteres del ácido nítrico, los más usados son: trinitrato de glicerilo, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida y tetranitrato de pentaeritritol. El principal representante de los nitritos orgánicos es el nitrito de amilo, derivado del ácido nitroso, desechado en la práctica médica diaria por su gran volatilidad, además de otras características físicas no deseables.

## **MECANISMO DE ACCIÓN CELULAR**

Los nitratos causan vasodilatación, independientemente del estado funcional del endotelio;<sup>4</sup> después de entrar en la célula del músculo liso vascular, los nitratos se convierten en radical libre activo (óxido nítrico) o en S-nitrosotioles que activan la guanilato ciclasa intracelular y producen guanósín monofosfato cíclico (GMPC), que a su vez desencadena la relajación del músculo liso. Se requieren grupos sulfhidrilos (SH) para la formación del óxido nítrico (ON) y para la estimulación de la guanilato ciclasa (figura). La vasodilatación inducida por nitroglicerina puede ser mayor con la administración previa de N-acetil cisteína, sustancia que incrementa la disponibilidad de los grupos SH.

## **EFFECTOS FARMACOLÓGICOS**

Se describen diversas acciones o efectos farmacológicos atribuibles a todos los componentes de este grupo.

### **EFFECTOS HEMODINÁMICOS**

Los nitratos producen relajación del músculo liso tanto en arterias como en venas. Bajas concentraciones de nitroglicerina provocan mayor dilatación venosa que arterial. La venodilatación ocasiona disminución de la precarga y la presión diastólica final ventricular con disminución del trabajo cardíaco y del consumo de oxígeno; a estas concentraciones ocurren pequeños cambios en la resistencia vascular sistémica. La presión arterial sistémica puede descender ligeramente y la frecuencia cardíaca puede no cambiar o elevarse discretamente. La resistencia vascular pulmonar y el gasto cardíaco disminuyen ligeramente.

Altas dosis de nitratos producen estasis venosa y descenso de las resistencias arteriolares, disminuyendo la presión diastólica, sistólica y el gasto cardíaco, mientras que activan el sistema nervioso simpático. La taquicardia resultante y la vasoconstricción arteriolar periférica tienden a restaurar la resistencia vascular sistémica. El flujo sanguíneo coronario puede incrementarse transitoriamente como resultado de la vasodilatación coronaria, pero ocurre descenso si disminuye suficientemente el gasto cardíaco y la presión sanguínea.

### **EFFECTOS SOBRE LA CIRCULACIÓN CORONARIA**

Hay un efecto vasodilatador de los nitratos sobre las arterias de mayor calibre (de conductancia) y existen datos, según los cuales, la nitroglicerina causa dilatación coronaria.<sup>2</sup>

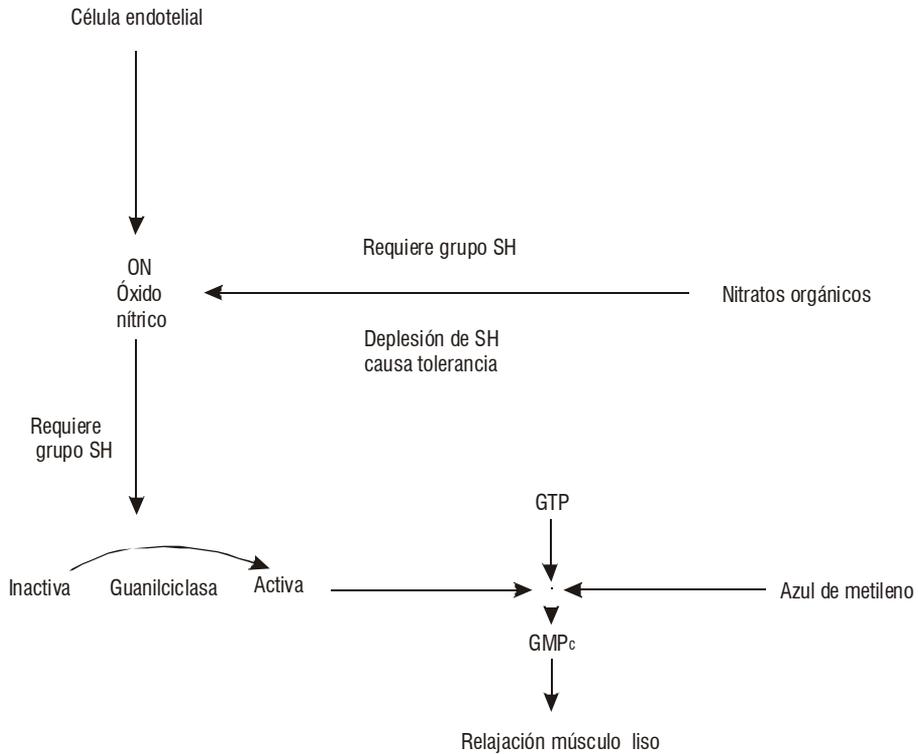


FIG. Mecanismo de acción de los nitratos orgánicos. Estas sustancias sintéticas, tienen una acción similar al vasodilatador endógeno por excelencia, el óxido nítrico, el cual es liberado por el endotelio vascular. ON (óxido nítrico), SH (grupo sulfhidrilo), GTP (guanósín trifosfato) y GMP (guanósín monofosfato).

En estudios realizados en animales de experimentación con obstrucción coronaria se demostró que la nitroglicerina redistribuye el flujo sanguíneo en zonas isquémicas, en particular en el subendocardio; tal vez ello sea mediado en parte por: un aumento del flujo colateral y una disminución de la presión diastólica ventricular al disminuir la compresión subendocárdica.<sup>1</sup>

Los resultados de los estudios realizados con nitroglicerina sobre flujo coronario son contradictorios. Algunos señalan aumento del flujo coronario después de la administración sublingual o intravenosa de nitroglicerina en pacientes,<sup>5</sup>

mientras que otras publicaciones informan que no hay cambio o que se reduce el flujo.<sup>6,7</sup>

#### EFFECTOS SOBRE LOS REQUERIMIENTOS MIOCÁRDICOS DE OXÍGENO

Por sus efectos sobre la circulación sistémica, los nitratos orgánicos reducen la demanda miocárdica de oxígeno. Los mayores determinantes del consumo miocárdico de oxígeno (VMO<sub>2</sub>) son: la tensión de la pared ventricular izquierda, la frecuencia cardiaca y la contractilidad miocárdica.

La tensión de la pared ventricular es

afectada por una serie de factores que pueden ser considerados bajo la categoría de precarga y poscarga. Cuando hay aumento del volumen diastólico final aumenta la tensión de la pared ventricular. El aumento de la capacitancia venosa por nitratos, disminuye el retorno venoso al corazón lo que reduce el volumen diastólico final ventricular y por tanto el  $VMO_2$ . Un beneficio adicional al reducir la precarga es que se incrementa el gradiente de presión aorta-aurícula derecha, favorable para la perfusión de la pared ventricular, esto a su vez favorece la perfusión subendocárdica.

La poscarga es la resistencia contra la cual debe eyectar el ventrículo. En ausencia de enfermedad valvular aórtica, la poscarga está relacionada con la resistencia periférica. La disminución de la resistencia arteriolar periférica reduce la poscarga, el trabajo cardiaco y por tanto el  $VMO_2$ .

Los nitratos orgánicos no alteran directamente el inotropismo y cronotropismo del corazón. Su efecto neto es disminuir el  $VMO_2$  por su acción sobre los determinantes de este. Puede verse además mejoría del estado lusotrópico con mayor rapidez de la relajación temprana ventricular. Esto puede ser causado por un mejoramiento de la isquemia o a un incremento de la actividad simpática.<sup>1</sup>

## **EFFECTO ANTIANGINOSO**

Su acción consiste fundamentalmente en la reducción de la actividad mecánica del corazón a través de los efectos sistémicos ya señalados, con disminución de la tensión de la pared del ventrículo izquierdo y del  $VMO_2$ . La presión telediastólica reducida del ventrículo izquierdo también hace que la resistencia al flujo coronario sea menor. Es probable que las acciones de los nitratos: dilatación de arterias coronarias epicárdicas estenosadas, dilatación de vasos colaterales coronarios y disminución de la resistencia extra-

vascular al riego endocárdico actúen en conjunto para aumentar el aporte de oxígeno al miocardio isquémico.

La acción más importante de los nitratos es diferente en cada paciente, por ejemplo: En enfermos con un poderoso componente vasoconstrictor coronario, su principal acción consiste en aumentar el flujo sanguíneo arterial, en tanto, en enfermos con lesiones relativamente fijas y umbral constante de angina, su acción principal es la reducción de la demanda miocárdicas de oxígeno.

## **FARMACOCINÉTICA**

En la tabla se describen algunas características farmacocinéticas de los nitratos orgánicos de mayor uso en la clínica.

Al absorberse, los nitratos orgánicos son convertidos en sustancias más solubles en agua, tales como nitritos inorgánicos y metabolitos denitrados. Estos compuestos son metabolizados a su primer paso por el hígado. Existen diferencias en cuanto a la velocidad con que estas drogas son metabolizadas, lo que guarda relación con sus tiempos de vida media. La tasa de denitración hepática es diferente para cada nitrato y es influida por el flujo sanguíneo hepático, por una hepatopatía o por la interacción a este nivel con otras drogas.

La vía de administración del medicamento depende de los resultados terapéuticos que se desee lograr, por ejemplo: el objetivo fundamental del tratamiento de la angina de pecho es restaurar la circulación coronaria afectada con el consecutivo alivio inmediato del dolor, por lo que es imperativo un rápido inicio de acción más que la duración del efecto. En este caso, la vía sublingual o intravenosa son las preferidas; sin embargo, cuando lo que deseamos es la prevención de la isquemia, la duración de la acción del fármaco tiene mayor importancia; entonces, la forma oral y tópica es la preferida.

TABLA. Características farmacocinéticas de los nitratos orgánicos

Fármaco	Forma farmacéutica	Inicio de acción	Duración de acción	t 1/2	Dosis
Nitroglicerina	Comp. 0,5-1 mg	1 a 3 min	30 a 60 min	1 a 4 min	Demanda
	Grageas 0,8 mg	1 a 3 min			Demanda
	Spray 0,4 mg		2 a 4 min		Demanda
	Parche trans.**	30 min	8 a 24 h		5-15 mg
	Ámpulas 5-50 mg	Inmediato	Dosis depend.		25-200 mcg/min
	Ungüento 2 %	30 min	4 a 8 h		15-30 mg
	Tab. lib. Sos. 2,6-6,5 y 9 mg	3 min	8 a 12 h		1,3-6,5 mg c/12 h
Mononitrato isosorbide*	Tab. 10-20 y 40 mg	1 h	4 a 6 h	5 h	20 mg c/12 h
	Tab. Lib. sos. 50 y 60 mg	1 h	8 a 12 h	5 h	30-60 mg 1 v/día Puede aumentar a 120 mg
Dinitrato de isosorbide	Cáps. 40 mg	15 a 40 min	4 a 6 h	4 h	5-40 mg/día
	Cáps. lib. sos. 40 mg	30 min	12 h		40-80 mg c/12 h
	Tab. 2,5-5-10 mg	15 a 40 min	4 a 6 h		5-40 mg 4 v/día
	Tab. lib. sos. 20-40 mg	30 min	12 h		20-80 mg c/12h
	Tab. subl. 2,5-5-10 mg	2 a 5 min	1 a 2 h	1 h	2,5-5 mg c/ 2 ó 3 h
Tetranitrato de pentaeritrol	Cáps. lib. sos. 30-45 y 80 mg	Lento	12 h		30-80 mg 2 v/día
	Tab. lib. sos. 80 mg	Lento	12 h		80 mg 2 v/día
	Tab. 10-20 y 80 mg	30 min	4 a 5 h		10-20 mg 4 v/día

\* Forma activa del dinitrato de isosorbide, no metabolizada por el hígado.

\*\* Para evitar fenómenos de tolerancia debe dejarse de 8 a 12 h sin aplicación.

La vía sublingual evita el efecto del primer paso en el hígado por lo que se alcanzan adecuadas y rápidas concentraciones de la droga en sangre. La vía oral a dosis elevada de estos medicamentos causa efectos sostenidos antianginosos pero, tiene el inconveniente que produce tolerancia como veremos más adelante, así como otras reacciones indeseables. La vía de administración tópica tiene un inicio de acción lento y más duradero pero también suele producir tolerancia.

## USOS TERAPÉUTICOS

### TRATAMIENTO DE LA ANGINA DE PECHO AGUDA

Se prefiere el uso de la forma sublingual de nitroglicerina; también puede ser utilizado el dinitrato de isosorbide (sublingual) en los casos en que haya intolerancia a la primera. Existen otras formas medicamentosas entre las que se encuentran el aerosol y la forma masticable.

## **PROFILAXIS DE LA ANGINA DE PECHO AGUDA**

Son utilizadas las formas sublingual, bucal de liberación sostenida y parches transdérmicos de nitroglicerina así como las formas sublingual y masticables de dinitrato de isosorbide, en la profilaxis de situaciones de estrés y ejercicios.

## **TRATAMIENTO DE LA ANGINA DE PECHO CRÓNICA**

Son útiles las presentaciones orales de liberación sostenidas, en las dosis recomendadas de nitroglicerina, dinitrato de isosorbide y mononitrato de isosorbide. El efecto de primer paso en el hígado puede requerir el incremento de la dosis en el caso del uso de cápsulas de liberación sostenida y tabletas de nitroglicerina en la profilaxis y tratamiento de la angina de pecho.

## **INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO (IAM)**

A pesar de los efectos adjudicados a la terapia intravenosa de nitroglicerina, 2 grandes estudios, ISIS-4<sup>8</sup> y GISSI-3<sup>9</sup> no demostraron reducción de mortalidad a largo plazo con el empleo endovenoso continuo de nitroglicerina en el IAM. No obstante, existen situaciones en que se recomienda su uso: IAM e insuficiencia cardiaca; IAM e hipertensión arterial; isquemia persistente y, en aquellos pacientes que aun recibiendo tratamiento fibrinolítico, no han sido reperfundidos. El empleo en estos casos debe hacerse vigilando que no haya reducciones significativas de la presión arterial que puedan causar una caída del flujo sanguíneo coronario.

## **EMERGENCIA POR HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA**

En este caso, se prefiere la utilización de nitroglicerina cuando se trata de pacientes con isquemia miocárdica, ya que por su efecto fundamentalmente venoso no produce aumento del consumo miocárdico de oxígeno. El nitroprusiato de sodio es el fármaco de elección en la mayoría de las ocasiones de emergencia hipertensiva, por su efecto vasodilatador potente con un inicio de acción inmediato. En las emergencias hipertensivas cerebrovasculares no deben emplearse nitratos por el peligro de una disminución de la presión de perfusión cerebral.

## **INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA**

La nitroglicerina endovenosa está indicada como terapia adjunta en la insuficiencia cardiaca congestiva asociada o no al infarto agudo del miocardio. Está demostrado que el uso de nitratos asociados a vasodilatadores de acción directa arterial (hidralazina) en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva crónica reduce la mortalidad global y mejora la fracción de eyección del ventrículo izquierdo si se compara con bloqueadores alfa 1 simpáticos y placebo.<sup>10</sup> Sin embargo, comparados con los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), no reducen la mortalidad o incluso pueden aumentarla.<sup>11</sup>

## **REACCIONES ADVERSAS**

La incidencia más frecuente relacionada con la dosis es: El enrojecimiento de la cara

y cuello, cefalea, náuseas y vómitos, taquicardia e hipotensión ortostática.

Menos frecuentes son: piel enrojecida y dolorosa (forma tópica de nitroglicerina). De incidencia rara es la metahemoglobinemia, la visión azulada y el rash cutáneo. Otros efectos adversos, que por su importancia serán descritos a continuación son la tolerancia y el síndrome de supresión.

## TOLERANCIA

La exposición repetida o continuada de altas dosis de nitratos orgánicos conduce a la atenuación marcada de los efectos farmacológicos. El significado terapéutico de este fenómeno se relaciona a la administración oral, transdérmica e intravenosa de altas dosis (incluyendo las preparaciones de liberación sostenida). La magnitud de la tolerancia está en función de la dosis y la frecuencia de administración de la preparación.

En el fenómeno de tolerancia a los nitratos hay 2 conceptos importantes que hay que tomar en cuenta: la tolerancia ocurre rápidamente, es más una taquifilaxia<sup>1</sup> y además, es un proceso gradual; de modo que la segunda dosis es menos efectiva que la primera y la tercera menos que la segunda.<sup>1</sup>

Se han propuesto múltiples mecanismos para explicar la tolerancia a los nitratos orgánicos, entre los más descritos se encuentra: depleción celular de grupos sulfhidrilos en la conversión metabólica de nitratos en radical libre activo o en S-nitrosotioles (conversión necesaria para activar la guanilato ciclasa y aumentar los niveles de GMPc).

Es probable que si los grupos sulfhidrilos y los receptores de nitratos son abastecidos con compuestos como N-acetilcisteína (un donador de estos iones) entonces pudiera invertirse parcialmente la tolerancia a los nitratos o potenciar los

efectos hemodinámicos de la nitroglicerina intravenosa.<sup>12,13</sup>

En los últimos años, se han realizado varios estudios con el objetivo de buscar interacciones con otras drogas que, asociadas a los nitratos, disminuyan la tolerancia y sus consecuencias. La asociación de nitroglicerina en infusión a carvedilol y/o vitamina C (conocidos agentes antioxidantes) suprime el efecto nocivo del estrés oxidativo inducido por la primera e incrementa la producción de GMPc plaquetaria.<sup>14</sup> Otros estudios experimentales realizados con (IECA) concluyen que su asociación a nitratos previene la tolerancia por un mecanismo dependiente del endotelio, provocando un incremento de la disponibilidad de óxido nítrico y aumento en los niveles de GMPc, tanto en pacientes con angina de pecho como con insuficiencia cardíaca.<sup>15-17</sup> Se plantea además, que esta combinación previene la hipersensibilidad inducida por la nitroglicerina a los elementos vasoconstrictores y confirma el papel que juega el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona en contrarrestar el efecto vasodilatador de los nitratos.<sup>1,18</sup>

A pesar de la realización de estos estudios, lo más conveniente parece ser reducir al mínimo la concentración efectiva del medicamento y dejar un intervalo libre de nitratos, pudiendo retardar su aparición. Además, los episodios isquémicos ocurren con mayor frecuencia en las horas de la mañana y son raros por la noche; es probable que la supresión de la medicación durante más de 12 h impida que se desarrolle tolerancia, es decir, se puede administrar la última dosis del nitrato al mediodía, de tal manera que durante el final de la tarde y en la noche, el paciente recupere la capacidad de responder al medicamento.<sup>19</sup>

En este intervalo de tiempo puede producirse un incremento de la angina lo que lleva a la utilización de otras drogas antianginosas (betabloqueadores y bloqueadores de los canales del calcio).

Ha sido descrita, aunque rara o difícil de demostrar una tolerancia cruzada de los nitratos orgánicos. Esto significa que un nitrato de acción rápida como la nitroglicerina puede no tener efecto o su acción ser menor, si se administra en pacientes que están siendo tolerantes a nitratos de acción prolongada; sin embargo, la nitroglicerina es un medicamento muy potente, de manera que generalmente las dosis que se emplean sublinguales suelen ser efectivas.<sup>19</sup>

## SÍNDROME DE SUPRESIÓN DE NITRATOS ORGÁNICOS

La suspensión de estos medicamentos debe realizarse con cuidado en razón de la dependencia a ellos. Después de una respuesta aguda a los nitratos (cefalea, palpitaciones, hipotensión, trastornos gastrointestinales) viene la adaptación. La supresión brusca del medicamento o ambiente (fábricas de pólvora) da por resultado angina no relacionada con el esfuerzo ni con las emociones. Se ha demostrado que aparece espasmo coronario espontáneo e infarto del miocardio agudo durante el período de supresión.<sup>2</sup> Una forma de síndrome de supresión frecuente se observa en pacientes cuya angina se intensifica al discontinuar dosis elevadas de nitratos de acción prolongada ya sea por parte del paciente o previo a la realización de pruebas diagnósticas de isquemia miocárdica, donde es necesario su suspensión.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las principales interacciones con otras drogas se resumen a continuación:

Drogas	Efectos
Acetilcolina Histamina Noradrenalina Alcohol	Atenuación de efectos  Intensificación del efecto hipotensor
Antihipertensivos Opiáceos Vasodilatadores Simpaticomiméticos	Reducción del efecto antianginoso
Heparina	Disminución del efecto anticoagulante asociada a la forma intravenosa

## CONTRAINDICACIONES DE LOS NITRATOS ORGÁNICOS

*Solo para nitroglicerina en infusión:* hemorragia cerebral, trauma craneal reciente (la nitroglicerina puede aumentar la presión del líquido cerebroespinal), taponamiento pericárdico y pericarditis constrictiva.

*Considerar riesgo-beneficio en las siguientes situaciones (todos los nitratos):* anemia severa, hemorragia cerebral o trauma craneal reciente, glaucoma, disfunción hepática severa (riesgo de metahemoglobinemia), miocardiopatía hipertrófica, insuficiencia renal severa e infarto agudo del miocardio (riesgo de hipotensión y taquicardia, lo que agrava la angina).

*Solo para formas de administración oral (además de lo anterior):* hipermotilidad intestinal y síndrome de mala absorción.

En conclusión, los nitratos orgánicos después de más de un siglo de utilización,

han resistido la prueba del tiempo y continúan siendo un arma fundamental en el tratamiento de determinadas afecciones cardíacas, no sólo por su eficacia en el alivio

de los síntomas anginosos y la disminución de la mortalidad cardíaca y general en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, sino también, por su bajo costo.

## SUMMARY

---

An updated review of the organic nitrates that were introduced in the therapeutics of ischemic heart disease almost a century and a half ago was made. This group of drugs induce the formation of nitric oxide in the cell of the arterial smooth muscle, provoking this way an increase of the levels of cyclic guanosine monophosphate that, at the same time, reduces the cytosolic concentration of calcium ion, causing mainly venous vasodilation. The reduction of the venous return to the heart reduces heart work and the consumption of myocardial oxygen. As their clinical efficiency has been largely demonstrated, these drugs are still first-line drugs in the treatment of various cardiac affections. A very important adverse effect is tolerance, which has led to the search of therapeutic combinations of nitrates to achieve its reduction. However, it seems that the fundamental thing is to attain a nitrate-free period, to reduce the dose to the minimum and to avoid the administration of some sustained-release drugs that give rise to this event. It seems reasonable to assume that cross tolerance may occur among nitrates, which would reduce the efficiency of the treatment of anginal crises. Another adverse effect is the syndrome of suppression that may cause an increase of the frequency and severity of ischemic crises.

*Subject headings:* NITROGLYCERIN/pharmacology; NITROGLYCERIN/adverse effects; NITROGLYCERIN/pharmacokinetics; NITROGLYCERIN/therapeutic use; ANGINA PECTORIS; CORONARY CIRCULATION; ISOSORBIDE DINITRATE; MYOCARDIAL INFARCTION; HEART FAILURE, CONGESTIVE.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Robertson RM, Robert D. Organic nitrates En: Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics 9<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw Hill, 1996:991-1009.
2. Rutherford JD, Braunwald E. Cardiopatía isquémica crónica: Tratado de Cardiología 1992;1444-1510.
3. Murad F. Cyclic guanosine monophosphate as a mediator of vasodilation. J Clin Invest 1986;78:1-10.
4. Pabla R, Buda AJ, Flynn DM, Salzberg DB, Lefer DJ. Intracoronary nitric improves postischemic coronary blood flow and myocardial contractile function. Am J Physiol 1995;1113-21.
5. Parker JO, West RO, Di George S. The effect of nitroglycerin on coronary blood flow and the hemodynamic response to exercise in coronary artery disease. Am J Cardiol 1971;27:59-65.
6. Ganz M, Marcus HS. Failure of intracoronary nitroglycerin to alleviate pacing-induced angina. Circulation 1972;46:880.
7. Berstein L, Friesinger G. The effects of nitroglycerin on the systemic circulation in man and dog. Circulation 1966;33:107-9.
8. ISIS-4. A randomized trial comparing captopril versus placebo, oral mononitrate versus placebo, and intravenous magnesium sulphate versus control among 58 043 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet 1995;345:669-85.

9. GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceril trinitrate singly and together on 6 week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:1115-22.
10. Cohn JN, Archibal DG, Zieche S, Cobb F, Tristani F, Smith R, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of the Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;1547-52.
11. Cohn JN, Johnson G, Zieche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hidralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-10.
12. Horowitz JD, Antman EM, Lorell BH. Potentiation of the cardiovascular effects of nitroglycerin by N-acetylcysteine. *Circulation* 1983;68:1247.
13. Winniford MD, Kennedy PL, Wells PJ, Hills LD. Potentiation of nitroglycerin-induced coronary dilatation by N-acetylcysteine. 1986;73:138-43.
14. Fink B, Schwemmer M, et al. Tolerance to nitrates with enhanced radical formation suppressed by carvedilol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34:800.
15. Berkenboom G, Fontaine D, Unger P, Baldassarre S, Preumont N. Absence of nitrate tolerance after long-term treatment with ramipril: an endothelium-dependent mechanism. *J Cardiocasc Pharmacol* 1999;34:547-53.
16. Elkayam V, Johnson JV, Shutan A, Bokhari S, Soldky A, Canetti M, et al. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effects of organic nitrates in patients with heart failure treated with IECA. *Circulation* 1999;99:2652-7.
17. Cotter G, Metzkor-Cotter E, Kaluski E, Blatt A, Litinsky I, Baumohl Y, et al. Usefulness of losartan, captopril and furosemide in preventing nitrate tolerance and improving control of unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998;82:1024-9.
18. Lee G, Mason D, et al. Effects of long-term oral administration of isosorbide dinitrate on the antianginal response to nitroglycerin. *Am J Cardiol* 1978;41:82-7.
19. García Barreto D. Tratamiento de la carga isquémica total. Nitratos orgánicos y otros vasodilatadores. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc* 1989;3:203-23.

Recibido: 9 de junio del 2000. Aprobado: 28 de junio del 2000.

*Dr. Raymid García Fernández.* Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Ciudad de La Habana, Cuba.