

Enalapril en la insuficiencia cardíaca congestiva. Estudio cooperativo

C. B. ALVAREZ, A. ADILARDI, M. AMUCHASTEGUI, C. BALLESTRINI, E. BRUERA, A. CASTELLI, C. FERNANDEZ, E. FERREIROS, J. GARCIA, J. GONZALEZ GARCIA, C. KILLINGER, H. KLURFAN, R. MILESI, J. LERMAN, F. OTERO, E. PAOLASSO, J. POMPOSIELLO, D. RYBA, J. YASKY, Lic. C. GIANNONE

Centro de Investigación y Tratamiento de las Enfermedades Cardiovasculares (CEDITEC), Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 9/86. Aceptado: 11/86

Dirección para separatas: Director Dr. Carlos B. Alvarez, Centro de Investigación y Tratamiento de las Enfermedades Cardiovasculares (CEDITEC), José Hernández 1642, (1426) Buenos Aires, Argentina

En este estudio abierto no comparativo se trató de demostrar la efectividad terapéutica de un nuevo inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, el maleato de enalapril, en pacientes portadores de insuficiencia cardíaca congestiva que, a pesar de la terapéutica con digital y diuréticos, permanecían en clases funcionales II, III y IV de la NYHA. Se evaluaron clínicamente 184 pacientes (128 hombres y 56 mujeres) con una edad media de 60 ± 17 años, mediante la prueba ergométrica graduada (PEG) 94 pacientes, ecocardiográficamente en modo M y bidimensional (EC) 46 pacientes, y con cámara gamma (CG) 44 pacientes, antes y después de diez semanas de tratamiento con enalapril. La dosis utilizada fue de 10 mg en el 52% (96 pacientes), 20 mg en el 30% (55 pacientes) y 30 mg o más en el 18% (33 pacientes). Se obtuvo un descenso de la tensión arterial sistólica de $138,9 \pm 19,1$ a $122,8 \pm 18,3$ mmHg ($p < 0,01$), diastólica de $84,5 \pm 12,8$ a $76,1 \pm 10,8$ mmHg ($p < 0,01$) y de la frecuencia cardíaca de $80,5 \pm 12,7$ a $76,4 \pm 10,6$ ($p < 0,05$). En el 32% de los pacientes la PEG demostró un incremento de la capacidad de trabajo de una etapa de 3 minutos y en el 35% de dos etapas, 6 minutos ($p < 0,05$), no observándose modificación en el resto. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo basal obtenida en CG, de $0,30 \pm 1,3$ se incrementó a $0,34 \pm 1,5$ ($p < 0,01$). El ecocardiograma mostró, entre otros índices, una disminución de los diámetros sistólicos de $52 \pm 1,4$ a $48,3 \pm 1,4$ mm ($p < 0,01$) y diastólicos de $63,5 \pm 1,2$ a $60,9 \pm 1,3$ mm ($p < 0,01$), un incremento de la fracción de eyección del VI de $0,34 \pm 1,2$ a $0,38 \pm 2,6$ ($p < 0,01$) y de la fracción de acortamiento de $18,0 \pm 0,2$ a $20,6 \pm 0,25$ ($p < 0,01$). La mejoría clínica obtenida en los parámetros subjetivos y objetivos, y los resultados encon-

trados en la evaluación ergométrica ecocardiográfica y radioisotópica, indicarían que el resultado del tratamiento de pacientes en insuficiencia cardíaca congestiva, refractaria a digital y diuréticos, puede ser modificado beneficiosamente con la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina, mediante el enalapril.

La inhibición de la enzima convertidora de angiotensina ha comenzado a utilizarse frecuentemente, como método terapéutico adicional, en el manejo de la insuficiencia cardíaca congestiva refractaria al tratamiento clásico con digital y diuréticos.

La fisiopatogenia parece sustentar el hecho de que la caída de la contractilidad del ventrículo izquierdo lleva a una reducción del gasto cardíaco y a la perfusión renal. Este hecho, sumado al uso de diuréticos y dietas hiposódicas en el tratamiento de estos pacientes, produce un exagerado incremento en las resistencias sistémicas, a través de una excesiva actividad simpática y de la puesta en marcha de los sistemas arginina-vasopresina y renina-angiotensina-aldosterona; esta última es además responsable de la excesiva retención de sodio y agua de estos enfermos.¹⁻³ Por lo tanto, la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina, no sólo consigue disminuir los niveles plasmáticos de angiotensina II, sino que aumenta la concentración de quininas vasodilatadoras, logrando una caída significativa de la impedancia periférica, y mejorando así la función ventricular ya deteriorada; estas acciones han sido demostradas tanto para el captopril como para el enalapril.⁴⁻⁶ Además, es interesante señalar que la caída de la angiotensina II produce indirectamente una disminución de los niveles de catecolaminas circu-

lantes⁷ y de aldosterona, y de este modo una disminución en la retención de sodio⁸ y un incremento del potasio plasmático. La recuperación del equilibrio electrolítico reduciría aparentemente la incidencia de arritmias ventriculares,⁹ principal causa de muerte de innumerables cardiopatías.

El sistema renina-angiotensina, por lo tanto, juega un rol decisivo en la evolución de la insuficiencia cardíaca y su inhibición es beneficiosa en tal sentido.^{10, 11}

Hasta el presente se utilizaba el inhibidor oral captopril.¹² La toxicidad aparentemente desarrollada por su grupo sulfídrico,^{13, 14} y la necesidad de administrarlo en varias tomas diarias, hacen suponer que el nuevo inhibidor maleato de enalapril (sin el mencionado grupo sulfídrico y con posibilidad de administración en dosis única)^{15, 16} podría tener un lugar en la terapéutica de este síndrome, como ya ha sido demostrado en múltiples ensayos clínicos hemodinámicos.^{17, 18}

Estudios controlados doble ciego randomizado han demostrado que el maleato de enalapril produce una mejoría en la clase funcional, un incremento en la tolerancia al ejercicio y el consumo de oxígeno. Sin embargo han sido insuficientes para demostrar una reducción significativa de los diámetros cardíacos y de los índices de contractilidad,^{19, 20} probablemente debido al reducido tamaño de las muestras empleadas.

Es por ello que se diseñó el presente estudio abierto no comparativo sobre una muestra grande de pacientes con el objeto de evaluar: 1) mediante la clínica, el electrocardiograma y la radiografía de tórax, la respuesta terapéutica al enalapril; 2) evaluar la capacidad funcional y la tolerancia al ejercicio a través de la prueba ergométrica; 3) evaluar la función ventricular en reposo, mediante el ecocardiograma y el ventriculograma radioisotópi-

co pre y postratamiento; y 4) evaluar la tolerancia y la presencia de efectos secundarios producidos por la droga.

MATERIAL Y METODO

Se seleccionaron para el estudio pacientes de ambos sexos, en edades que oscilaron entre 20 y 80 años y con historia de insuficiencia cardíaca congestiva crónica de por lo menos tres meses de evolución y quienes, a pesar el ajuste del tratamiento con digital y diuréticos durante el período basal, permanecían en categorías funcionales II a IV de la NYHA.

Se excluyeron los pacientes que presentaban: 1) patología valvular aórtica, 2) cardiopatías congénitas, 3) angina de pecho inestable o infarto de miocardio en los últimos seis meses, 4) hipertensión arterial secundaria de cualquier etiología, 5) mujeres embarazadas o en período de lactancia, 6) presión sistólica menor de 100 mmHg o diastólica menor de 60 mmHg, 7) pacientes que requerían otras drogas vasoactivas o inotrópicas no digtálicas, y 8) otras patologías concomitantes que produjeran anormalidades de laboratorio. El grupo quedó constituido por 184 pacientes: 128 hombres y 56 mujeres, con una edad media de 60 ± 17 años.

Las etiologías responsables del cuadro de insuficiencia cardíaca fueron: cardiopatía isquémica (140 pacientes), miocardiopatía idiopática (28),

Tabla 1
Examen físico
(n = 184)

Signo o síntoma	Semana 0 (%)	Semana 10* (%)
Galope auricular (R4)	32	20
Galope ventricular (R3)	29	8
Rales basales	48	26
Sibilancias	18	2
Hepatomegalia	41	21
Edemas	45	11
Tos paroxística nocturna	24	11
Nocturia	38	18

* p < 0,01.

Tabla 2
Insuficiencia cardíaca congestiva. Clasificación funcional NYHA
(n = 184)

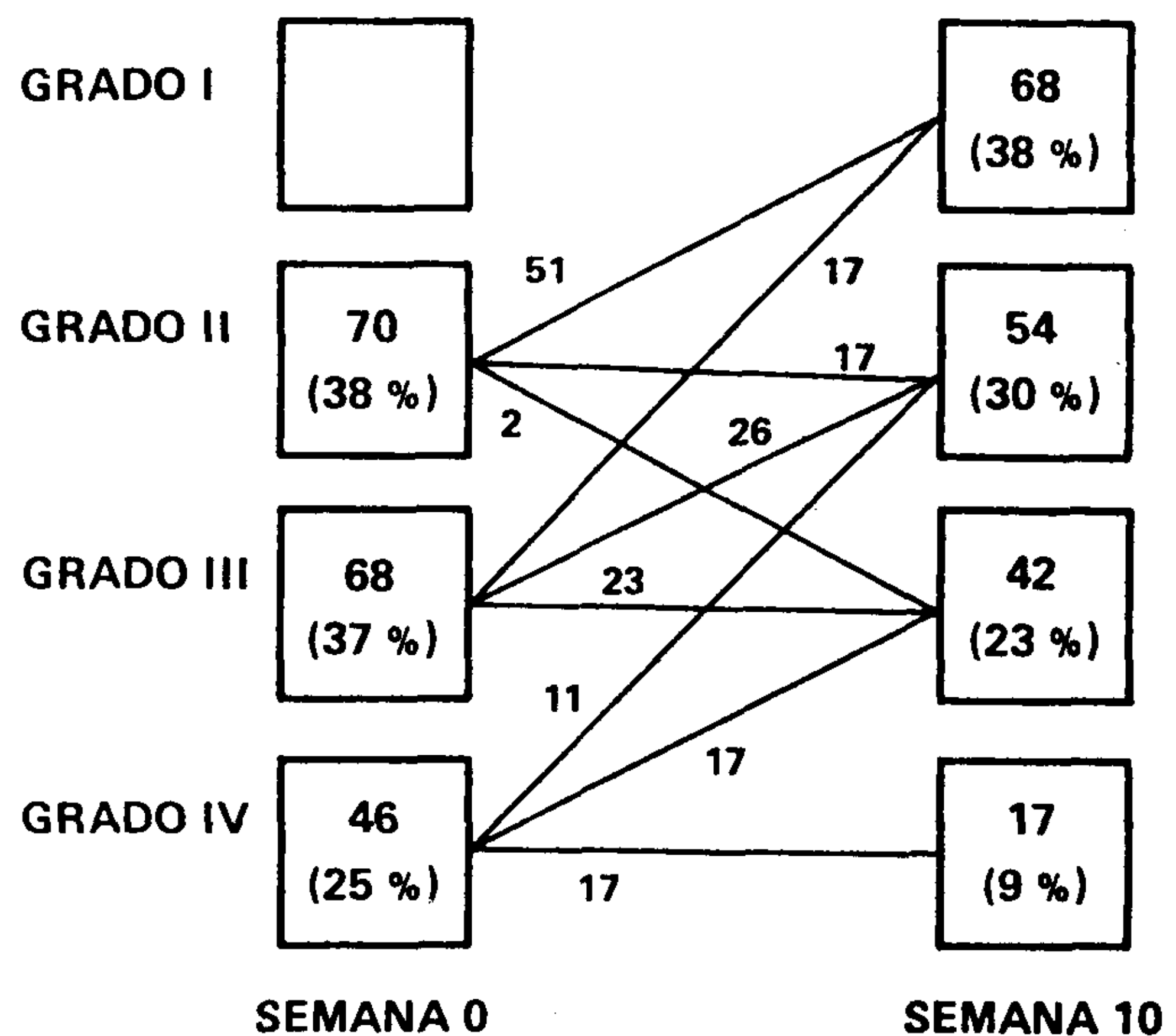


Tabla 3
Insuficiencia cardíaca congestiva. Evolución de los parámetros hemodinámicos (n = 184)

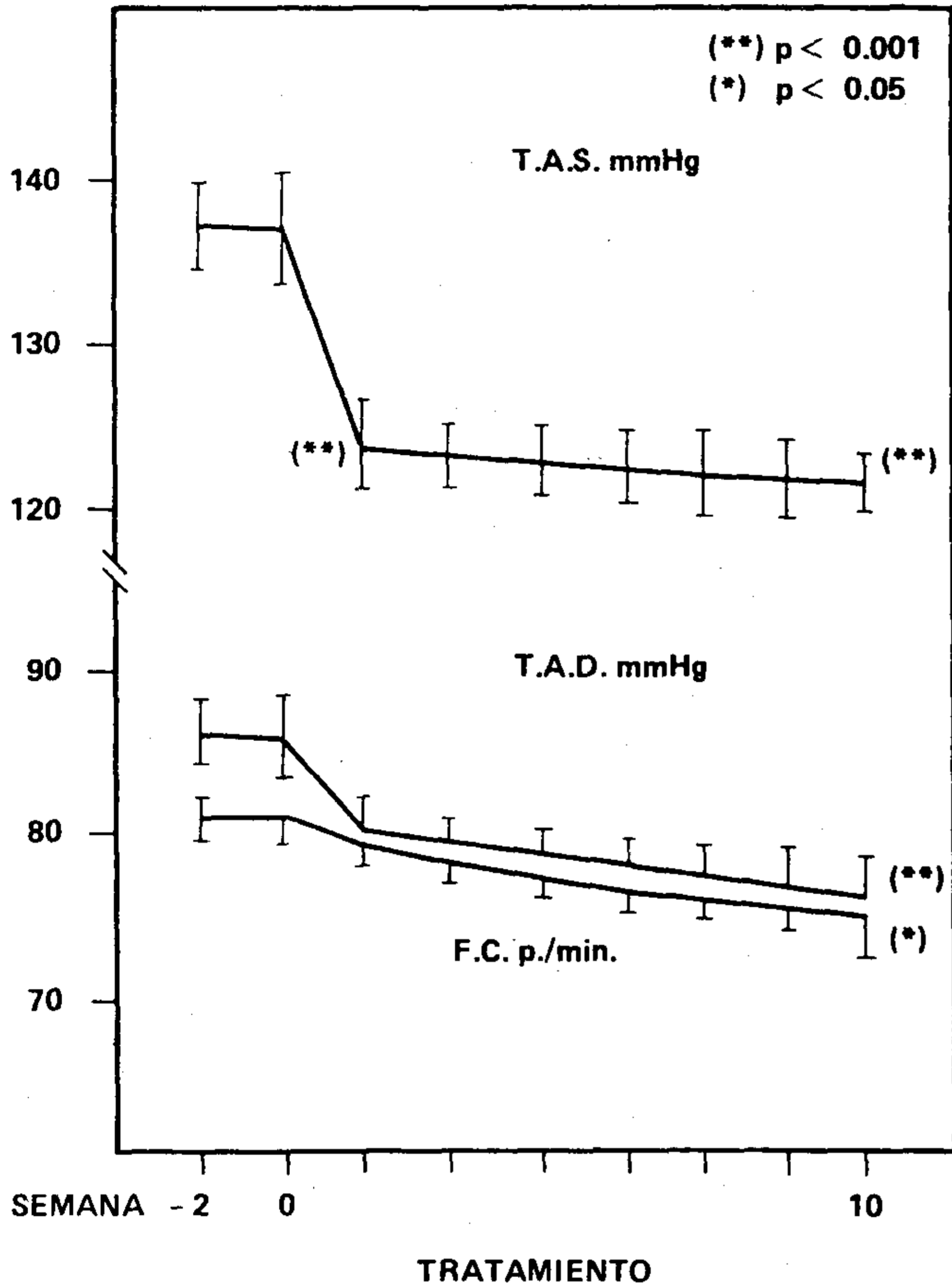


Tabla 4
Radiología torácica (n = 184)

	Semana 0	Semana 10	p
Diámetro transverso cardíaco (cm $\bar{X} \pm \text{ESM}$)	18,6 \pm 0,3	18,0 \pm 0,2	<0,01
Índice cardiotorácico (% $\bar{X} \pm \text{ESM}$)	55,1 \pm 0,6	53,6 \pm 0,8	<0,01

N = 184 pacientes. Cálculos realizados sobre 162 pacientes.

gistro ecocardiográfico de modo M, derivado a su vez del eco bidimensional en 46 pacientes. Las dimensiones de la cavidad ventricular, así como el espesor septal y parietal posterior, fueron medidos en el fin de la diástole (utilizando la onda Q del QRS como referencia) y en el fin de la sístole (considerada como la menor dimensión del ventrículo izquierdo). Cada una de estas mediciones fueron efectuadas en 6 ciclos cardíacos y luego se obtuvo un promedio de ellos.²²

El cálculo de los volúmenes ventriculares se efectuó en base a la fórmula del cubo, corregida por el factor de Teicholz.²³

El ventriculograma radioisotópico se efectuó en 44 pacientes por el método del equilibrio mul-

miocardiopatía chagásica (10), e insuficiencia valvular mitral (6).

Al ingresar al período basal, los pacientes eran examinados clínicamente y las dosis de digital y diuréticos adaptadas según las necesidades. Si al cabo de dos semanas de tratamiento el estado clínico, el peso y la medicación eran estables y los pacientes continuaban en clase funcional II a IV de la NYHA, se efectuaban los exámenes electrocardiográfico, radiológico, laboratorio y ergométrico, ecocardiografía o radioisotópico, según el grupo asignado.

La prueba ergométrica graduada se efectuó siguiendo el protocolo de Naughton en 94 pacientes. El ejercicio se realizaba hasta el máximo sintomático de disnea o fatiga y no se daba por terminado por ninguna otra razón.²¹

Las mediciones de los diámetros ventriculares y los espesores parietales se efectuaron en el re-

Tabla 5
Insuficiencia cardíaca congestiva. Grupo Ergometría
Clasificación funcional NYHA (n = 94 pacientes)

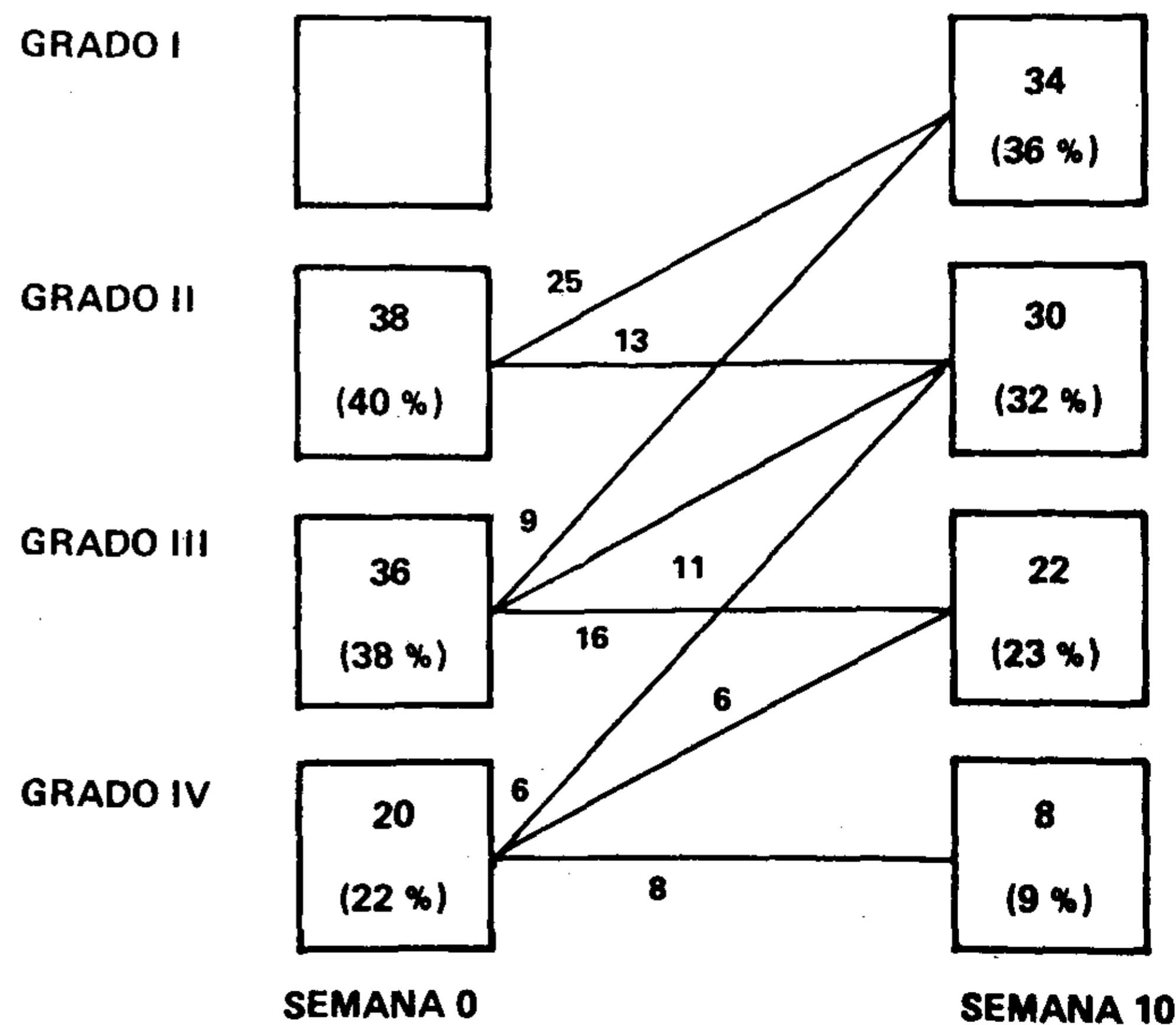


Tabla 6
Insuficiencia cardíaca congestiva. Prueba ergométrica

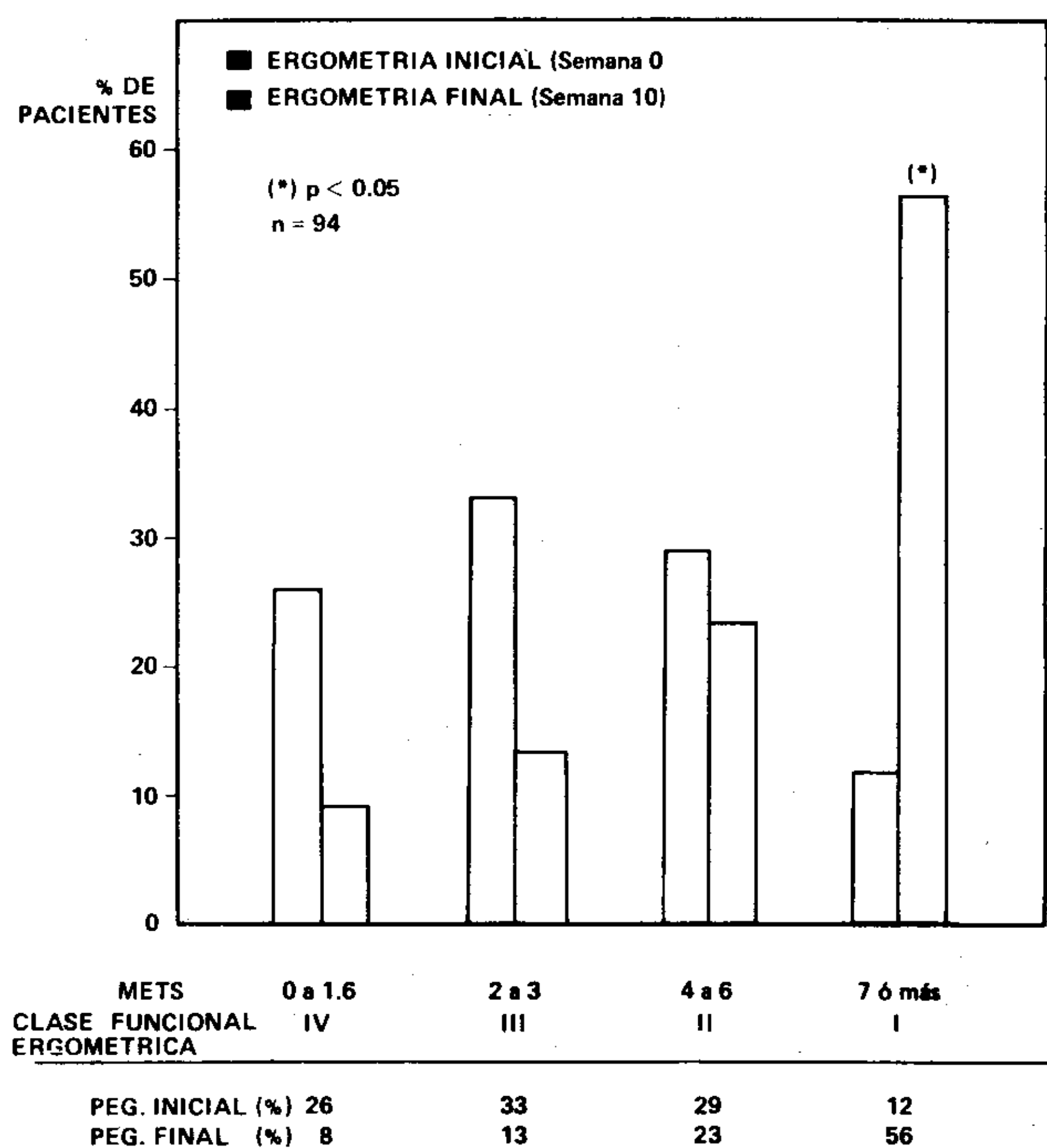
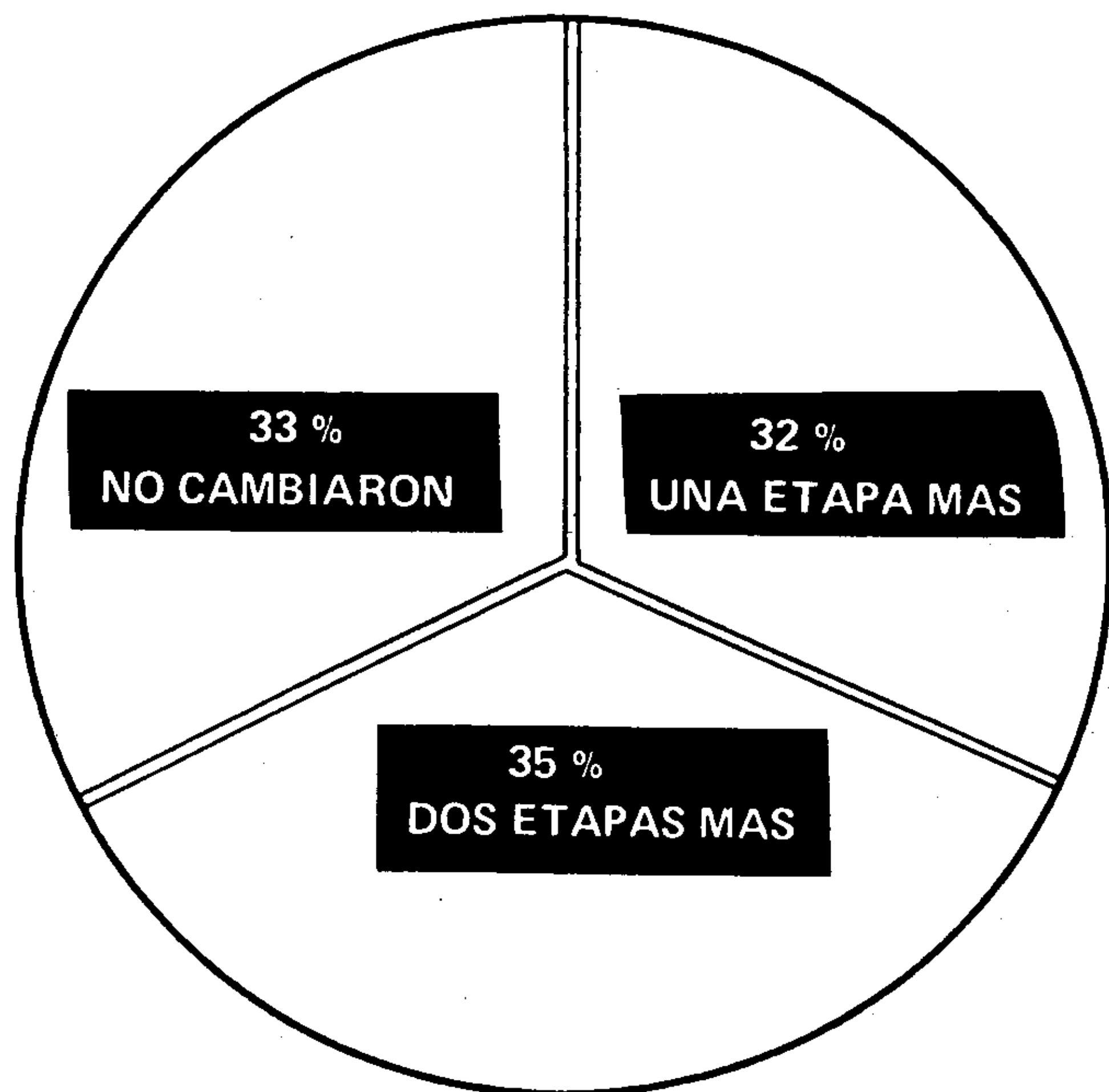


Tabla 7
Insuficiencia cardíaca congestiva
Incremento de la capacidad funcional ergométrica
(n = 94)

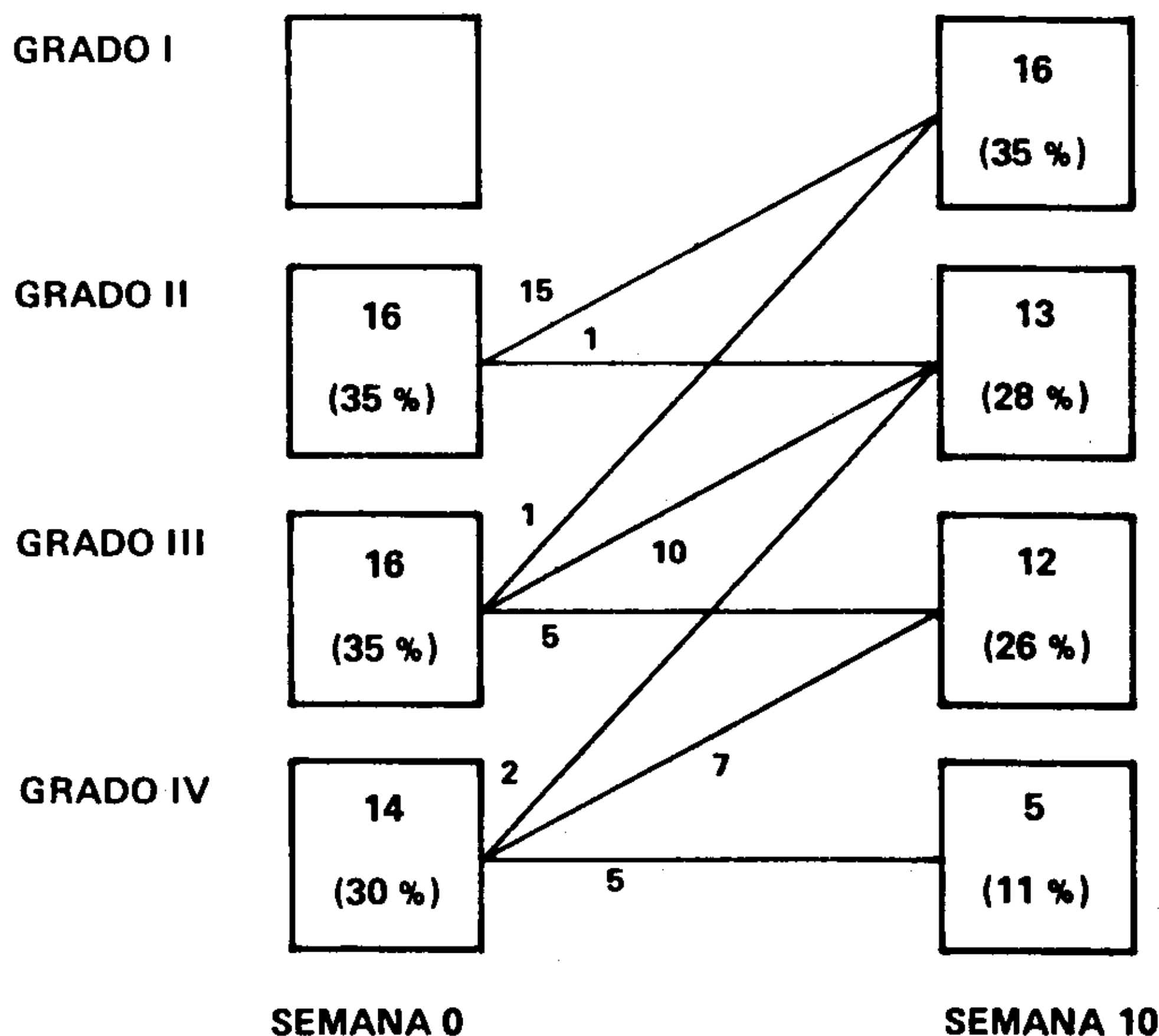


tigatillado en cámara gamma, utilizando glóbulos rojos marcados con tecnecio 99. Las imágenes se obtuvieron en las vistas OAD y OAI y se determinó en ambas la motilidad parietal y en la última la fracción de eyección.²⁴ Se estableció un score arbitrario para la motilidad parietal, donde a la normalidad se le otorgó 4 puntos, a la hipoquinesia leve 3, a la hipoquinesia moderada 2, a la hipoquinesia severa 1, a la aquinesia 0 y a la disquinesia -1.²⁵

En esta situación los pacientes recibían la primera dosis de 10 mg de enalapril* y permanecían en observación las primeras cuatro horas, luego de lo cual eran vistos clínicamente cada dos semanas durante diez semanas. La dosis de la droga se incrementó de acuerdo con la respuesta clínica a 20, 30 ó 40 mg, y se mantuvieron las dosis de digital y diuréticos establecidas durante el período basal. Al cabo de diez semanas fueron repetidos los estudios efectuados al ingresar al período de tratamiento activo.

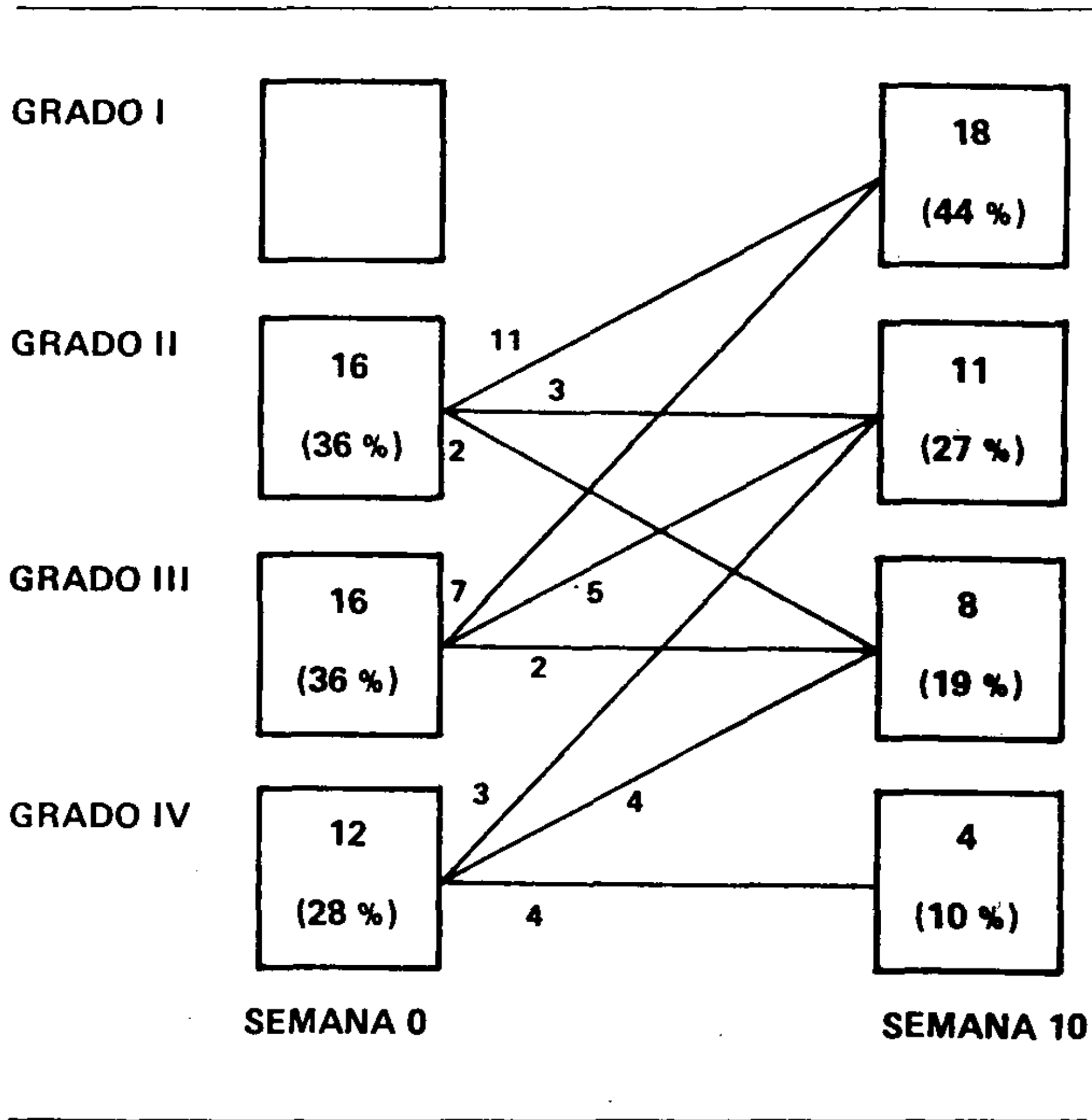
El análisis estadístico de los datos obtenidos y almacenados en la computadora fue hecho median-

Tabla 8
Insuficiencia cardíaca congestiva. Grupo Ecocardiograma
Clasificación funcional NYHA
(n = 46 pacientes)



* El maleato de enalapril fue suministrado por Merck Sharp & Dohme International.

Tabla 9
Insuficiencia cardíaca congestiva
Grupo cámara gamma. Clasificación funcional NYHA
(n = 44)



te técnicas paramétricas de correlación de datos, test T de Student autoapareado, pruebas de Chi cuadrado y método ANOVA seguido de test de Newman-Keuls.²⁶⁻²⁸

RESULTADOS

De los 184 pacientes ingresados al estudio, 96 de ellos (52%) recibieron 10 mg de maleato de enalapril, 55 (30%) recibieron 20 mg, y sólo se usó 30 mg o más en 33 pacientes (18%), siendo éstas las dosis del fármaco con la que se obtuvo la máxima respuesta.

Clinicos

El análisis de los signos de insuficiencia cardíaca mostró una reducción significativa al cabo de diez semanas de tratamiento activo, como se observa en la Tabla 1.

Esto se reflejó en la mejoría de la sintomatología clínica y por ende en el cambio de categoría funcional que se observaron en gran parte del grupo (Tabla 2).

Se observó una disminución no significativa de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca durante el período basal de ajuste de las dosis de digital y diuréticos.

Tabla 10
Insuficiencia cardíaca congestiva
Cámara gamma (n = 44). Motilidad parietal al finalizar el tratamiento

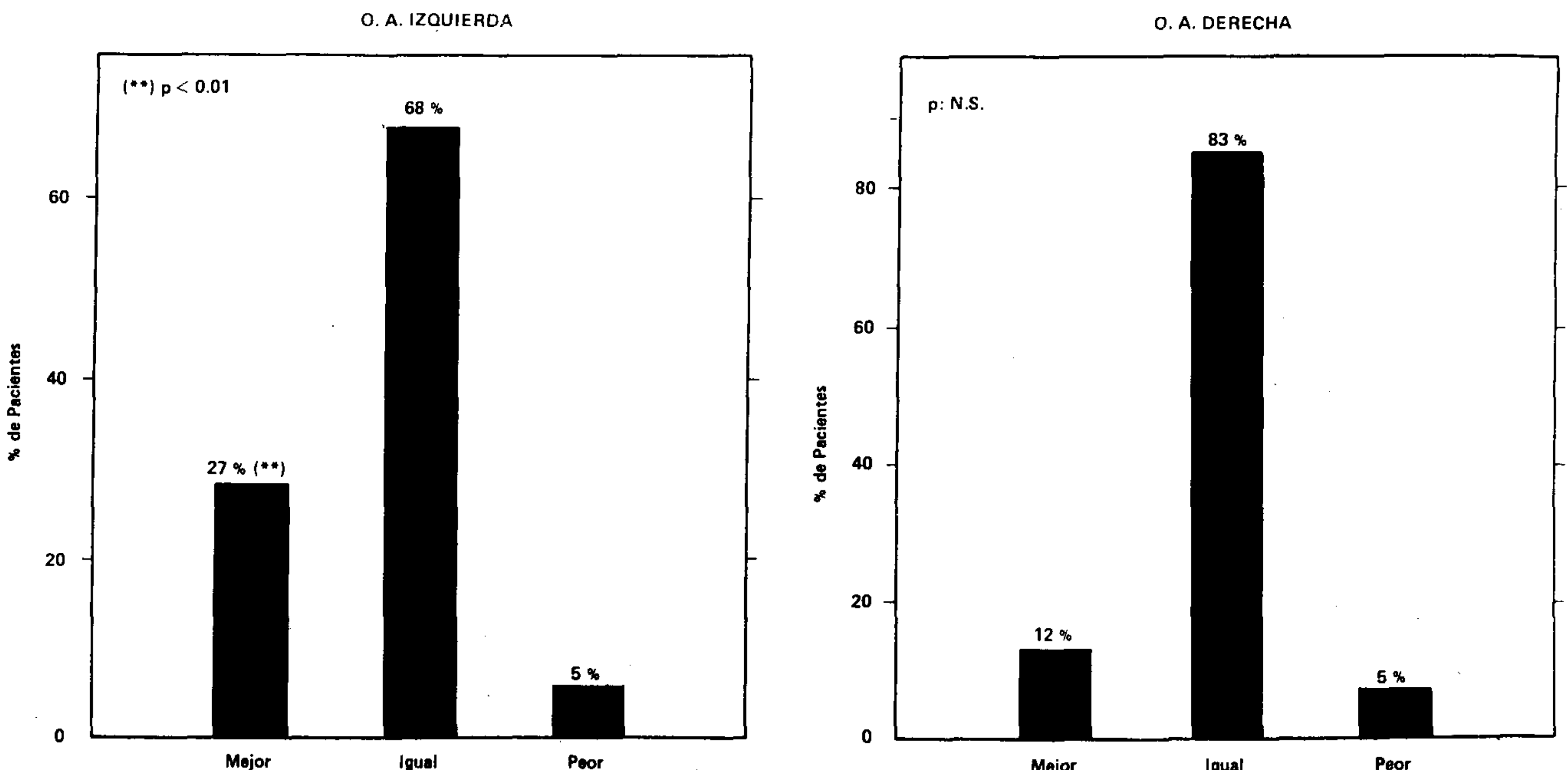


Tabla 11
Efectos secundarios
(n = 184)

	Leves (%)	Moderados (%)	Severos (%)
Mareos	6,5	Vómitos 2,7	Disnea 1,6
Hipotensión	4,3	Mareos 2,2	Muerte súbita 1,9
Diarrea	2,7	Lipotimia 2,2	
Epigastralgia	3,3	Erupción 1,6	
Vértigo	3,3		
Angor	3,3		
Hirsutismo	0,8		
Proteinuria	1,6		

El comportamiento de la tensión arterial sistólica y diastólica durante el período de tratamiento fue similar. La primera descendió de $138,9 \pm 19,1$ mmHg a $122,8 \pm 18,3$ mmHg ($p < 0,01$) y la segunda de $84,5 \pm 12,8$ mmHg a $76,1 \pm 10,8$ mmHg ($p < 0,01$).

La frecuencia cardíaca inicial fue de $80,5 \pm 12,7$ latidos por minuto y se redujo a $76,4 \pm 10,3$ lat/min ($p < 0,05$) al cabo de las diez semanas de tratamiento (ver Tabla 3).

Radiológicos

El diámetro cardíaco transverso y el índice cardiotorácico fueron medidos radiográficamente.

Se observaron reducciones escasas aunque estadísticamente significativas en ambos parámetros (ver Tabla 4).

Los cálculos se llevaron a cabo sobre 162 pacien-

tes, ya que 22 enfermos no tuvieron control radiológico postratamiento.

Grupo ergometría

Los 94 pacientes que fueron evaluados ergométricamente mostraron una mejoría clínico-sintomática similar a la de todo el grupo. Los cambios de categoría funcional ocurrieron también en la misma proporción (Tabla 5).

Desde el punto de vista ergométrico y según la clasificación cualicuantitativa en equimets de Naughton y Balke,^{29, 30} al comenzar el tratamiento con enalapril el 26% de los pacientes estaba en categoría funcional ergométrica IV. Debemos señalar que los pacientes con disnea de reposo que no podían cumplir con el mínimo esfuerzo, o que alcanzaron menos de 1,6 Mets, fueron incluidos en esta categoría.

Al finalizar las diez semanas de tratamiento sólo permanecía en ella el 8%.

El 33% de los enfermos pudieron desarrollar entre 2 y 3 Mets, y por lo tanto se los incluyó en categoría III; al finalizar la terapéutica permanecía en esta categoría sólo el 13%.

El 29% de los pacientes desarrolló entre 4 a 6 Mets (clase II) en la ergometría inicial y sólo el 23% permaneció en esta categoría.

El 12% de los pacientes se ubicó en la clase funcional I (capacidad ergométrica de 7 Mets o más) pese a que la evaluación clínica determinó clase funcional II a IV y por consiguiente su incorporación al estudio.

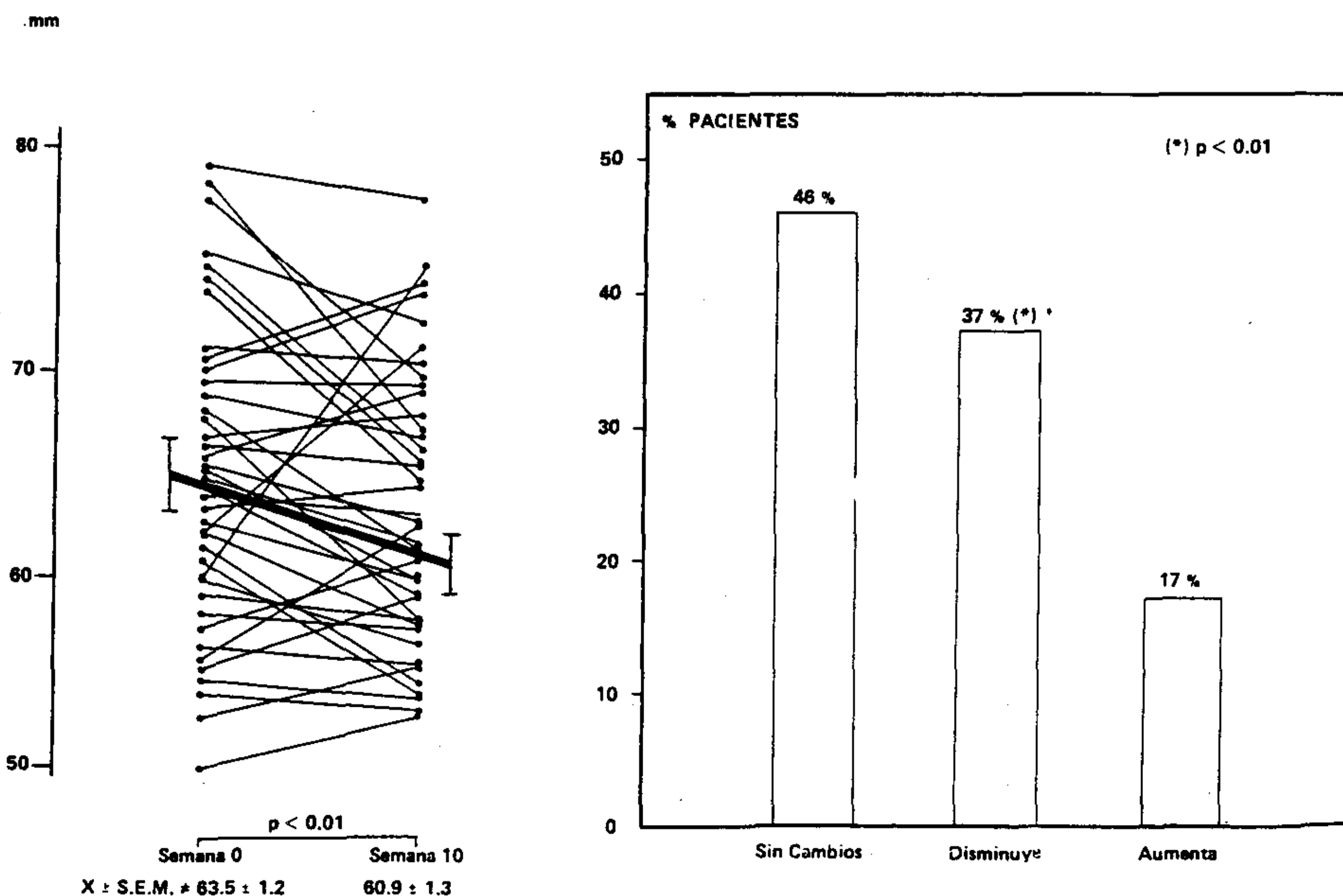


Gráfico. 1. Insuficiencia cardíaca congestiva. Ecocardiograma (n=46). Diámetro interno en diástole.

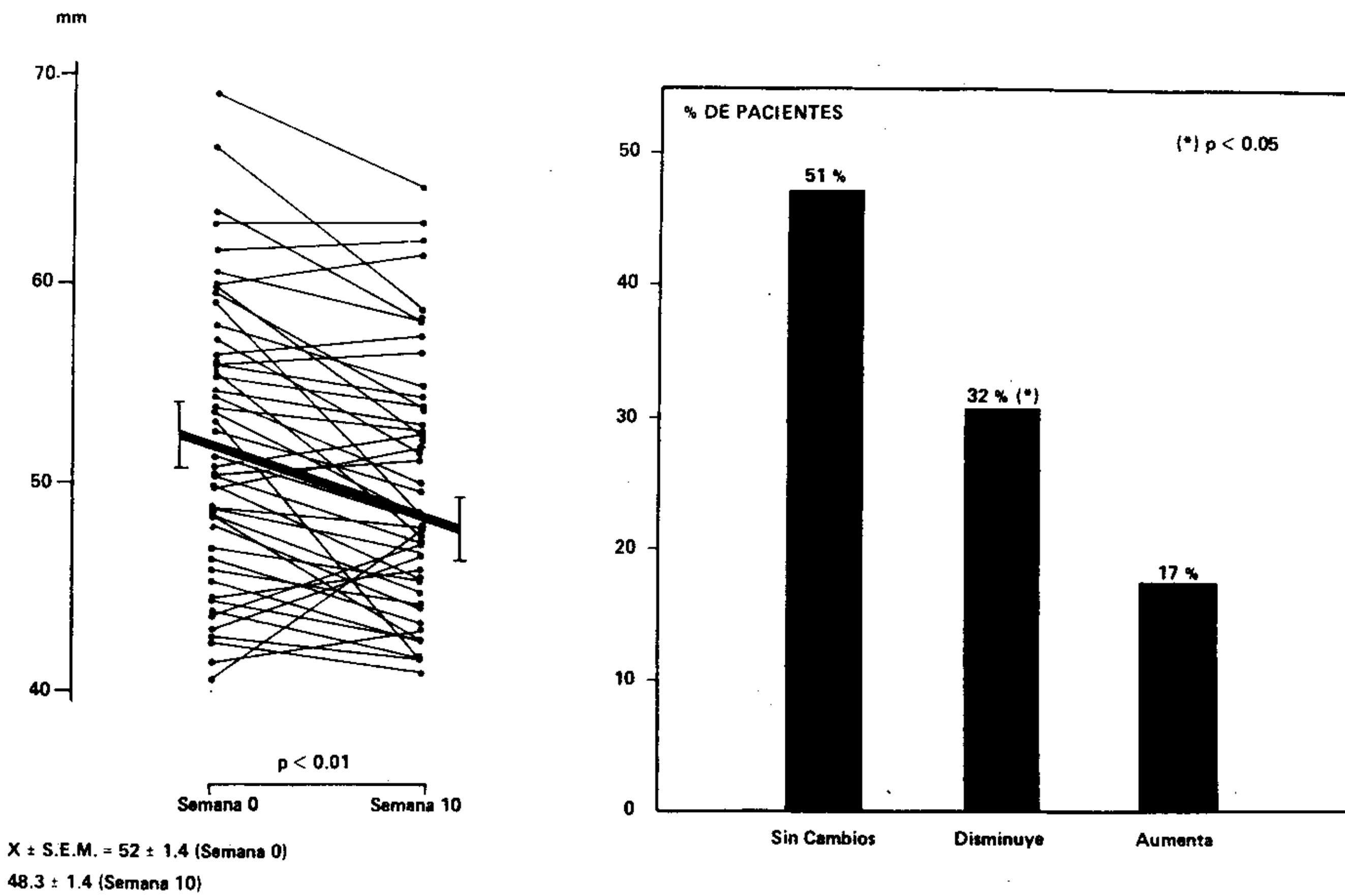


Gráfico II. Insuficiencia cardíaca congestiva. Ecocardiograma (n=46). Diámetro interno en sístole.

Grupo ecocardiográfico

Los 46 pacientes evaluados mediante la ecocardiografía mostraron también una mejoría desde el punto de vista clínico, expresada por los cambios en la clase funcional (ver Tabla 8).

El diámetro diastólico interno del ventrículo izquierdo disminuyó de $63,5 \pm 1,2$ mm a $60,9 \pm 1,3$ mm ($p < 0,01$). Esta diferencia significativa surge a través de la reducción que se operó en el 37% de los pacientes, ya que el 46% de ellos no modificó dicho diámetro, y por el contrario el 17% lo incrementó (ver Gráfico I).

El diámetro interno en sístole, de $52 \pm 1,4$ mm en el período pretratamiento, se redujo a $48,3 \pm 1,4$ mm postratamiento ($p < 0,01$). La reducción ocurrió efectivamente en el 32% de los pacientes, no hubo cambios en el 51% y se observó un incremento en el 17% (ver Gráfico II).

La fracción de acortamiento ventricular se incrementó significativamente de $18 \pm 0,2\%$ en la semana 0, a $20,6 \pm 0,25\%$ en la semana 10 ($p < 0,01$) (ver Gráfico III).

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo, de $34,2 \pm 2,2\%$ aumentó a $38,3 \pm 2,6\%$ ($p < 0,01$) a las 10 semanas. El incremento ocurrió en el 46% de los pacientes, en el 44% no hubo cambios y disminuyó en el 10% restante (ver Gráfico IV).

Grupo cámara gamma

De los 44 pacientes que fueron evaluados mediante el ventriculograma radioisotópico, 30 mostraron también una mejoría clínica que se verificó por el cambio de categoría funcional (ver Tabla 9).

La fracción de expulsión del ventrículo izquier-

do, de $30 \pm 1,3\%$ se incrementó a $34 \pm 1,5\%$, siendo su diferencia significativa en el orden del 1%. El cambio se produjo por el aumento observado en el 32% de los pacientes, ya que el 56% no modificó su fracción de eyección y el 12% restante la descendió (ver Gráfico V).

Al finalizar el tratamiento, la posición oblicua anterior izquierda mostró una mejoría significativa de la motilidad parietal en el 27% de los casos, au-

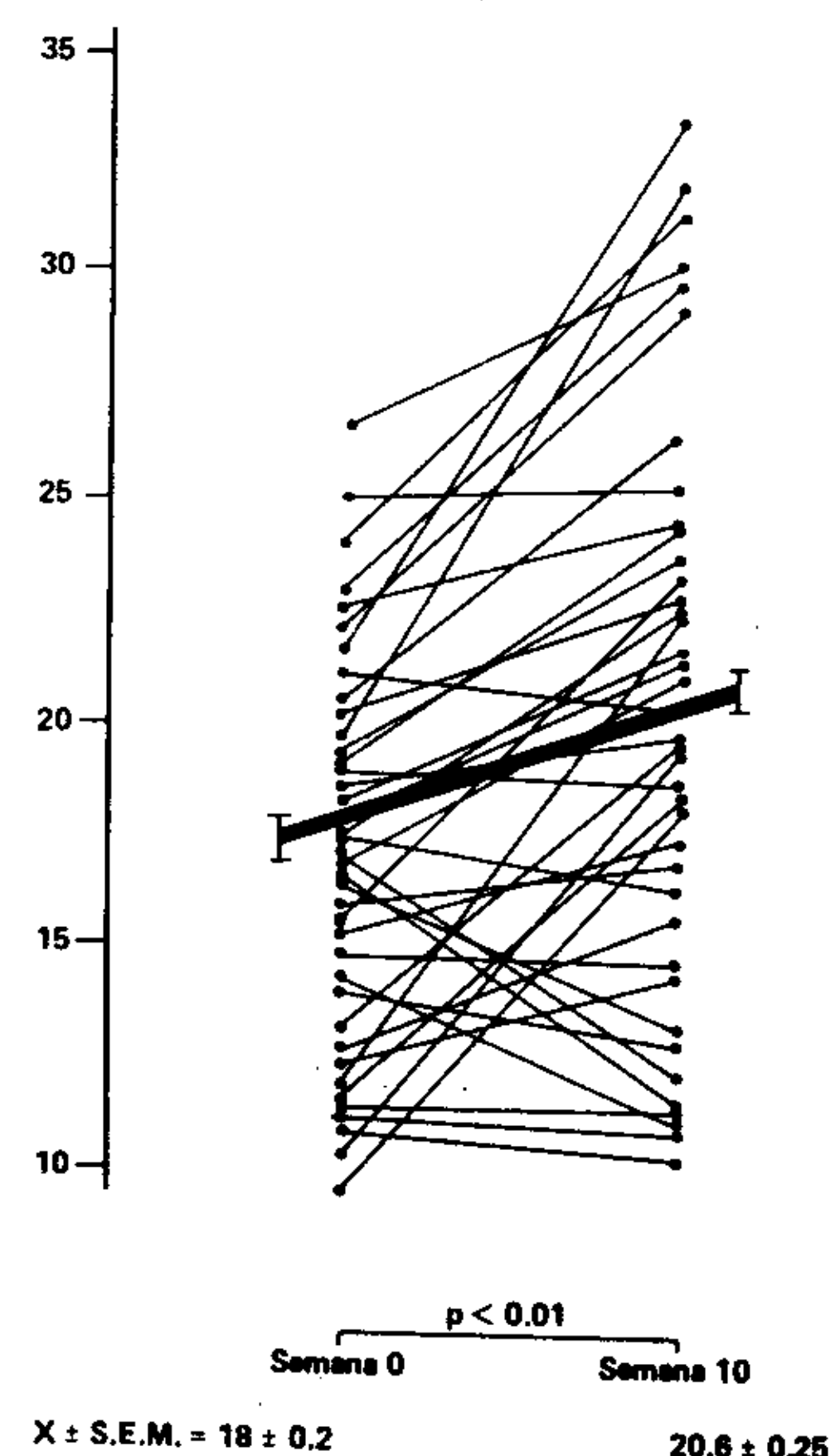


Gráfico III. Insuficiencia cardíaca congestiva. Ecocardiograma (n=46). Fracción de acortamiento.

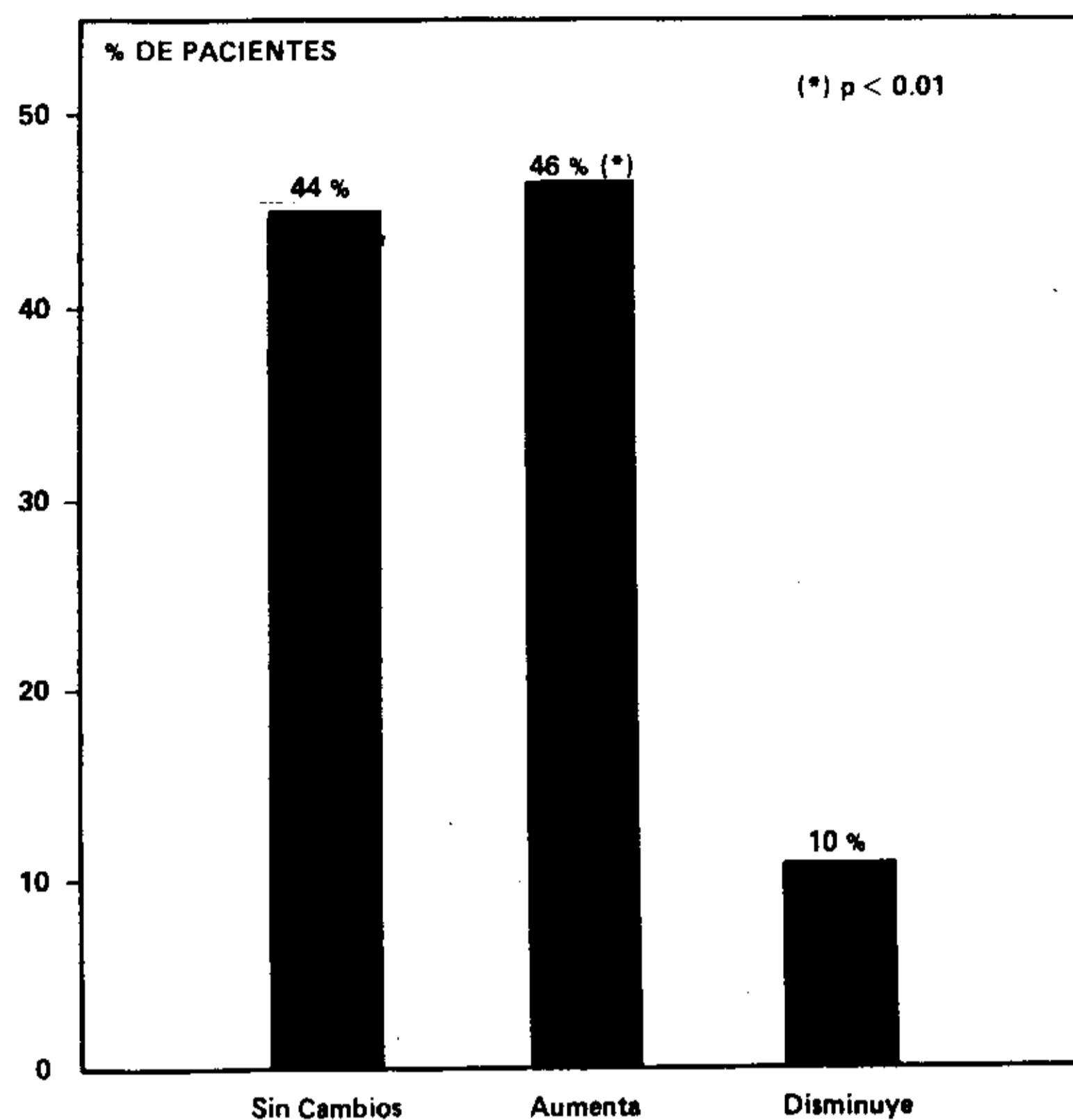
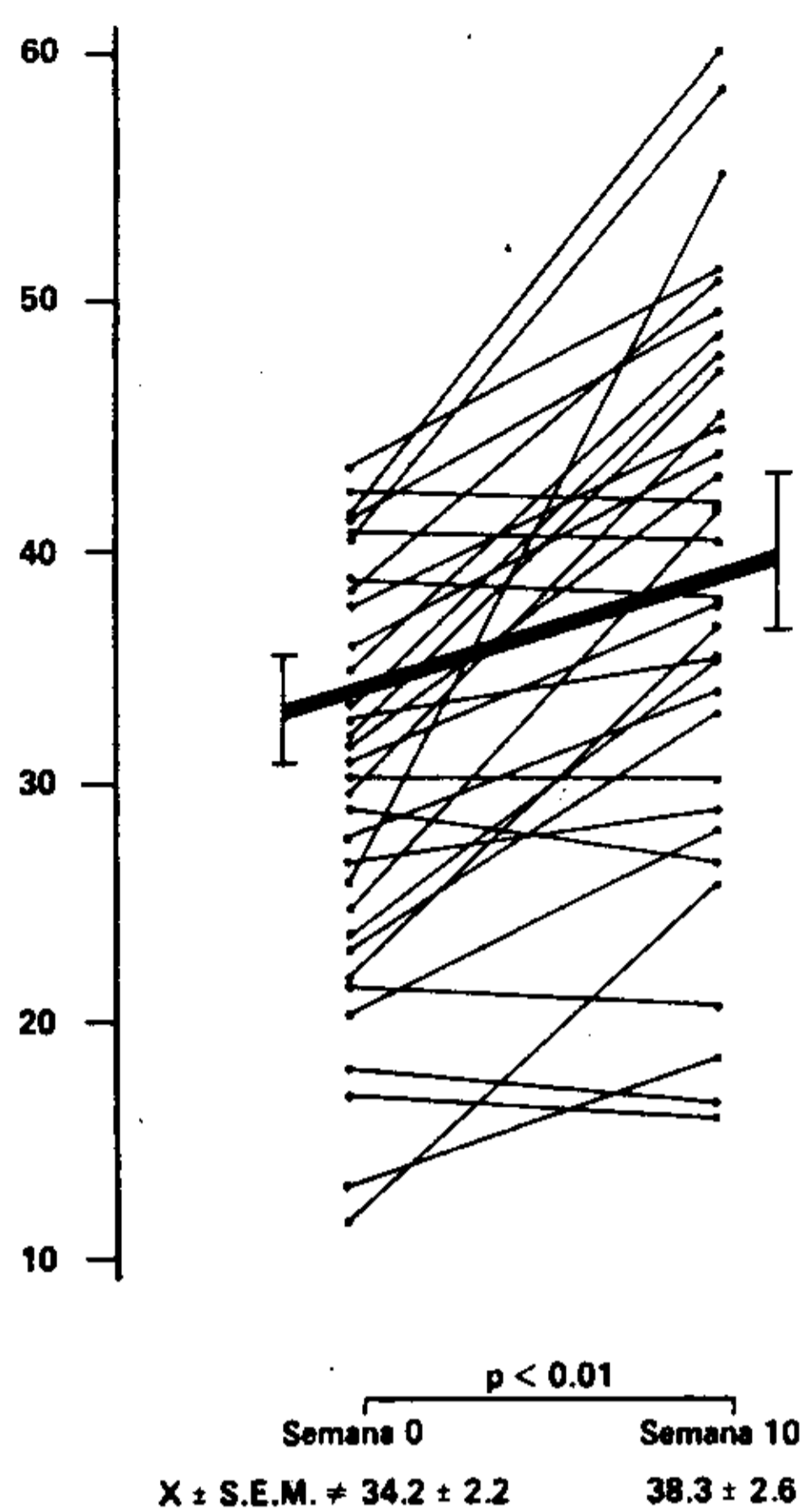


Gráfico IV. Insuficiencia cardíaca congestiva. Ecocardiograma (n = 46). Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

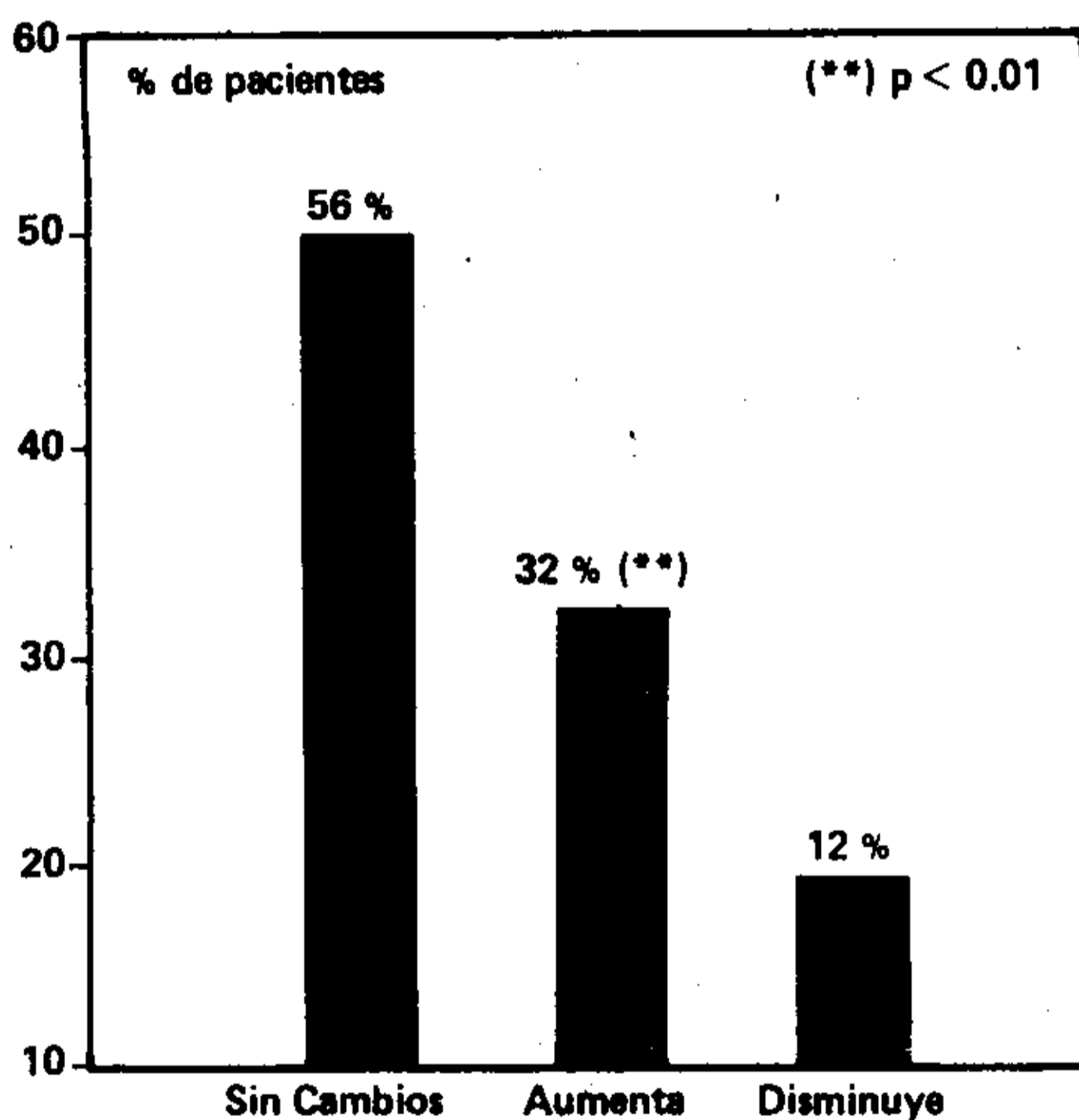
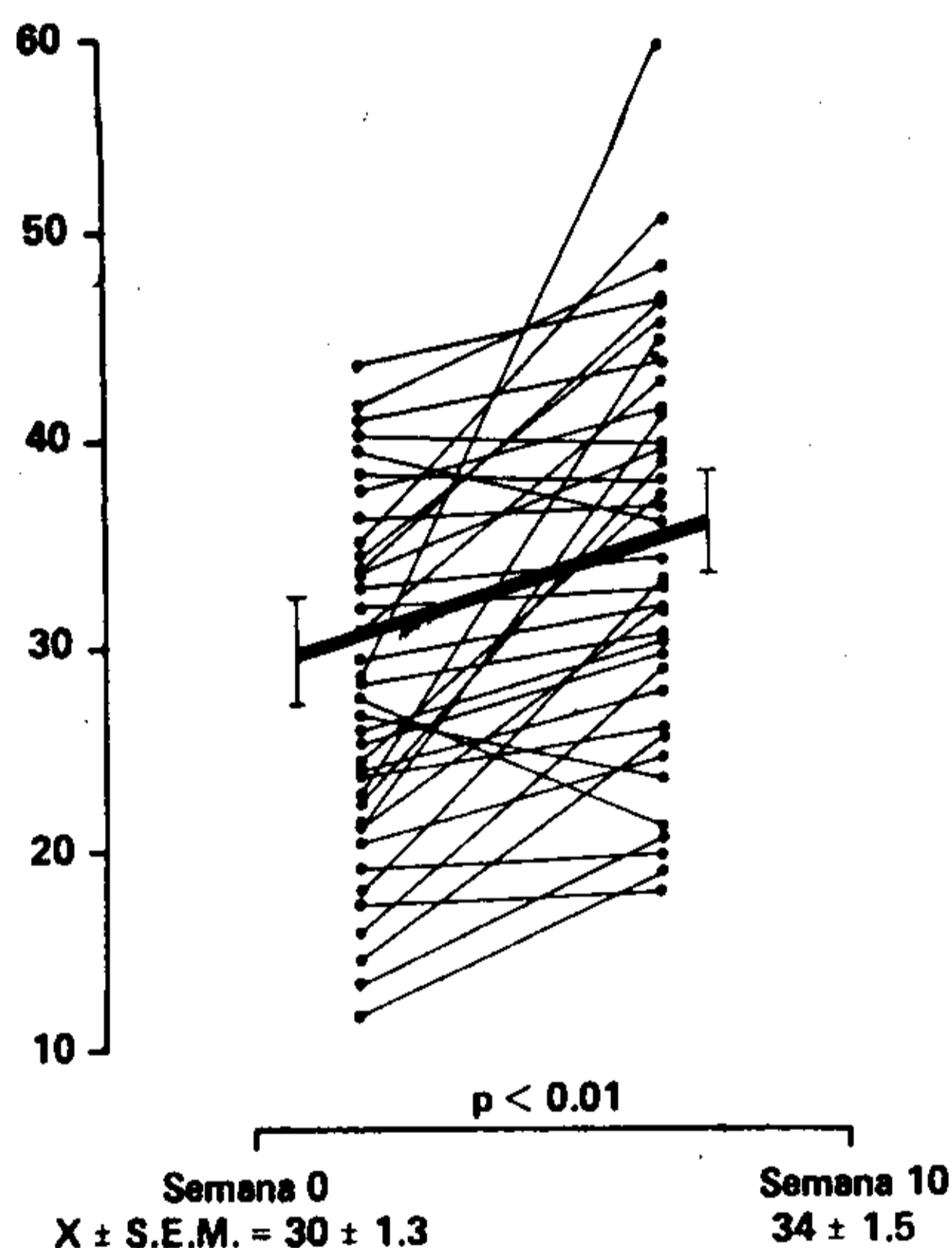


Gráfico V. Insuficiencia cardíaca congestiva. VGR (n = 44). Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

sencia de cambios en el 68% y empeoramiento en el 5%.

En oblicua anterior derecha la mejoría se observó en el 12% de los pacientes. En el 83% no se observaron modificaciones y en el 5% se registró un empeoramiento (ver Tabla 10).

Efectos secundarios

Los efectos colaterales fueron clasificados en leves, cuando los mismos no interfirieron con los hábitos cotidianos de los pacientes y no requirieron tomar ninguna medida con la droga administrada; moderados, cuando interfirieron con la actividad diaria del paciente; y severos, cuando obligaron a

la suspensión inmediata del tratamiento.

En la Tabla 11 se observan los efectos secundarios clínicos, dejando constancia que en un paciente se comprobó una neutropenia moderada y en otros dos un aumento de la creatinina endógena y de la urea plasmática, que desaparecieron dos semanas después de finalizar el tratamiento.

DISCUSION

El agregado de maleato de enalapril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, a la terapéutica clásica de la insuficiencia cardíaca congestiva, refractaria al tratamiento con digital y diuréticos, disminuyó significativamente la tensión

arterial sistólica y diastólica. El descenso se hizo evidente a las cuatro horas de administrada la primera dosis de la droga. Este tiempo de latencia se debe sin duda al hecho de que el maleato de enalapril es una prodroga que requiere ser desesterificada para transformarse en su forma activa, el enalaprilat. Luego de ello su acción hemodinámica se mantuvo hasta el final de la experiencia, como ha sido demostrado por numerosos autores.^{31, 32} La frecuencia cardíaca disminuyó en forma discreta pero significativa al final del estudio. Se atribuyó este efecto a una mejoría en la condición hemodinámica, por una parte, y por la otra a una disminución en el tono simpático.³³

La eficacia en la reducción de los signos y síntomas observados en el presente estudio concuerda con la publicada por la mayoría de los autores,³⁴ y es comparable a la del captopril.^{35, 36}

La reducción de los diámetros cardíacos y la mejoría en la función ventricular de estos pacientes en insuficiencia cardíaca congestiva con bajo gasto cardíaco se debe, al igual que con otros vasodilatadores,^{37, 38} a la disminución de la postcarga ventricular por caída de las resistencias periféricas.³² A pesar de ello, la reducción del diámetro cardíaco transversal y del índice cardiotorácico fue discreta aunque significativa en nuestro estudio. Este hallazgo no coincide con el de otros autores.¹⁹

Objetivamente se comprobó una mejoría en la capacidad funcional y en la tolerancia al ejercicio en el 67% de los pacientes, valor que coincide con el observado por otros investigadores. El máximo consumo de oxígeno también mejoró en forma similar a la observada por otros autores.^{19, 20}

La disminución de los diámetros ventriculares, el aumento en la fracción de acortamiento y en la fracción de expulsión, también han sido observados por los mismos autores, pero sus resultados no son estadísticamente significativos.^{19, 20} Posiblemente ello se deba al tamaño pequeño de las muestras empleadas. Nuestros resultados se asemejan más a los obtenidos en el estudio multicéntrico de captopril.¹¹

Los efectos secundarios atribuidos a la droga fueron de escasa magnitud y dentro de lo ya publicado en la literatura internacional.^{31, 32}

SUMMARY

This open, non-comparative study was aimed to demonstrate the therapeutic efficacy of a new angiotensin converting enzyme inhibitor, enalapril maleate, in patients who, in spite of the therapy with digitalis and diuretics remained in functional classes II, III and IV of the NYHA. 184 patients were evaluated (128 men, 56 women, aged 60±17

years old), with ergometry 94 patients, echocardiography mode M and bidimensional 46 patients, and gamma camera 44 patients, before and after 10 weeks of treatment with enalapril. The dosage used has been 10 mg in 52% (96 patients), 20 mg in 30% (55 patients), 30 mg or more in 18% (33 patients). Systolic blood pressure dropped from 138.9±19.1 mmHg to 122.8±18.3 mmHg ($p < 0.01$); diastolic blood pressure, from 84.5±12.8 mmHg to 76.1±10.8 mmHg ($p < 0.01$) and heart rate from 80.5±12.7 beat/min to 76.4±10.6 beat/min ($p < 0.05$). In 32% of the patients the ergometry showed an increase in working capacity in a 3 minute period, and in 35% of the patients in a 6 minute period ($p < 0.05$). The rest of the population showed no changes. Basal ejection fraction from left ventricle obtained with gamma-camera increased from 0.30±1.3 to 0.34±1.5 ($p < 0.01$). Echocardiography showed, among other rates, a decrease in systolic diameters from 52±1.4 mm to 48.3±1.5 mm ($p < 0.01$) and diastolic diameters, from 63.5±1.2 mm to 60.9±1.3 mm; an increase in left ventricular ejection fraction, from 0.34±2.2 to 0.38±2.6 ($p < 0.01$) and the shortening fraction from 18±0.2% to 20.6±0.25% ($p < 0.01$). The clinical improvement obtained and the results demonstrated with clinical examination, ergometry, gamma-camera and echocardiography show that the treatment of patients with cardiac heart failure refractory to digitalis and diuretics may be beneficially modified with the addition of enalapril, taking also into account the low incidence of side effects.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen al Laboratorio Merck Sharp & Dohme no sólo la provisión de la droga utilizada, sino también la facilitación de los medios de comunicación empleados en la planificación y coordinación de los distintos centros.

BIBLIOGRAFIA

1. Packer M: Is the renin-angiotensin system really unnecessary in patients with severe chronic heart failure: The price we pay for interfering with evolution. *JACC* 6 (1): 171-173, 1985.
2. Parmley WW: Pathophysiology of congestive heart failure. *The Am J of Cardiol* 55 (2): 9A-14A, 1985.
3. Francis GS: Neurohumoral mechanisms involved in congestive heart failure. *Am J of Cardiol* 55 (2): 15A-21A, 1985.
4. Packer M, Yushak M, Medina N, Lee WH: Randomized controlle comparison of the long-term hemodynamic and clinical responses to captopril and enalapril in patients with severe chronic heart failure (abstract). *J Am Coll Card* 5: 543, 1985.
5. Packer M: Vasodilator and inotropic therapy for severe chronic heart failure; passion and skepticism. *J Am Coll of Card* 2: 841-852, 1983.
6. Packer M: Converting enzyme inhibition for severe chronic heart failure: views from a skeptic. *Int J Cardiol* 7: 111-120, 1985.

7. Brunner HR, Biollaz J, Waeber B, Nussberger J, Turini GA: Experience with enalapril in normotensive volunteers and in patients with hypertension and congestive heart failure. Hypertension and the angiotensin system: therapeutic approaches, pp 193-207. Raven Press, New York, 1983.
8. Cody RJ: Angiotensin II. Mediated vasoconstriction in chronic congestive heart failure and response to converting enzyme inhibition. *Am J of Med* 77 (2): 71-771, 1984.
9. Cleland JGF, Dargie JH, Robertson JS, Ball SG, Hodsman GP: The use of captopril in the management of cardiac failure. *Scott Med J* 29: 129-130, 1984.
10. Curtiss C, Cohn JN, Vrobel T, Franciosa JA: Role of the renin-angiotensin system of the systemic vasoconstriction of chronic congestive heart failure. *Circulation* 58: 770-776, 1979.
11. The Captopril Multicenter Research Group: A placebo-controlled trial of captopril in refractory congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2: 755-763, 1983.
12. Romankiewicz JA, Brogocen RN, Heel RC, Soeigh TM, Avery GS: Captopril: an update review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in congestive heart failure. *Drugs* 25: 6-40, 1983.
13. Stein HB, Patterson AC, Offer RC, Atkins CJ, Teufel A, Robinson HS: Adverse effects of D-penicillamine in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 92: 24-29, 1980.
14. Waeber B, Gavras T, Brunner HR, Gavras H: Safety and efficacy of chronic therapy with captopril in hypertensive patients: an update. *J Clin Pharmacol* 21: 508-516, 1981.
15. Patchett AA, Harris E, Tristan EW et al: A new class of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Nature* 288: 280-283, 1980.
16. Sweet CS, Gross DM, Arbogast PT et al: Antihypertensive activity of N-[(S)-] (ethoxy carbonyl)-3 phenylpropyl-L-alanyl-L-pro (MK 421). An orally active converting enzyme inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* 216: 63-69, 1981.
17. Gavras H, Biollaz J, Waeber B, Brunner HR, Gavras I, Davies RO: Antihypertensive effect of the new oral angiotensin converting enzyme inhibitor "MK 421". *Lancet* 2: 543-546, 1981.
18. Durkman WB, Wilen M, Franciosa JA: Enalapril (MK 421), a new angiotensin converting enzyme inhibitor in chronic heart failure: acute and chronic hemodynamic evaluations. *J Am Coll Cardiol* 2: 865-871, 1983.
19. Franciosa JA, Wilen MM, Jordan RA: Effects of enalapril, a new angiotensin converting enzyme inhibitor in a controlled trial in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 5: 101-107, 1985.
20. Creager MA, Massie B, Faxon DO, Scott D et al: Acute and long-term effects of enalapril on the cardiovascular response to exercise and exercise tolerance in patients with congestive heart failure. *JACC* 6 (1): 163-170, 1985.
21. Naughton J, Haider R: Methods of exercise testing. In: Naughton J, Hellertin HK (eds): *Exercise Testing and Exercise Training*, chapter 6. Academic Press, New York, 1973.
22. Weiss JL: Evaluation of ventricular size, shape and function by echocardiography. In: Braunwald E, Mock M, Watson D (eds): *Congestive Heart Failure, Current Research and Clinical Applications*. Grune & Stratton, New York, 1982.
23. Teicholz LE, Kreulen T, Herman MU et al: Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol* 37: 7, 1976.
24. Stokely EM, Parkey RW, Bonte FJ et al: Gated blood pool imaging following technetium 99m phosphate scintigraphy. *Radiology* 120: 433, 1976.
25. Maddox DE, Holman BL, Wynne J et al: Ejection fraction image. A non invasive index of regional left ventricular wall motion. *Am J Cardiol* 41: 1230, 1978.
26. Hanley JA: A language for computer generation of medical biometrics. 34: 288-297, 1978.
27. Armitage P: *Statistical methods in medical research* (2nd ed). Blackwell Sc Pub, 1971.
28. Colouhoun D: *Lectures on biostatistics*. Clarendon Press, Oxford, 1971.
29. Patterson J, Naughton J, Pietras R, Gunnar R: Treadmill exercise in the assessment of the functional capacity of cardiac patient. *Am J Cardiol (Special Issue)*: 757, 1972.
30. Fox SM, Naughton J, Haskell WL: physical activity and the prevention of coronary heart disease. *Ann Clin Research* 3: 404, 1972.
31. Cody RJ, Covit AB, Schaer GL, Laragh JH: Evaluation of a long-acting converting enzyme inhibitor (enalapril) for the treatment of chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1: 1154-1159, 1983.
32. Di Carlo L, Chatterjee K, Parmley WW et al: Enalapril: a new angiotensin converting enzyme inhibitor in chronic heart failure: acute and chronic hemodynamic evaluations. *J Am Coll Cardiol* 2: 865-871, 1983.
33. Ader R, Chatterjee K, Ports Brundage B, Hiramatsu B, Parmley WW: Immediate and sustained hemodynamic and clinical improvement in chronic heart failure by an oral converting enzyme inhibitor in heart failure. *Circulation* 61: 931-937, 1980.
34. Sharpe DN, Murphy J, Coxon R, Hannon SF: Enalapril in patients with chronic heart failure: a placebo controlled randomized, double-blind study. *Circulation* 70: 271-278, 1984.
35. Kramer BL, Massie BM, Topic N: Controlled trial of captopril in chronic heart failure: a rest and exercise hemodynamic study. *Circulation* 67: 807-815, 1983.
36. Chatterjee K, Parmley WW: Vasodilator therapy in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 19: 301-325, 1977.
37. Chatterjee K, Parmley WW: Vasodilator therapy for acute myocardial infarction and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1: 133-153, 1983.