

Revisión

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) en la actualidad

A. Morey, J.E. Marco, A. Alarcón, J. Gasco, J. Bestard y J.G. Martínez*

Introducción

A finales de la década de los sesenta, y a partir del veneno de la víbora brasileña «Brothops Jararaca», surgió la primera molécula capaz de bloquear el sistema renina-angiotensina (SRA). Fue en 1971 cuando Ondetti¹ consiguió obtener un preparado activo por vía oral denominado Captopril; desde entonces, el estudio del SRA se ha ido desarrollando hasta el punto que hoy en día conocemos dos tipos: el clásico llamado circulante o endocrino, y otro denominado tisular por localizarse en las estructuras cardíacas, renales, vasos sanguíneos, cerebro, etc. con acciones auto y paracrinas, descrito por Dzau;² paralelamente, la industria farmacéutica ha ido mejorando las moléculas desde el punto de vista estructural, farmacocinético y farmacodinámico, siendo capaz de obtener actualmente preparados con una alta selectividad sobre el enzima de conversión de la angiotensina (ECA) tisular.

El tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), ha pasado por tres etapas a lo largo

de estos últimos 20 años: en un principio el único objetivo era mantener las cifras de TA lo más próximas a la normalidad; posteriormente, se introdujo el compromiso de preservar a los órganos diana de las secuelas hipertensivas, y en último término, ya en los años ochenta, se añadió la preocupación de proporcionar una buena/mejor calidad de vida al hipertenso bajo tratamiento, obteniéndose al mismo tiempo una elevada adherencia a la terapéutica medicamentosa. Los IECA como hipotensores modernos que son, están respondiendo a estas tres exigencias. Después de haber superado la etapa en que se utilizaban sólo en hipertensiones severas y vasculorrenales, además a dosis muy altas, la experiencia obtenida tras su manejo y la mejor comprensión de sus acciones, han demostrado que su verdadera ubicación en el esquema terapéutico de la HTA es el primer escalón.³

En la Tabla 1, se recogen los IECA que hoy en día están disponibles en el mercado para su utilización clínica, con sus principales características; próximamente vamos a experimentar una progresiva oferta, actualmente hay más de 70 moléculas en investigación, y de ellas una docena a punto de ser comercializadas,⁴ como el Cilazapril y Ramipril.

Sistemas renina-angiotensina

1) En el SRA clásico, de acción endocrina y por lo tanto circulante, sobre el angiotensinógeno un sustrato elaborado por el tejido hepático, actúa la renina procedente del aparato yuxtaglomerular, transformándolo en un decapeptido denominado Angiotensina I (A-I), que, mediante el concurso del ECA se convierte en Angiotensina II (A-II) cuyas principales acciones son: vasoconstricción arterial, supresión de la secreción de renina y estimulación de la secreción de Aldosterona, esta última responsable de la reabsorción de sodio y agua a nivel de túbulo distal de la nefrona. Su activación y desactivación suceden

* Sección de Nefrología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

| Fármaco | Profármaco | SH | Concentración máxima horas | Período de acción horas | Vía eliminación | Posología mg/24 h |
|-------------|------------|----|----------------------------|-------------------------|-----------------|-------------------|
| Captopril | no | sí | 0,5-1,5 | 6-12 | renal | 25-150 |
| Enalapril | sí | no | 3-4 | 18-30 | renal | 5-40 |
| Perindopril | sí | no | 4-6 | 24 | renal | 4-8 |
| Lisinopril | no | no | 6-10 | 18-30 | renal-fecal | 5-40 |
| Quinapril | sí | no | 2-3 | 12-24 | renal-fecal | 10-40 |
| Cilazapril | sí | no | 1-2 | 24 | renal | 2,5-5 |
| Ramipril | sí | no | 1,5-3 | 24-60 | renal | 10-60 |

con rapidez, estando encargado este sistema de la regulación cardiovascular aguda y de los decrementos de volemia (deshidratación, hemorragia), desactivándose en cuanto se logra la homeostasis.

2) El SRA tisular, postulado en 1984 por Dzau, se localiza en múltiples estructuras tisulares con todos sus componentes, siendo demostrada primeramente a nivel de las arterias de pequeño y mediano calibre, en el endotelio y adventicia. La A-II mediante la acción autocrina provoca vasoconstricción a través de los propios receptores de la fibra muscular lisa y de forma paracrina actúa de la misma forma sobre células vecinas, jugando un importante papel en la regulación del tono y estructura vascular a largo plazo. Además de su ubicación en los vasos se ha demostrado su presencia a nivel del sistema nervioso central (ganglios basales, hipocampo y cerebelo),⁵ miocitos, testículos (túbulos seminíferos), riñón (túbulos),⁶ siendo aún desconocidas todas sus funciones.

Mecanismos de acción de los IECA

a) General

Resulta de bloquear el paso de A-I a A-II, mediante la inhibición de la ECA y consecuentemente la hiposecreción de aldosterona, como muestra la figura 1. Además, inhiben la enzima Cininasa II, siendo ésta la encargada de metabolizar a las bradiqui-

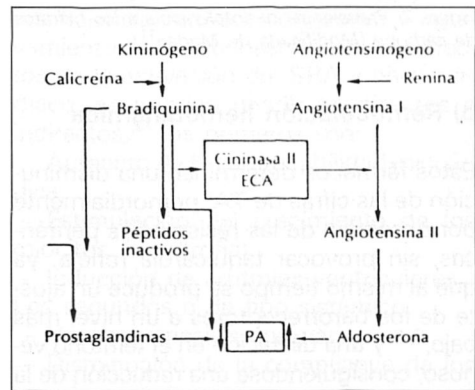


Figura 1

ninas en péptidos inactivos, el acúmulo de éstas inducen la formación de determinadas prostaglandinas E y prostaciclina a nivel plasmático, con acciones vasodilatadoras y natriuréticas.⁷ En definitiva son capaces de provocar una disminución de sustancias con efectos constrictores (A-II) y que causan una reabsorción de agua y sodio (Aldosterona), a la vez que favorecen la aparición de moléculas con efectos vasodilatadores y natriuréticos.

A la vista de estas particularidades, se inició su utilización en hipertensiones de carácter severo, y de etiología vascularrenal, pronto se observó que en pacientes con su SRA poco activado o incluso en binfrectomizados, su efecto hipotensor era importante y estaba pobremente relacionado con la actividad de la renina plasmática; el descubrimiento del SRA tisular ha venido a explicar en parte este punto.

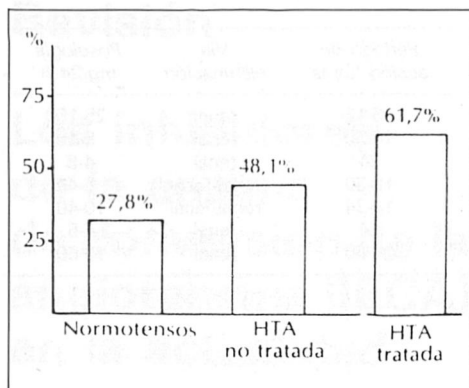


Figura 2. Prevalencia de intolerancia a los hidratos de carbono [Modificada de Modan¹¹].

b) Remodelación hemodinámica

Estos fármacos determinan una disminución de las cifras de TA, primordialmente por descenso de las resistencias periféricas, sin provocar taquicardia refleja, ya que al mismo tiempo se produce un ajuste de los barorreceptores a un nivel más bajo,^{8,9} y una dilatación en el territorio venoso, consiguiéndose una reducción de la pre y postcarga cardíaca, manteniéndose estable o elevándose el gasto cardíaco.¹⁰ Son por tanto, los preparados idóneos al tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, más aún si coexiste ésta con una HTA.

c) Metabólicos

Uno de los estudios más ilustrativos sobre tolerancia hidrocarbonada en pacientes hipertensos es el que realizó Modan en 1985,¹¹ estudiando una población de 2.475 sujetos, de ellos 1.105 con HTA, demostró que la prevalencia de una mala tolerancia a los glúcidos se repartía como expresa la figura 2; en los hipertensos y se veía significativamente incrementada si recibían tratamiento, en este caso con betabloqueantes y diuréticos, alcanzando el 61,7 %, demostrando así el efecto adverso de estos preparados; posteriores estudios llevados a cabo por Ferranini en

1987¹² y Shen 1988¹³ han confirmado el estado de insulinoresistencia (en el cual se ve reducida la sensibilidad de las células diana a la acción de la insulina), en el hipertenso esta situación da lugar a una hiperglucemia y como reacción un hiperinsulinismo, que es capaz de provocar por sí solo elevaciones de las cifras tensionales o agravar las ya existentes, mediante los siguientes mecanismos: 1) reabsorción tubular de sodio,¹⁴ 2) favoreciendo la entrada de calcio en la célula muscular lisa,¹⁵ aumentando su contractilidad, 3) estimulación del sistema simpático¹⁶ y 4) favoreciendo las alteraciones estructurales vasculares al estimular la hipertrofia del músculo liso vascular.¹⁷

Reaven¹⁸ describió el llamado síndrome X, caracterizado por: resistencia a la insulina, intolerancia hidrocarbonada, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, reducción del colesterol HDL y HTA; Kaplan¹⁹ más expresivo habla del «cuarteto de la muerte» refiriéndose a la obesidad, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia y HTA. Todos claros factores de riesgo cardiovascular, atribuyéndolo todo a la hiperinsulinemia e insulinoresistencia.

El tratamiento con IECA provoca una marcada reducción de la resistencia a la insulina,²⁰ siendo por el momento desconocido el mecanismo; hipotéticamente, se aduce que el efecto vasodilatador de las bradiquininas induzca una mejor utilización de la insulina y la glucosa por parte de las células diana²¹.

En cuanto al metabolismo lipídico, existen aportaciones sobre su mejoría.²² Se han comunicado reducciones de la cifra de colesterol total en un 17,5 %, incrementos del colesterol HDL en un 27,5 % con Captopril,²³ así como, sobre el metabolismo de los uratos, parecen provocar una reducción en la reabsorción en el túbulo proximal comportándose como uricosúricos.¹⁷

d) Sobre la pared vascular

Los vasos están sometidos a la acción de diversas sustancias capaces de provocar

cambios de calibre en su luz, vasoconstrictoras o dilatadoras, que regulan el tono vasomotor y la TA. Los sistemas simpático y parasimpático, así como la respuesta renal hormonal mediante el SRA, ejercen sus acciones a corto plazo. El endotelio vascular es capaz de liberar sustancias vasodilatadoras como las prostaciclina y óxido nítrico o vasoconstrictoras como el tromboexano, trombina y A-II.

El SRA tisular vascular juega un importante papel en el control de tono vascular y funciones tisulares locales.²⁴ Más a largo plazo, el desequilibrio entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras, cuando predominan las segundas, provocan estímulos que conducen al crecimiento y proliferación de las células musculares, así como la síntesis de proteínas extracelulares; este conjunto de cambios estructurales contribuyen a aumentar el grosor de la pared del vaso.^{25, 26} La desestructuración vascular hace que se pierda la capacidad funcional de vasodilatación, al verse mermada la producción de sustancias que la promueven, viéndose incrementada la agregación plaquetaria, y favorecido el depósito de lipoproteínas, provocando la arterioesclerosis y, como consecuencia, la isquemia. La administración de IECA, además de provocar un descenso de las cifras tensionales, secundaria a la disminución de las resistencias periféricas, va a inducir una regresión de la hiperplasia e hipertrofia de la pared vascular²⁷ conllevando una mejoría en las funciones endoteliales a nivel del pequeño vaso y aumentando la distensibilidad (compliance) de los grandes vasos.²⁸ Incluso se ha llegado a especular que en ratas sometidas a largos períodos de tratamiento con IECA, la normalización de las estructuras vasculares son las responsables de la normotensión, más que la propia inhibición del SRA;²⁹ trasladadas estas observaciones a la clínica humana también se observa que el tratamiento hipotensor puede ser retirado por remisión de la hipertensión en cierto número de pacientes.

e) Cardioprotección

Este término descrito por Fleckenstein en 1970,³⁰ resulta ambiguo, siendo aquí utilizado para hacer referencia a cualquier efecto beneficioso que puede provocar un fármaco sobre el corazón.³¹ Está demostrada la existencia del SRA a nivel de miocitos tanto auriculares como ventriculares, así como a nivel de los vasos encargados de la irrigación cardíaca.^{6, 32}

Los pacientes hipertensos tienen un riesgo más elevado de presentar isquemia coronaria, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva y agravamiento de la arterioesclerosis. Los efectos de la activación del SRA a nivel cardíaco, se pueden dividir en directos e indirectos,³³ los primeros son:

- Aumento de la contractibilidad miocárdica.

- Estimulación del crecimiento de los miocitos (hipertrofia).

- Inducción de arritmias ventriculares.

Los segundos o de tipo sistémico:

- Vasoconstricción coronaria.

- Disminución de la compliance de los grandes vasos.

El tratamiento con IECA provoca a nivel cardíaco los siguientes efectos:

a) Vasodilatación coronaria, mejorando el grado de isquemia.

b) Incremento de la tolerancia al ejercicio físico, de forma mantenida, incluso superior a la obtenida mediante tratamientos con diuréticos y tónicos cardíacos.^{34, 35}

c) Disminución de la actividad ectópica ventricular, tan estrechamente relacionada con la muerte súbita.³⁵

d) Reducción de la hipertrofia ventricular izquierda, antesala de la insuficiencia cardíaca, mediante la suspensión de dos estímulos: 1) Hemodinámico, representado por la vasoconstricción coronaria, y 2) denominado humoral, que actúa directamente sobre la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas provocando un crecimiento de los miocitos, similar al responsable de la hipertrofia de la pared vascular.

La hipertrofia del ventrículo izquierdo está más estrechamente relacionada con la pre-

sión sistólica que con la diastólica; uno de los factores de influencia sobre la presión sistólica es la distensibilidad de los grandes vasos,³⁶ sobre todo en ancianos, varios estudios han puesto de manifiesto que pacientes hipertensos, que reciben IECA, muestran una reducción de la masa cardíaca, a medida que va aumentando la compliance.^{28, 36, 37}

f) Renoprotección

La A-II, que actúa a nivel renal, puede tener dos procedencias: el aparato yuxtaglomerular y la producida localmente. Sus principales acciones son:

1) Regulación hemodinámica intrarrenal, provocando la vasoconstricción de las arterias aferentes y eferentes, de forma más selectiva sobre las segundas, lo que determina el aumento de la presión intraglomerular, y esta a su vez una hiperfiltración de macromoléculas a nivel mesangial que conduce a la esclerosis glomerular.

2) Contracción de las células mesangiales y estimulación de su proliferación provocando una disminución del área de filtración.

3) Redistribución del flujo sanguíneo intrarrenal hacia las nefronas yuxtamedulares, con mayor capacidad reabsortiva de agua y sodio.

4) A nivel tubular, la presencia del SRA local con el enzima de conversión contribuye a la rápida degradación de las bradiquininas.

La actuación de los IECA a nivel renal contrarresta los efectos antes descritos: la presión intraglomerular se normaliza, el mesangio se expande aumentando el área de filtración, desaparecen los estímulos de crecimiento y proliferación de las células mesangiales, mejorando en definitiva el filtrado glomerular.³⁸ Múltiples estudios han demostrado la reducción de la proteinuria en glomerulopatías diabéticas^{39, 40} y no diabéticas⁴¹ con distintas moléculas de IECA; comparándolos con el resto de hipotensores, han demostrado superior protección^{39, 42} y enlentecimiento en la progresión de la insuficiencia renal crónica.

La inhibición de la ECA del túbulo, hace que las bradiquininas no sean degradadas y por lo tanto ejerzan sus efectos natriuréticos, viéndose aumentada su excreción urinaria⁶.

Calidad de vida, observancia terapéutica e interacciones

La hipertensión arterial leve y moderada cursa en la inmensa mayoría de ocasiones de forma asintomática y la instauración de un tratamiento farmacológico puede provocar a los pacientes diversos trastornos, principalmente de dos tipos: a) unos relacionados con la posología, están estrictamente ligados a las características químicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas de los preparados. Una regla de oro en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial es usar un solo fármaco, una sola vez al día, obviándose así los posibles olvidos y la irregularidad de períodos de tiempo entre las tomas, que pueden conducir a una desprotección, siendo esta más peligrosa a partir de las primeras horas de la mañana cuando existe un aumento de las cifras de tensión arterial y mayor incidencia de accidentes cardiovasculares. El captopril presenta dos particularidades a tener en cuenta ante su prescripción: en primer lugar su absorción intestinal se ve disminuida por la presencia de alimentos y es recomendable su administración en ayunas, y en segundo lugar, su vida media corta obliga, por lo menos a dos o tres tomas cada día; el resto de IECA están exentos de estos inconvenientes.

b) Efectos secundarios propios de cada fármaco.

Bien conocidas son las contraindicaciones y efectos secundarios de los betabloqueantes, diuréticos, inhibidores adrenérgicos de acción central, etc. que en múltiples ocasiones ven limitado su uso al presentarse la hipertensión asociada a otras patologías; en este sentido los IECA han contribuido a proporcionar tratamien-

to hipotensor sin interferir en la patología asociada, como diabetes, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica, obstrucción crónica del flujo aéreo, hiperlipidemias, hiperuricemias, insuficiencia arterial periférica, etc. Entre sus ventajas hay que destacar:

- Ausencia de efectos deletéreos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y ácido úrico.
- No provocan trastornos de sueño.
- No alteran el estado emocional.
- No afectan la función sexual.
- Mejoran la actividad mental y física, obteniéndose un mayor rendimiento laboral, sensación de bienestar y participación social.

Varios son los estudios que, efectuando comparaciones entre betabloqueantes, diuréticos y metildopa, han llegado a la conclusión de que, siendo similar el efecto hipotensor, la calidad de vida es mucho mejor con los IECA.⁴³⁻⁴⁴

Entre las precauciones que se deben adoptar en su prescripción destacan: ante una insuficiencia hepática evitar los profármacos para así obviar el primer paso (desesterificación) por el hígado. En la IRC moderada o grave, es preciso un ajuste en su dosificación. Si existe sospecha de estenosis bilateral de las arterias renales, o en la estenosis de riñón único, ya que la filtración glomerular es mantenida gracias a la acción de la A-II sobre la arteria eferente, al ser ésta suprimida, acontecerá una insuficiencia renal funcional.⁴⁵ En enfermos depleccionados o con gran activación del SRA su administración se realizará a dosis bajas y bajo control para evitar hipotensiones importantes.

No deben asociarse a diuréticos ahorradores de potasio; a causa de una disminución de la secreción de la aldosterona, la excreción de potasio por el túbulo se ve dificultada, la adición del efecto de estos diuréticos pueden acarrear serias elevaciones del potasio sérico, más acusada si existe cierto grado de insuficiencia renal. La asociación con antiinflamatorios no esteroideos provoca una atenuación en parte del efecto hipotensor atribuido a la dismi-

nución de la síntesis de prostaglandinas. La nefrotoxicidad por sales de litio se ve potenciada al coincidir con los IECA. Su utilización está proscrita durante la gestación, habiéndose descrito oligohidramnios e insuficiencia renal del feto.⁴⁶

Efectos colaterales

Como todo fármaco los IECA no están exentos de efectos secundarios; hay que destacar: las manifestaciones cutáneas, una en forma de erupción máculopapulosa eritematosa pruriginosa, que responde bien a la reducción de dosis o retirada del preparado, otra, más rara como una dermatitis exfoliativa. Alteraciones del gusto (agésias disgésias) hacen su aparición al administrar dosis elevadas o cuando coexiste insuficiencia renal. Las neutropenias también de rara aparición, generalmente asociadas a enfermedades inmunológicas y a fallos renales. La tos atribuida al acúmulo de bradiquininas, aparece más frecuentemente al utilizar preparados de acción prolongada, es seca, no productiva, no se asocia a broncoespasmo y puede ser detectada hasta en el 2 %. Las proteinurias se presentaban asociadas a glomerulonefritis membranosas, cuando dosis de hasta 500 mg/día de Captopril se usaban con frecuencia; mediante un mecanismo inmunoalérgico, el captopril puede ser el responsable de un fracaso renal agudo.⁴⁷ Otras manifestaciones como astenia, anorexia, trastornos digestivos, cefaleas y mareos se pueden observar.

El efecto colateral más grave, aunque de escasa frecuencia es el angioedema, el edema y estridor nos orienta hacia su detección, suele aparecer en las primeras dosis y precisa de un tratamiento rápido y enérgico.

Conclusiones

La aparición de los IECA han provocado un importante avance en el tratamiento de

la HTA. Se ha asociado la protección de órganos diana e incluso regresión de alteraciones ya establecidas, a una buena calidad de vida del hipertenso, junto a un tratamiento eficaz de la hipertensión. La gran experiencia adquirida con el captopril, junto con las nuevas moléculas que nos viene proporcionando la industria farmacéutica, han convertido a estos fármacos en idóneos para el tratamiento desde la primera línea hasta las hipertensiones severas y complicadas con otras patologías. A todo ello habrá que añadir en un próximo futuro la selectividad de acción en territorios concretos, posibilitando el tratamiento más selectivo de cada hipertenso.

Bibliografía

- Ondetti MA, Rubín B, Cushman DW. Design of specific inhibitors of angiotensin - converting enzyme. New class of orally active antihypertensive agents. *Science* 1977; 196: 441-444.
- Dzau VJ. Circulating versus local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis. *Circulation* 1988; 77 (supl. 1), 1: 4-14.
- Zanchetti A. A re-examination of stepped-care a retrospective and a prospective. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1985 (Suppl. 1) S126-S131.
- Kostis JB. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: Energin differences and new compounds. *Am. J. Hypertens.* 1989; 2: 57-64.
- Mendelson FAO, Allen AM, Chai SY, McKinley MJ, Olfield BJ, Paxinos H. The brain angiotensin system: inrihts from mapping its components. *Trens Endocrinol Metab* 1990; 1: 189-198.
- Jackson B, Mendelson FAO, Johnston CI. Angiotensin-converting enzyme inhibition: Prospects for the future. *Am. J. Hypertens.* 1991; 18 (sup. 7) S4-S8.
- Vidt DG, Bravo EL, Fonad FM, Captopril. *N. Engl. J. Med.* 1982; 306: 214-219.
- Heavey, DJ, Reid JL. The effect of SQ 14225 on baroreceptor reflex sensitivity in conscious normotensive rabbits (Proceeding). *Br. J. Pharmacol.* 1978; 64: 389P-390P.
- Dzau VJ. Implications of local angiotensin production in cardiovascular physiology and pharmacology. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 59A-65A.
- Fogard R, Amery A, Lijnen P, Reybron KT. Haemodynamic effects of captopril in hypertensive patients: comparison with salarasin. *Clin. Sci.* 1979; 57: 131-134.
- Modan M, Halkin H, Almog S et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J. Clin. Invest.* 1985; 75: 809-817.
- Ferranini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 350-357.
- Shen DC, Shieh SM, Fush M, Wu D-A, Chen Y-DI, Reaven GM. Resistance to insulin-stimulated glucose uptake in patients with hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 66: 580-583.
- De Franzo RA, Cooke C, Andrés R, Faloona GR, Davis PJ. The effects of insulin in renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man. *J. Clin. Invest.* 1975; 55: 845-855.
- Conessa M, Adragna N, Solomon HS et al. Increased Sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1980; 302: 772-776.
- Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Steven AL, Pallota J, Londsberg L. Effects of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous activity in normal man. *Diabetes* 1981; 30: 219-225.
- García Robles R, Villa E, Martínez FJ. Hiperinsulinismo-alteraciones metabólicas. Efecto de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. *Hipertensión* 1991; 8 (sup. 2): 11-16.
- Reaven GM. Role of insuline resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1.595-1.607.
- Kaplan NM. The deadly quarted. Upper-body obesity, glucose intolerance hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149: 1.514-1.520.
- Lithell HO, Pollare T, Berne C. Insulin sensitivity in newly detected hypertensive patients: influence of captopril and other antihypertensive agents on insulin sensitivity and related biological parameters. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990; 15 (supl. 5): S46-S52.
- Luque Otero M, Fernández Pinilla C. Resistencia a la insulina e hipertensión arterial. Implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas. *Hipertensión* 1990; 7: 262-270.
- Saltvedt E, Anderssen P, Dohl K et al. Su Impoved resum lipid profile in hypertensive during captopril treatment. *Posgrad Med J* 1986, 62 (supl 1): 78-81.
- Costa FV, Borghi C, Mussi C et al. Hypolipidemic effects of long-term antihypertensive treatment with captopril. *Am. J. Med.* 1988; 84 (supl. 3A): 159-161.
- Dzau VJ. Circulating versus local renin - angiotensin system in cardiovascular homeostasis. *Circulation* 1988; 77 (supl. 1): 4-14.
- Campbell-Boswell M, Robertson AL. Effect of angiotensine II and vasopresine on human smooth muscle cells in vitro. *Ex. Mol. Pathol.* 1981; 35: 265-276.
- Gibbons GH. Angiotensin-coverting enzyme inhibition and vascular structure in hypetension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1991; 18 (supl. 7): S19-S24.
- Sano T, Tarazi RC. Differential structural responses of small resistance vessels to antihypertensive therapy. *Circulation* 1987; 75: 618-626.
- Asmar RG, Pannier B, Santoni JP et al. Revisión at cardiac hypertrophy and arterial compliance after converting enzyme inhibition in essential hypertension. *Circulation* 1988; 78: 941-950.
- Unger T, Ganten D, Lang RE, Scholkens BA. Per-

sistent tissue converting enzyme inhibition following chronic treatment with HOE 498 and MK 421 spontaneously hypertensive rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1985; 7: 36-41.

30. Fleckstein A. Specific inhibitors and promoters of calcium action in the excitation-contraction coupling of heart muscle and their role in the production or prevention of myocardial lesions. In Harris P, Opie L eds. Calcium and the Heart. Proceeding of the meeting of the European Section of the International Study Group for research in Cardiac Metabolism. New York Academic Press 1970; 135-188.

31. Poveda JJ, Ochoteco A, Ruiz B, Olalla JJ, Gutiérrez B, Berrazuete JR. Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II y cardioprotección. Hipertensión y Arteriosclerosis 1991; 3, 25-32.

32. Yamada H, Fabris B, Allen AM, Jackson B, Johnston Cl, Meldensohn FAO. Localization of angiotensin converting enzyme in the heart. *Circ. Res.* 1991; 68: 141-149.

33. Dzau VJ. Angiotensin converting enzyme inhibitors and the hypertensive heart. *Current opinion in cardiology* 1989; 4 (supl. 2): S3-S6.

34. Pfeffer MA, Lamas GA, Foughan De, Parisi AF, Braunwald E. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 80-86.

35. Captopril Multicenter Research Group. A placebo controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. *J. Am. Coll Cardiol* 1983; 2: 775-763.

36. Asmar RG, Pannier BM, London GM, Safar ME. Cardiac Hypertrophy and arterial compliance following drug treatment in Hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1991; 18 (supl. 7): S37-S39.

37. Asmar RG, Jouno HJ, Localley PJ, et al. Treatment for one year with perindopril: effect on cardiac mass and arterial compliance in essential hypertension. *J. Hypertens* 1988; 6 (supl. 3): S33-S39.

38. Meyer W, Anderson S, Renkke HG, Brenner B. Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury kidney Int. 1987; 31: 752-759.

39. Björch S, Nyberg G, Mülle H, Granerus G, Herlitz H, Aurell M. Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy. *B.M.J.* 1986; 293: 471-474.

40. Björch S, Mulec H, Johnsen SA, Norden G, Aurell M. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *B.M.J.* 1992; 304: 339-343.

41. Opsohl JA, Abraham PA, Keane WF. Angiotensin converting enzyme inhibitors in chronic renal failure. *Drugs* 1990; 39 (supl. 2): 22-32.

42. Apperloo AJ, de Zeeuw D, Slniter HEC, de Jong PE. Differential effects of enalapril and atenolol on proteinuria and renal haemodynamics in non diabetic renal disease. *B.M.J.* 1991; 303: 821-824.

43. Groog SH, Levine S, Teste MA, Brown B, Bulpitt CJ, Jenkins CD, Klerman GL, Williams GH. The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. *N. Eng. J. Med.* 1986; 314 (26): 1.657-1.664.

44. Williams GH, Groog SH, Levine S et al. Impact of antihypertensive therapy on quality of live effect of hydrochlorothiazide. *J. Hipertens.* 1987; S (supl. 1): S29-35.

45. Coulie P, De Plean JF, Van Ypersele de Strihon. Captopril-Induced acute reversible renal failure. *Nephron* 1983; 35: 108-111.

46. Sturgiss Sn, Lindheiner MD, Davison JM. Treatment of hypertension during pregnancy; drugs to be avoided and drugs to be used. In: Andreucci VE, Fine LG, ed. International yearbook of nephrology 1992. New-York Springer-Verlag 1991; 163-169.

47. Farrow PR, Wilkinson R. Reversible renal failure during treatment with captopril. *B.M.J.* 1979; i: 1.680.