

## Efectos del enalapril sobre la capacidad de ejercicio y la función ventricular derecha en pacientes con *Cor pulmonale* crónico

J. PÉREZ-CALVO, F. CIVEIRA\*, J. FERRANDO\*, P. MARTÍNEZ-RODÉS\*. M. A. TORRALBA, J. BANZO\*\*, E. PRATS\*\*, J. BUENO

*Servicio de Medicina Interna B. Hospital Clínico Universitario. \*Servicio de Medicina Interna. Hospital "Royo Villanova". \*\*Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza*

EFFECTS OF ENALAPRIL ON EXERCISE CAPACITY AND RIGHT VENTRICULAR FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC COR PULMONALE

### RESUMEN

**Fundamentos:** El Cor Pulmonale Crónico (CPC) en pacientes con limitación crónica al flujo aéreo es un predictor de mortalidad. Los IECA reducen la morbimortalidad en pacientes con fallo ventricular izquierdo o congestivo. Su efecto a largo plazo en pacientes con CPC no ha sido investigado. Nos propusimos investigar el efecto del enalapril sobre la capacidad de esfuerzo y función cardiorrespiratoria en pacientes con CPC.

**Métodos:** Estudio prospectivo, doble ciego, randomizado, controlado con placebo. 28 pacientes (24 hombres y 4 mujeres, con edad media de  $68,11 \pm 7,78$ , rango 51-79) con CPC, clínicamente estables, fueron randomizados para recibir enalapril o placebo, vía oral, durante 6 meses, añadido a su terapia habitual.

Antes del inicio y a los 6 meses se realizaron test de función respiratoria, de tolerancia al esfuerzo ("test de 6 minutos caminando") y ventriculografía isotópica

**Resultados:** No existían diferencias en los valores basales de FEV1, FVC, FEV1/FVC y tolerancia al esfuerzo. Al final del estudio los pacientes del grupo enalapril mostraban un incremento de tolerancia al ejercicio del 8,9% (19 m) vs 4,7% (33 m) los del grupo placebo ( $p 0,44$ ; 95% IC, -41,10 a 91,99). La fracción de eyección ventricular derecha mejoró un 6,4% con enalapril pero empeoró un 7,09% con placebo ( $p 0,15$ ; 95% IC, -12,87 a 2,10).

**Conclusiones:** La administración a largo plazo de enalapril en dosis crecientes aunque se tolera bien en el CPC no mejora significativamente la tolerancia al esfuerzo, ni la función ventricular derecha.

**PALABRAS CLAVE:** Cor pulmonale crónico. Hipertensión pulmonar crónica. Inhibidores de la ECA- Enalapril.

### ABSTRACT

**Backgrounds:** Chronic cor pulmonale (CPC) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a predictor of mortality. ACE inhibitors (ACEIs) improve the symptoms and reduce mortality of left ventricular or congestive failure, however their long term use in patients with CPC has not been tested. The aim of this study is to assess the effect on exercise tolerance and cardiorespiratory function of long term administration of enalapril in patients with CPC.

**Methods:** Placebo-controlled, double blind, randomized study. 28 patients (24 men and 4 women, mean age of  $68.11 \pm 7.78$ , range 51-79) with CPC and without exacerbation of their respiratory symptoms at baseline were double blind randomised to receive enalapril or placebo for 6 months, added to their previous therapy.

Respiratory function test, exercise tolerance ("six minutes walking test") and isotopic ventriculography were performed at baseline and at the end of the study.

**Results:** At baseline there were no differences in FEV1, FVC, FEV1/FVC and exercise tolerance. Both placebo and enalapril were well tolerated. At the end of the study, patients taking enalapril increased their exercise tolerance an 8.9% (19 m) vs 4.7% (33 m) in the placebo group ( $p 0.44$ ; 95 percent confidence interval, -41.10 to 91.99). RVEF improved a 6.4% with enalapril but worsened a 7.09% in placebo group ( $p 0.15$ ; 95 percent confidence interval, -12.87 to 2.10).

**Conclusions:** Long term administration of enalapril do not improve neither exercise tolerance, nor right ventricular (RV) function, although given in increasingly doses is well tolerated and might prevent further worsening in RV systolic function.

**KEY WORDS:** Chronic cor pulmonale. Chronic pulmonary hypertension. ACE inhibitors- enalapril.

*Pérez-Calvo J, Civeira F, Ferrando J, Martínez-Rodés P, Torralba MA, Banzo J, Prats E, Bueno J. Efectos del enalapril sobre la capacidad de ejercicio y la función ventricular derecha en pacientes con Cor pulmonale crónico. An Med Interna (Madrid) 2000; 17: 527-532.*

### INTRODUCCIÓN

El cor pulmonale crónico (CPC) se define como una combinación de hipertrofia y dilatación del ventrículo derecho (VD), secundarias a hipertensión pulmonar (HTP), ocasiona-

da por trastornos parenquimatosos o circulatorios pulmonares de larga evolución y etiología variada (1).

El hecho fisiopatológico común y probablemente más importante en todas las formas de CPC es la hipoxia, que induce vasoconstricción e hipertensión pulmonares y final-

Trabajo aceptado: 22 de Marzo de 2000

Correspondencia: Juan I. Pérez-Calvo. Servicio de Medicina Interna B. Hospital Clínico Universitario. Avda. S. Juan Bosco nº 15 - 50009 Zaragoza. e-mail: jiperez@posta.unizar.es

mente hipertrofia e insuficiencia ventricular derechas (1,2). La hipoxia desencadena un proceso de remodelado vascular, que se inicia por el daño endotelial y se continúa por el engrosamiento y fibrosis de la pared de los vasos pulmonares (1). De entre los factores que modulan la hipertrofia vascular, la angiotensina II juega un importante papel por su acción tanto vasoconstrictora, como promotora del crecimiento y división celular (3).

La presencia de CPC en pacientes afectados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un predictor independiente de mortalidad (4) pero su adecuado diagnóstico y tratamiento pueden prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida (5).

Los IECA son en la actualidad la piedra angular de la terapia del fracaso ventricular izquierdo o congestivo, ya que no solo mejoran la sintomatología, sino que reducen la mortalidad (6). Es posible que ambas situaciones, insuficiencia cardíaca izquierda y CPC, compartan mecanismos fisiopatológicos comunes susceptibles de mejorar por acción de los IECA (7).

No existen estudios sobre el efecto a largo plazo de los IECA en el CPC. El presente estudio se desarrolló para valorar el efecto, sobre la tolerancia al esfuerzo y la función cardiorrespiratoria del enalapril administrado a largo plazo en pacientes afectados de CPC.

#### PACIENTES Y MÉTODOS

**Diseño:** Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo. **Objetivos principales:** Analizar el efecto de la administración a largo plazo de enalapril sobre la tolerancia al esfuerzo y la función ventricular derecha en pacientes afectados de CPC.

**Pacientes:** Se incluyeron 28 pacientes afectados de cor pulmonale crónico previamente ingresados en alguno de los servicios de Medicina Interna participantes. El diagnóstico de cor pulmonale crónico se formuló, en todos los casos en base a criterios clínicos de fallo ventricular derecho (VD) (edemas en extremidades inferiores simétricos de características hemodinámicas de más de 6 semanas de duración), en pacientes que cumplieran previamente criterios clínicos de LCFA y/o signos de crecimiento del VD o hipertensión pulmonar, determinados por ECG convencional, ecocardiograma 2D o eco-doppler (PAS pulmonar  $> 0 = 30$  mm Hg; grosor de la pared libre del VD  $> 0 = 6$  mm y/o diámetro telediastólico del VD  $> 0 = 27$  mm). No se tuvo en cuenta la etiología de la enfermedad respiratoria de base. Se excluyeron aquellos pacientes con evidencia de hipertensión ( $> 140/90$  mm Hg) o hipotensión arterial ( $105/60$  mm Hg), enfermedad valvular u obstrucción al tracto de salida del VI, pericarditis constrictiva, hipertrofia del VI, insuficiencia cardíaca izquierda o congestiva (anterior o actual), angina de pecho o IAM previos o actuales, bloqueo AV de 2º o 3º grado, isquemia cerebral transitoria en los 6 meses previos, pacientes que precisaban oxigenoterapia domiciliar, hipersensibilidad o intolerancia a IECA, administración de IECA, u otros vasodilatadores los tres meses previos a la inclusión, embarazo o lactancia, alteración renal, hepática o hematológica clínicamente significativa, o finalmente enfermedades graves con esperanza de vida inferior a 6 meses.

Todos los pacientes incluidos dieron su consentimiento por escrito, tras ser informados. El protocolo fue aprobado por el comité de ensayos clínicos del Hospital Clínico Universitario.

**Inicio de la administración y titulación del fármaco:** Ninguno de los pacientes incluidos presentaron síntomas de exacerbación de su proceso respiratorio en las 8 semanas anteriores y su PaO<sub>2</sub> respirando aire ambiente era similar al mejor de los valores obtenidos durante los 6 meses previos.

Se suministraron comprimidos de enalapril o placebo de 2,5, 5 o 10 mg. Para poder observar y tratar en caso necesario los posibles episodios de hipotensión tras la primera dosis, el fármaco se administró con el paciente ingresado durante los tres primeros días de la fase de titulación. Se inició su administración con dosis de 2.5 mg durante los 3 primeros días. Se continuaba con 5 mg durante 4 días más. Posteriormente se administraban 10 mg una semana más y a partir de ese momento 20 mg. En todos los casos se administró en una sola toma al día, por la mañana, hasta finalizar el estudio. El objetivo era una dosis de 20 mg, siempre que la TAS fuera  $> 105$  mm Hg. Se consideraron aptos a efectos del estudio todos aquellos pacientes que tomaran dosis de fármaco  $> 5$  mg diarios. La dosis máxima alcanzada en la fase de titulación se mantenía a lo largo del estudio. En cada una de las modificaciones de las dosis se entrevistaba y exploraba al paciente para tomar las cifras de PA y detectar posibles efectos secundarios.

Se dejó libremente a criterio médico el resto de la medicación.

**Protocolo de seguimiento:** Al cabo de 1, 3 y 6 meses de alcanzada la dosis máxima de fármaco se realizó examen analítico (hematimetría y bioquímica completas) de sangre y orina, radiografía de tórax y ECG. Previamente a la administración del fármaco y al finalizar las 24 semanas de seguimiento se realizó en cada paciente ecocardiografía transtorácica bidimensional, ventriculografía isotópica, estudio de función respiratoria (FEV1, FVC, FEV1/FVC y gasometría arterial respirando aire ambiente) y valoración de la capacidad de esfuerzo.

**Ventriculografía isotópica:** Se calculó la fracción de eyección del VD (FEVD) mediante estudio "en equilibrio". Tras marcar los hematíes "in vitro" con Tc99m, se administró una dosis i.v. de 20 mCi de estos. Para la adquisición de imágenes se empleó una gammacámara Elscint modelo SP-6. A los 15 o 20 minutos se adquirieron las imágenes gammagráficas, obtenidas en proyección oblicua anterior izquierda, ya que permite visualizar con nitidez el área de hipoactividad septal que separa ambos ventrículos. Las imágenes gammagráficas se obtuvieron sincronizadas con la onda R del ECG. Tras la adquisición se procesaron las imágenes tomando áreas de interés sobre el VD y el fondo, obteniéndose la curva de volumen ventricular. A partir de los valores de esta curva y, tras sustracción de la actividad de fondo, se obtuvo la fracción de eyección de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$FE = \frac{\text{Actividad en telediastole} - \text{actividad en telesístole}}{\text{Actividad en telediastole}} \times 100$$

Se consideró como límite inferior de la normalidad de la FEVD un valor del 40%. El procesamiento de las imágenes y la obtención de curvas de volumen ventricular y FEVD se llevaron a cabo de modo independiente por tres médicos expertos, tomándose como valor final la media aritmética de las tres medidas.

**Valoración de la capacidad de esfuerzo:** Test de "seis minutos caminando". Previo al inicio se medía la saturación de O<sub>2</sub>, mediante pulsioximetría (pulsioxímetro Ohmeda Biox modelo 3700-E). Los pacientes caminaban a temperatura ambiente

constante durante 6 minutos por un pasillo de 30 mts. Al final de los 6 minutos se medía la distancia recorrida, la frecuencia cardíaca y la saturación de O<sub>2</sub>. Este test se repetía en la misma mañana en otras ocasiones, tomándose como resultado final el conseguido en el último de ellos. Todos fueron realizados por los mismos investigadores en el Hospital Royo Villanova.

Estudio estadístico: Los parámetros basales y de seguimiento se analizaron empleando sus medias y desviación típica. Los valores promedio de los parámetros relativos a la capacidad de realizar ejercicio y de función ventricular sistólica derecha, al final del periodo de seguimiento, y los cambios entre los basales y los finales, en el grupo placebo y en el de tratamiento activo se compararon mediante test no paramétricos y la t de Student.

El análisis estadístico se realizó con el programa StatView 4.02 (Abacus Concept Inc).

La randomización de los pacientes se asignó automáticamente 1:1.

## RESULTADOS

**Pacientes:** Se evaluaron un total de 60 pacientes, de los que finalmente se incluyeron 28 (24 varones y 4 mujeres, con edad media de  $68,11 \pm 7,78$ , rango 51-79) (Tabla I). Dos pacientes varones fallecieron sin completar el estudio; uno del grupo enalapril por isquemia aguda de extremidades inferiores y el otro, del grupo placebo, por sepsis secundaria a infección por pseudomonas aeruginosa de una fístula cutáneo-pleural. Los fallecimientos ocurrieron en el primer caso a las 12 semanas del inicio y en el segundo a las 17. De los 60 pacientes evaluados se rechazaron 32 antes de la randomización. 15 pacientes precisaron oxigenoterapia domiciliaria tras el alta; 11 no dieron su consentimiento; en 3 se descubrió una hipertrofia del VI al realizar el ecocardiograma basal y 3 pacientes no volvieron a la cita programada y no fue posible volver a contactar con ellos. Los datos analizados corresponden a los 26 pacientes que finalizaron el protocolo completo de estudio en los que por lo tanto fue posible analizar los cambios producidos al final de los 6 meses de tratamiento.

**Etiología del CPC:** Limitación crónica al flujo aéreo (LCFA) en fumadores 23 pacientes (12 del grupo enalapril; 11 del placebo). Asma crónico en 3 (2 del grupo enalapril; 1 del placebo); 1 paciente (del grupo placebo) sufría de bronquiectasias y otro de LCFA y fibrosis pleural.

**Clase funcional:** De los pacientes que finalizaron el estudio, 20 estaban en clase funcional II y 6 en clase III (NYHA), en situación basal. La distribución de pacientes fue uniforme en ambos grupos.

TABLA I

### DATOS DEMOGRÁFICOS

	Placebo	Enalapril
n	13	13
Edad	$70 \pm 6,5$	$66,23 \pm 8,7$
Varones	11	11
Mujeres	2	2
Dosis (mg)	20	$16,15 \pm 5,06^*$

(\*)  $p < 0,05$

Todos los valores expresan la media  $\pm$  desviación típica

La dosis de fármaco administrado fue de 16,15 mg en el grupo de enalapril y de 20 mg en el placebo (Tabla I).

Efectos adversos: Ningún paciente tuvo que abandonar el tratamiento con el fármaco (enalapril o placebo) a consecuencia de efectos adversos graves. El efecto más frecuentemente observado fue la disminución de las cifras de TA en el grupo tratado, aunque fue bien tolerado y ningún paciente precisó reajuste en las dosis. No se observaron casos de tos, ni reacciones cutáneas o edema angioneurótico en el grupo de tratamiento activo.

Exploración funcional respiratoria. No hubo cambios significativos en la saturación de O<sub>2</sub> entre ambos grupos, ni entre los valores previos o posteriores al estudio (Tabla II).

TABLA II

### PARÁMETROS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA Y CAPACIDAD DE ESFUERZO

	Placebo (basal) n=14	Placebo (final) n=14	Enalapril (basal) n=14	Enalapril (final) n=14
Pa O <sub>2</sub>	66,86 (9,93)	64,23 (10,41)	68,73 (13,12)	65,88 (8,02)
Pa CO <sub>2</sub>	46,20 (5,93)	48,96 (6,73)	44,08 (5,79)	45,04 (5,37)
FEV1/FVC	59,08 (16,86)	55,51 (19,15)	54,52 (11,74)	51,50 (13,09)
Sat O <sub>2</sub> * (test 6 min caminando)	90,69 (5,48)	92,90 (3,78)	91,92 (3,63)	92,66 (3,62)
Distancia m (test 6 min caminando)	409 (123,44)	428,40 (89,16)	369,83 (62,77)	402,96 (67,69)

No hay diferencias significativas

Todos los valores expresan la media ( $\pm$  desviación típica)

(\*) La SatO<sub>2</sub> se determinó al final del "Test de 6 minutos caminando"

Ecocardiograma: al iniciar el estudio los pacientes del grupo placebo tenían un diámetro telediastólico VD de 366 mm y los del grupo enalapril de 376 mm. Al finalizar el periodo de tratamiento las medidas fueron de 362 y 366 mm respectivamente. El espesor de la pared libre del VD fue en el grupo placebo al inicio de 8,14 mm, en el grupo enalapril de 7,86 y al finalizar el tratamiento fue de 7,82 y 7,37 mm respectivamente. La PSAP en el grupo placebo, al inicio fue de 45,2 mm Hg y de 41 mm Hg en el grupo enalapril. Al finalizar el tratamiento fueron respectivamente de 46,1 y 41,7 mm Hg respectivamente. Ninguna de las diferencias fue significativa (Tabla III).

Ventriculografía isotópica: La FEVD al inicio en el grupo placebo fue de 41,8% y de 41,7% en el grupo enalapril. Al final del periodo de tratamiento fue de 39% y 44,43% respectivamente (Figura 1). La FEVI del grupo placebo, al inicio fue de 57,38%, mientras que la del grupo enalapril fue de 58,45%. Al finalizar el estudio fueron respectivamente del 57,2 y 61,60% (Tabla III). Al final del estudio la FEVD disminuyó en el grupo

TABLA III

## PARÁMETROS DE FUNCIÓN CARDÍACA

	Placebo (basal) n=14	Placebo (final) n=14	Enalapril (basal) n=14	Enalapril (final) n=14
Diametro TDVD cm	3,63 (,67)	3,62 (,71)	3,76 (,65)	3,66 (,47)
Espesor pared VD mm	8,13 (1,50)	7,82 (1,60)	7,86 (2,00)	7,36 (1,47)
PASP mm Hg	45,22 (6,39)	46,11 (9,10)	41,00 (5,29)	41,75 (7,27)
FE VD %	41,81 (8,22)	39,04 (10,48)	41,76 (7,93)	44,43 (7,80)
FE VI %	57,38 (10,58)	57,20 (9,54)	58,44 (6,12)	61,60 (7,019)

No existen diferencias significativas. Todos los valores expresan la media ( $\pm$  desviación típica)

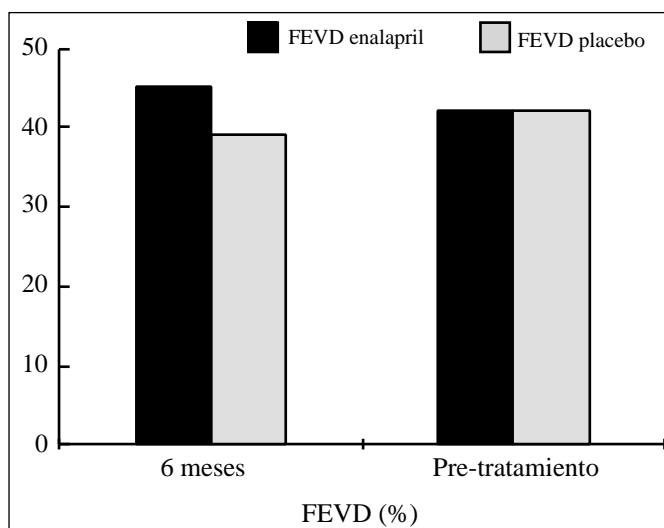


Fig. 1. Variación de la FEVD tras 6 meses de tratamiento (no existen diferencias significativas).

placebo un 7,09%, mientras que en el grupo enalapril se produjo un incremento del 6,4%. La diferencia fue del 13,5% a favor del grupo enalapril (Figura 2). Ninguna de las diferencias alcanzó significación estadística ( $p$  0,15; 95%IC, -12,87 a 2,10).

Test de "seis minutos caminando". Al comienzo del estudio los pacientes del grupo placebo recorrieron un promedio de 409 m, frente a 369,8 m los del grupo enalapril. Al finalizar las distancias recorridas fueron de 428,4 m. frente a 402,9 m. respectivamente (Tabla II). Esto supone que los pacientes del grupo placebo experimentaron una mejoría del 4,7% (19,5 m), mientras que en los del grupo enalapril fue de un 8,9% (33,1 m). Las diferencias, sin embargo tampoco alcanzaron significación estadística ( $p$  0,44; 95 %IC, -41,10 a 91,99).

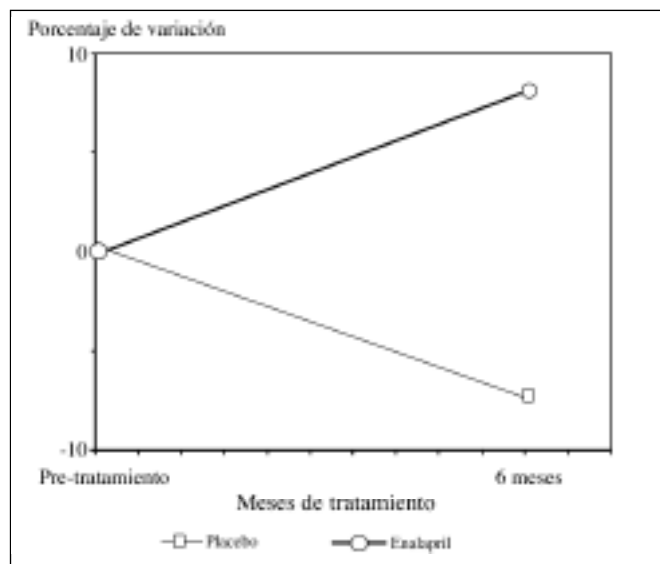


Fig. 2. Variación de la FEVD, expresada en porcentaje, al final del tratamiento. Las diferencias no son significativas.

La fracción de eyección ventricular derecha mejoró un 6,4% con enalapril pero empeoró un 7,09% con placebo

## DISCUSIÓN

El tratamiento del CPC incluye la oxigenoterapia crónica, los broncodilatadores, ambos con el fin de reducir la HTP hipóxica, los diuréticos y ocasionalmente los digitálicos (1,2,8). El empleo de vasodilatadores en el cor pulmonale resulta controvertido, porque en los escasos estudios publicados han demostrado poco (9), o ningún beneficio (10-12) no exento además de potenciales efectos secundarios.

La hipoxia crónica provoca un incremento de la actividad de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) sérica (13). La administración de captopril solo (14), o asociado a oxigenoterapia (15), es capaz de reducir la presión arterial pulmonar en enfermos con EPOC y de reducir la hipertrofia vascular y del ventrículo derecho en ratas hipóxicas (7).

A pesar de existir, por tanto, bases racionales que pueden justificar el empleo de los IECA en el CPC, no se han realizado hasta la fecha, estudios que evalúen su utilidad a largo plazo, en estos pacientes. Son varias las razones que justifican esta ausencia. En primer lugar, por el mecanismo de acción de los IECA (en general de todos los vasodilatadores) se ha considerado que podrían provocar síncope ya que el gasto cardíaco derecho, limitado por un lecho pulmonar no distensible, no podría compensar adecuadamente caídas bruscas de las resistencias vasculares sistémicas (8). Por otro lado, los vasodilatadores pueden interferir la vasoconstricción hipóxica con el consiguiente empeoramiento de la hipoxia arterial (16). En el presente estudio no se ha producido ningún caso de síncope y/o deterioro de la función respiratoria o gasometría en los pacientes estudiados. Por tanto puede afirmarse que el enalapril puede administrarse con seguridad a pacientes afectos de cor pulmonale crónico, que tengan cifras de normotensión previa y siempre que se inicien a dosis bajas, con incrementos posteriores graduales.

No obstante, en este estudio no hemos encontrado diferencias significativas en los parámetros de función respiratoria, renal, espesor de la pared del VI o VD, y valores de PAP entre los dos grupos, ni dentro de cada grupo entre el principio y final de un periodo de 6 meses de tratamiento que justifiquen el uso generalizado de enalapril en el CPC. Puede afirmarse, por tanto, que aunque no existe riesgo de deterioro significativo de la función respiratoria, cardíaca, o renal en este grupo de pacientes por acción del enalapril, tampoco parece aportar una ventaja significativa.

El incremento de la FEVD entre el grupo tratado y el placebo (13%), desafortunadamente no resultó estadísticamente significativo. Sin embargo, creemos muy interesante resaltar, no tanto la magnitud de este cambio, sino su sentido. Mientras que la FEVD del grupo enalapril se incrementó (+6,4%), la del grupo placebo disminuyó (-7,09%). Estos cambios podrían representar una acción del enalapril sobre el miocardio ventricular derecho que se haría más patente con un seguimiento más prolongado o en un grupo de pacientes mayor.

El incremento en la capacidad de ejercicio de los pacientes tratados, que duplicó al de los sujetos del grupo placebo, aunque no significativo, marca una tendencia congruente hacia la mejoría en el grupo de pacientes tratados con enalapril, expresada por un incremento tanto en la capacidad de esfuerzo y sustentada en una mejoría del rendimiento del VD.

Tres son las posibles causas de la falta de significación estadística de estos resultados. En primer lugar, el tamaño de la muestra que obviamente limita su poder estadístico. De hecho se observan tendencias congruentes tanto de la función sistólica del VD, como de la capacidad de esfuerzo, pero con una importante dispersión de los resultados que anula su posible significación. En segundo lugar, puede que 6 meses de seguimiento sea un periodo demasiado breve para poder observar diferencias notables en un proceso tan crónico como el CPC. En tercer lugar, los pacientes incluidos no fueron subsidiarios de oxigenoterapia domiciliaria, por lo que podría ocurrir que el efecto beneficioso del enalapril quedase por ello limitado. De hecho la reducción de la PAP mediada por captopril, parece ligada en algunos estudios invasivos, a corto plazo, al empleo concomitante de oxigenoterapia (12).

Son varios los hipotéticos mecanismos de acción del enalapril en el CPC. En experimentos a corto plazo, la administración de captopril provoca una caída en la PAP o las resistencias pulmonares en pacientes con EPOC (15, 17,18), así como en las HTP de origen hemodinámico (estenosis mitral), (19), autoinmune (20), o idiopática (21). Algunos autores proponen que la reducción en la PAP observada puede proteger la circulación pulmonar de la vasoconstricción hipóxica (14). También son capaces de incrementar la natriuresis y reducir la precarga VD (22,23). El efecto de los IECA sobre la masa ventricular derecha es menos conocido, aunque existe alguna evidencia experimental de que ésta se reduce en los animales tratados (7, 24). Este efecto, independiente de cambios hemodinámicos, sería específico de los IECA. La masa del VI de sujetos hipertensos puede reducirse tanto con calcio-antagonistas, como con IECA, mientras la del VD sólo se reduce empleando estos últimos, al tiempo que incluso aumenta en los tratados con calcioantagonistas. (25). Se ha propuesto que este efecto podría estar mediado por acción de las kininas sobre el VD (26).

En conclusión, parece que el empleo de enalapril oral en periodos prolongados, junto con el tratamiento convencional del CPC no aporta ningún beneficio adicional. Sin embargo, si pudiera confirmarse el efecto sobre la preservación de la FEVD tal como sugieren nuestros resultados, junto con la buena tolerancia obtenida, quizás pudiera conseguirse un enlentecimiento en la progresión de la enfermedad a largo plazo. Se requieren pues estudios ulteriores que ayuden a dilucidar este aspecto.

#### AGRADECIMIENTOS

El Laboratorio Merck Sharp Dhome (MSD) financió parcialmente el desarrollo del estudio y proveyó los fármacos y/o placebo.

Los estudios ecocardiográficos fueron realizados por el Dr. E. Cay del Servicio de Cardiología del Hospital Miguel Servet, los de función respiratoria, por el Dr. JA Pasamar (†) del Hospital Royo Villanova, ambos de Zaragoza.

## Bibliografía

1. Wiedemann HP, Matthay R. Cor pulmonale. In Braunwald E. Ed. Heart disease. A Textbook of cardiovascular medicine. 5th ed. WB Saunders, Philadelphia 1997. pp 1604-1625.
2. Prichard JS. Cor pulmonale. In Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrel DA, eds. Oxford Textbook of Medicine. Oxford, Oxford University Press, 1996; 2.515-2.522.
3. Gibbons GH, Dzau DJ. Mechanisms of disease: The emerging concept of vascular remodeling. N Engl J Med 1994; 330: 1431-1438.
4. Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1979; 119: 895-902.
5. Medical Research Council Working Party: Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Lancet 1981; 1: 681-686.
6. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 293-302.
7. Zakheim RM, Mattioli L, Molteni A, Nullis KB, Martley J. Prevention of pulmonary vascular hypoxia by inhibition of angiotensin I converting enzyme in the rat. Lab Invest 1975; 33: 57-61.
8. Klinger JR, Hill SH. Right ventricular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. Evaluation and management. Chest 1991; 99: 715-723.
9. Burke CM, Harte M, Duncan J, Connolly HM, Horgan JH, Theodore J, et al. Captopril and domiciliary oxygen in chronic airflow obstruction. Br Med J 1985; 290: 1251.
10. Zielinski J, Hawrylkiewicz I, Gorecka D, Gulskowski J, Koscińska M. Captopril effects on pulmonary and systemic hemodynamics in chronic cor pulmonale. Chest 1986; 90: 562-565.
11. Neilly JB, Carter R, Morton JJ, Stevenson RD. Acute hemodynamic, hormonal and gas exchange effects of enalaprilat (MK 422) in stable cor pulmonale (abstract). Am Rev Respir Dis 1987; 135: A515.
12. Kastanos N, Estopa R, Agustí-Vidal A. Captopril in pulmonary hypertension. Br Heart J 1983; 49: 513-514.
13. Molteni A, Zakheim RM, Mullis KB, Mattioli L. The effect of chronic alveolar hypoxia on lung and serum angiotensin I converting enzyme activity. Proc Soc Exp Biol Med 1974; 147: 263-265.

14. Bertoli L, Locicero S, Busnardo Y, Rizzato G, Montanary G: Effects of captopril on hemodynamics and blood gases in chronic obstructive lung disease with pulmonary hypertension. *Respiration* 1986; 49: 251-256.
15. Boschetti E, Tantucci C, Cocchieri M, Nornari G, Grassi V, Sorbini CA. Acute effects of captopril in hypoxic pulmonary hypertension. Comparison with transient oxygen administration. *Respiration* 1985; 48: 296-302.
16. Borkenstein J. Decrease in arterial PO<sub>2</sub> with captopril administration in secondary pulmonary hypertension and right heart failure. *Wien Med Wochenschr* 1987; 137: 332-334.
17. Whitman HH, Goldstein JE, Laragh JH. Hemodynamics effects of captopril in pulmonary hypertension of collagen vascular disease. *Am Heart J* 1982; 104: 834-838.
18. Pison CM, Wolf JE, Levy PA, Dubois F, Brambilla CG, Paramelle B. Effects of captopril combined with oxygen therapy at rest and on exercise in patients with chronic bronchitis and pulmonary hypertension. *Respiration* 1991; 58: 9-14
19. Zmudka K, Dubiel JP, Brzostek, Horzela T. Influence of a single dose of captopril on pulmonary hemodynamics and right ventricular function in mitral stenosis with pulmonary hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 455-459.
20. Sfrikakis PP, Kyriakidis MK, Vergos CG, Vyssoulis GP, Psarros TK, Kyriakidis CA, et al. Cardiopulmonary hemodynamics in systemic sclerosis and response a nifedipine and captopril. *Am J Med* 1991; 90: 541-546.
21. Leier CV, Bambach D, Nelson S, Hermiller JB, Huss P, Magorien RD, et al. Captopril in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1983; 67: 155-161.
22. Oliver RM, Peacock AJ, Fleming JS, Waller DG. Renal and pulmonary effects of angiotensin converting enzyme inhibition in chronic hypoxic lung disease. *Thorax* 1989; 44: 513-515.
23. Eiskjaer H, Bagger JP, Danielsen H, Jensen JD, Jespersen B, Thomsen K, Pedersen EB. Mechanisms of sodium retention in heart failure: relation a the renin-angiotensin-aldosterone system. *Am J Physiol* 1991; 260: F883-889.
24. Natsume T, Kardon MB, Pegram BL, Frohlich ED. Ventricular performance in spontaneously hypertensive rats (SHR) with reduced cardiac mass. *Cardiovasc Drugs Ther* 1989; 3: 433-439.
25. Aristizábal D, Messerli FH, Frohlich ED. Disparate structural effects on left and right ventricles by angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1994; 73: 483-487.
26. Nolly HL, Damiani MT, Milatello RM, Gonzalez ES, Lama MC. Cardioprotective actions of kinins and converting enzyme inhibitors on right ventricular hypertrophy induced by chronic volume overload. *J Hypertens* 1996; 14 (Suppl 1): S104.