

## MEDICINA AL DIA

### **INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA EN EL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO. REVISION ACTUALIZADA**

**Dr. Mariano Defilló Ricart  
FACP, FAAC, FCCP, FAAP, FICA**

**Profesor Distinguido, Escuela de Medicina, Decano Facultad de Ciencias de la Salud,  
Universidad Nacional Pedro Henriquez Ureña  
Jefe del Departamento de Cardiología, Hospital Dr. Robert Reid Cabral  
Santo Domingo, Republica Dominicana**

**Dr. Miguel Martinez Durán  
FFASNC**

**Médico Ayudante, Servicio de Cardiología, Hospital Dr. Salvador B. Gautier  
Instituto Dominicano de Seguros Sociales  
Santo Domingo, Republica Dominicana**

En los últimos 15 años, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina han demostrado ser consistentemente beneficiosos, y cada vez más, en paciente con insuficiencia cardíaca congestiva crónica.<sup>1-3</sup>

Inicialmente fueron evaluados en pacientes con insuficiencia cardíaca con síntomas severos, clase funcional II o III del NYHA<sup>4-5</sup> y luego en pacientes asintomáticos con disfunción sistólica ventricular izquierda.<sup>6-7</sup>

En Estados Unidos de Norteamérica, y en diversos países del continente europeo, la insuficiencia cardíaca está más a menudo relacionada con la enfermedad coronaria y con su temible implicación: el infarto agudo del miocardio, con la resultante disfunción sistólica, siendo por este objetivo terapéutico claro, para demostrar si

se puede alterar significativamente la historia natural de la insuficiencia cardíaca.<sup>8</sup>

Así se establecieron los estudios para su uso en el infarto agudo del miocardio.

Hubo 3 tipos de diseños:

Intervención precoz, en las primeras 24 horas,  
Intervención intermedia, entre 24 y 48 horas  
e Intervención tardía, después de las 48 horas.

Analizaremos ahora las experiencias clínicas de estos 3 tipos de diseños.

#### **A) Intervención precoz.-**

1) CONSENSUS II: COOPERATIVE NORTH SCANDINAVIAN ENalapril SURVIVAL STUDY.<sup>9</sup>

En 103 Centros escandinavicos, todos los casos de infarto agudo de miocardio con tensión

arterial superior a 100/60 mm Hg, fueron seleccionados al azar, para terapia con enalapril o placebo en adición a la terapia convencional. La terapia de enalapril 1 (enalaprilat 1 mg en 2 horas) se instituyó con una infusión endovenosa dentro de las primeras 24 horas (promedio 15) después del inicio del dolor de pecho, seguido por la administración de enalapril oral, a dosis no mayor de 20 mg por día.

El enalapril se administró usualmente después de la trombolisis.

El estudio tuvo que ser suspendido precozmente luego de reclutar 6,090 de los 9,000 pacientes asumidos debido a que el comité ético de revisión consideró que la continuación del estudio fallaría en superar los efectos del medicamento de los del placebo; 3,044 pacientes recibieron enalapril y 3,046 placebo.

He aquí los resultados:

Muerte por ICC progresiva, 3.4 vs 4.3%

Empeoramiento de ICC, 27 vs 30%

Mortalidad al mes, 7.2 vs 6.3% y

Mortalidad a 6 meses, 11.0 vs 10.2%

(Enalapril vs Placebo).

Fue preocupante que los muertos fueron más frecuentes con enalapril, en mujeres viejas pero la diferencia no fue significativa.

Hubo una hipotensión menor de 90/50 mm Hg en 12% vs un 3% del grupo placebo.

Como conclusión final se recalca que no hubo mejoría de la sobrevivencia a los 6 meses.

## 2) SMILE: SURVIVAL OF MYOCARDIAL INFARCTION LONG-TERM EVALUATION<sup>10</sup>

Comprendió 1556 pacientes con infarto agudo de miocardio, de la cara anterior, con una presión sistólica mayor de 100 mm Hg. Se usó zofenopril, el que se administró con cuidado, cuantificando la dosis, para evitar la hipotensión. Tanto el zofenopril como el placebo, se instauraron dentro de las primeras 24 horas del inicio del infarto agudo del miocardio. Hubo mayor caída de la TA en el grupo de zofenopril, 3.8 vs 2.7%.

Durante las 6 semanas de tratamiento, doble ciego, 34 pacientes, 4.3% desarrollaron insuficiencia cardíaca severa en el grupo placebo y solo 17, 2.2% en el grupo de zofenopril, con una reducción de riesgo.

Igualmente que los estudios SAVE después de 42 meses y AIRE después de 15 meses, la mortalidad general tendió a disminuir en el grupo de zofenopril versus placebo, 50 versus 60 muertes, respectivamente, con una reducción de

riesgo de 22%.<sup>1</sup> Hubo además una reducción de riesgo en insuficiencia cardíaca severa de un 49%.

## 3) GISSI: GRUPO ITALIANO PER LO STUDIO DELLA SOPRAVIVENZA NELL' INFARTO MIOCARDICO.<sup>11</sup>

El estudio abarcó 19,394 pacientes con infarto agudo de miocardio. El medicamento usado fue lisinopril, el cual se administró en las primeras 24 horas. Todos los pacientes calificaban en el grupo I y II de la clasificación Killip. Se consideraron todos los infartos irrespectivamente de elegibilidad para trombolisis.

Los pacientes tratados tuvieron una menor mortalidad que los placebos, 6.3 vs 7.1%,  $p=0.03$ . Hubo además una reducción de riesgo en todas las causas de mortalidad de un 11%.

## 4) ISIS-4: COLLABORATIVE GROUP. FOURTH INTERNATIONAL STUDY OF INFARCT SURVIVAL.<sup>12</sup>

Este estudio abarcó 54,824 pacientes.

Reportes preliminares también indican una menor mortalidad a 35 días en pacientes tratados con captopril vs placebo, con infarto agudo de miocardio, 7.1 vs 7.6;  $p \leq 0.02$ . Hubo una reducción de riesgo de 11%.

### B) Intervención Intermedia.-

#### 1) Estudio chino. Chinese Study. 1

Englobó 11,345 pacientes. Captopril fue administrado en las primeras 36 horas.

La mortalidad fue de 9.4% para captopril y 9.7% para el placebo.

### C) Intervención Tardia.-

#### 1) SAVE: SURVIVAL AND VENTRICULAR ENLARGMENT.<sup>13</sup>

Fueron seleccionados 2,231 pacientes con infarto agudo de miocardio, en base a una reducida fracción de eyección,  $\leq 40\%$  estimada por uso de radionucleidos, sin síntomas evidentes de insuficiencia cardíaca y claramente mostraron los beneficios de la administración a largo plazo de captopril en relación a la mortalidad global, prevención de insuficiencia cardíaca congestiva sintomática y recurrencia del infarto sobre el grupo placebo.

La administración de captopril o placebo se inició como promedio a los 11 días después de el evento agudo, una vez que la necesidad eventual para angioplastia o bypass coronario había sido analizada o realizada si se requería. El seguimiento fue de 42 meses.

La mortalidad para todas las causas fue

significativamente reducida en el grupo de captopril, 228 muertes, (20%) cuando se comparó con las 275 muertes (25%) en el grupo placebo.

Además, la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, fatales y no fatales, fue consistentemente reducida en el grupo captopril; 21%  $p=0.0154$  para muerte cardiovascular; 37%,  $p \leq 0.001$  para el desarrollo de insuficiencia cardíaca severa; 22%  $p=0.019$  para insuficiencia cardíaca requiriendo hospitalización y 25%,  $p=0.015$  para infarto de miocardio recurrente.

La reducción de riesgo en todas las causas de mortalidad fue de 19%.

#### 2) AIRE. THE ACUTE INFARCTION RAMIPRIL EFFICACY.<sup>14</sup>

Un grupo de 2,006 pacientes con infarto agudo de miocardio, confirmado por EKG o enzimas, fueron seleccionados al azar para recibir tratamiento con ramipril o placebo, a partir del 3ro al 10mo día, promedio 6 días. El promedio de seguimiento fue de 15 meses.

Para ser incluido en el estudio se necesitaba que hubiese evidencias clínicas de insuficiencia cardíaca, en algunos momentos luego de la admisión. Esta se basó en hallazgos clínicos: taquicardia y 3er ruido o galope, crepitantes pulmonares basales y/o hallazgos radiográficos.

El objetivo primordial del estudio fue la mortalidad en general.

La reducción de riesgo en la mortalidad general fue de 27%. Esto fue altamente significativo, existiendo ya una reducción de 29% a los 30 días. La reducción de riesgo para la insuficiencia cardíaca severa fue de 19%.

### ANALISIS DE RESULTADOS

En contraste con los resultados positivos del SAVE, AIRE, SMILE, GISSI 3 e ISIS 4, el CONSENSUS II arrojó resultados negativos.<sup>2</sup> Este estudio no mostró ningún beneficio con la terapia de enalapril, comenzando en las primeras 24 horas del infarto agudo del miocardio, comparado con placebo.<sup>2</sup> El Comité de Ética lo suspendió prematuramente a los 6 meses, al considerar que el continuarlo no permitiría demostrar ninguna superioridad entre los efectos del medicamento y el placebo, además de su preocupación de hipotensión temprana en pacientes viejos, como posible efecto adverso.<sup>2</sup>

Es muy probable que la diferencia, hallazgos contrastantes, entre los estudios que arrojaron resultados positivos y el CONSENSUS II obedezca

a múltiples factores.<sup>2</sup> La población de pacientes fue muy probablemente el factor influyente de mayor envergadura para explicar las diferencias en los resultados entre SMILE y el CONSENSUS II, ya que los SMILE eran más proclives a desarrollar disfunción ventricular izquierda por la localización anterior del infarto, aunque el tiempo de administración del medicamento, fue similar en ambos, en las primeras 24 horas.

Aunque el CONSENSUS II, GISSI-3 Y EL ISIS-4 son idénticos en cuanto al tiempo de administración del medicamento, (uso precoz), difieren en el número de pacientes enrolados, el cual es por lo menos 3 veces más en los dos últimos.<sup>2</sup> Las mayores diferencias entre el SAVE, AIRE y CONSENSUS II fueron obviamente la duración del seguimiento, un máximo de 42 meses vs un mínimo de 6 meses y el inicio de la terapia en el SAVE y AIRE durante la fase de convalecencia del infarto agudo del miocardio.<sup>2</sup> La administración precoz del medicamento en el CONSENSUS II, provocando hipotensión aguda y el resultante riesgo de exacerbar la isquemia miocárdica durante la evolución del infarto, pudo haber ocurrido en el CONSENSUS II, pero no fue de importancia en SAVE ni el AIRE.

#### Predicción de resultados después de un infarto agudo de miocardio.-

Un reporte reciente indica que aún con el uso extenso de la trombolisis, evidencias clínicas de insuficiencia cardíaca son frecuentes después del infarto agudo de miocardio, estimándose que ocurren en cerca de 30% de los pacientes.<sup>15</sup> Estos pacientes tienen un pronóstico malo, cerca del 50% mueren al año.<sup>15</sup> Reportes del Grupo Multicéntrico Post-Infarto, enfatizan en el significado pronóstico de un simple criterio clínico:

Crepitantes pulmonares basales a la auscultación, al que califican como útil indicador tanto como la fracción de eyección.<sup>16</sup> Mas aún, para cualquier cifra dada de la fracción de eyección, la presencia de evidencias clínicas de insuficiencia cardíaca, aumenta la mortalidad post-infarto en más del doble.<sup>16</sup> Es importante destacar que ceca del 50% de los pacientes que manifiestan evidencias clínicas de fallo cardíaco después del infarto miocárdico, tendrán fracción de eyección mayor de 40%. Esto lo mostró el estudio AIRE.<sup>14</sup>

Sin embargo, pacientes sin manifestar evidencias de fallo, un 20% a 25% tendrá una fracción de eyección menor del 40% y por tanto caerá en un grupo de peor pronóstico que los

TABLA No. 1

## CARACTERISTICAS CLÍNICAS Y RESULTADOS PRINCIPALES EN SAVE, AIRE, SMILE, CONSENSUS II Y GISSI 3

ESTUDIO	No. PT	CARACTERISTI- TICAS	INHIB ECA	SEGUIMIENTO	REDUCCION RIESGO MORT GEN	REDUCCION RIESGO ICC SEVERA	REDUCCION RIESGO REC I M
1.- SAVE <sup>13</sup>	2231	11 d Post-M I FE < 40% No isq ni ICC	Captopril	42 meses	19%	22%	25%
2.- AIRE <sup>14</sup>	2006	5 d Post MI ICC clínica o radiográfica	Ramipril	15 meses	27%	19%	NE
3.- SMILE <sup>10</sup>	1556	Primeras 24 h TAS > 100 mm Hg	Zofenopril	6 semanas	NE	49% ant	NE
4.- GISSI 3 <sup>11</sup>	19394	Primeras 24 h todos	Lisinnopril	6 semanas	11%	NA	NA
5.- CONSEN- SUS II <sup>9</sup>	6090 todos	Primeras 24 h	Enalaprilat	6 meses	NE	29%	NE

asintomáticos con fracción de eyección normal.<sup>1</sup>

#### Efectos hemodinámicos agudos de los inhibidores de ECA en el infarto agudo de miocardio.-

Pocos investigadores han estudiado los efectos hemodinámicos resultantes de la administración precoz de inhibidores de ECA en pacientes con un infarto agudo del miocardio en evolución.<sup>17-20</sup> Todos han usado captopril oral, excepto uno que lo empleó por vía EV en las primeras horas del infarto, desde 6 hasta 48.<sup>17-20</sup> Ninguno experimentó hipotensión severa.<sup>17-20</sup> Los resultados podrían resumirse en:

Gasto cardíaco inalterado, discreta reducción de niveles tensionales y reducción de la presión capilar pulmonar.<sup>17-20</sup>

¿Deben todos los pacientes recibir el tratamiento con inhibidores de ECA después de un infarto agudo de miocardio?.

SAVE y AIRE muestran los beneficios de estos medicamentos en poblaciones seleccionadas. Extrapolar estos resultados y tratar un grupo más amplio debe ser críticamente analizado en vista de los hallazgos del CONSENSUS II.

El GISSI 3 y el ISIS 4, ambos demuestran que si usados dentro de las primeras 24 horas, captopril o lisinopril, la mortalidad es reducida a corto plazo, 4 a 6 semanas, pero las cifras arrojan diferencias ligeras.

Ningún efecto beneficioso se encontró en el estudio chino, de unos 10,000 pacientes, usando captopril en las primeras 36 horas.<sup>1</sup>

Aunque aún no se han publicado sus resultados, el TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation) parecen confirmar y extender los hallazgos del AIRE y SAVE.

Todo parece indicar que aquellos que ganarían más con este tratamiento son los que presentan disfunción ventricular izquierda, por clínica o diagnosticada por ecocardiograma.<sup>1</sup>

Dentro de estos debe hacerse una cuidadosa selección para evitar o proteger efectos dañinos.<sup>†</sup>

#### Indicación para terapia precoz.-

No hay dudas de que la presencia de signos y síntomas de disfunción sistólica ventricular izquierda es un determinante importante para el uso temprano de inhibidores de ECA.

El tratamiento farmacológico de elección para los que desarrollan una insuficiencia cardíaca, clínicamente diagnosticada, en las primeras 24 horas es la inhibición de la enzima convertidora.<sup>2</sup>

Aquellos que están moderadamente sintomáticos por disfunción ventricular izquierda aguda, deben recibir ya sea un inhibidor de ECA de acción corta por vía oral, o uno, preferiblemente enalaprilat, por la EV a dosis de 1 a 2 mg, administrado cautelosamente. Si a dosis pequeñas es bien

tolerado, esta debe aumentarse progresivamente a intervalos de 8 horas hasta lograr una completa inhibición de la enzima convertidora.<sup>22</sup> Cuando la tensión arterial sistólica es limitrofe, fluctuando entre 90 y 100 mm Hg, o si ocurre hipotensión sintomática, estos medicamentos deben ser suspendidos y luego reasumidos a dosis menores cuando sea posible.<sup>2</sup>

El uso de potentes diuréticos de asa, debe reservarse para casos con disfunción ventricular izquierda sistólica que estén marcadamente sintomáticos, tales como aquellos con edema pulmonar o los que no mejoran con el uso de inhibidores de ECA. La desventaja de estos diuréticos de asa es depleción intravascular sustancial y mayor activación del sistema RAA, por tanto aumentando la post-carga, así como paradójicamente promoviendo retención de sodio una vez que su rápida acción se haya disipado: además, debe mencionarse que aumentan la posibilidad de que ocurra la hipotensión sintomática cuando los inhibidores de ECA se usan pronto después de ellos.<sup>2,21-22</sup>

Las indicaciones para el uso precoz de inhibidores de ECA en aquellos pacientes con infarto agudo de miocardio con función ventricular izquierda normal o casi normal, sin evidencia clínica de fallo cardíaco, aún no están definidas, pero las evidencias parecen indicar que no producen ningún beneficio sustancial.<sup>2</sup> Los pacientes con un infarto anterior extenso, en quienes la trombolisis o revascularización o ambas no fue exitosa o no se pudo realizar, deben ser tratados con inhibidores de ECA, por lo menos durante 3 meses.<sup>23-25</sup> Una evaluación ecocardiográfica a los 3 meses se sugiere y la terapia inhibitoria debe ser reevaluada de nuevo.<sup>26-27</sup>

Esto así por el hecho de que múltiples factores son responsables de la progresiva dilatación del ventrículo izquierdo luego del infarto agudo, siendo los más importantes la extensión y localización del infarto, así como la patencia de la arteria relacionada con el infarto.<sup>2</sup> Son estos factores los más importantes en pacientes con fracción de eyección y dimensión diastólica final de ventrículo izquierdo normal o casi normal.<sup>28</sup>

El proceso de remodelamiento del ventrículo izquierdo varía mucho en relación a su extensión y al tiempo que toma.<sup>26-27</sup>

Concluiremos diciendo que, aunque el tratamiento precoz parece ser deseable, retardo en su implementación, mas allá del primer día, permite evaluar la estabilidad clínica e identificar

los pacientes que mas probablemente se beneficiarían con certeza y parece mas juicioso su uso.<sup>1</sup>

## REFERENCIAS

- 1.- Ball S G, Hall A S, Murray G D. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors after myocardial infarction: Indications and timing. Supplement of Journal of the American College of Cardiology 1995; 25(7)
- 2.- LeJemtel T H, Hochman J S, Sonnenblick E H. Indications for immediate Angiotensin-Converting Enzyme inhibition in patients with acute myocardial infarction. Supplement of Journal of the American College of Cardiology 1995; 25(7)
- 3.- Armsrong P W, Moe G W. Medical advances in the treatment of congestive heart failure. Circulation 1994; 88: 2941-52
- 4.- Captopril Multicenter Research Group. A placebo-controlled trial of captopril in refractory congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 1983; 23: 755-63
- 5.- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Eng J Med 1987; 316: 1429-35
- 6.- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Eng J Med 1991; 325: 293-302
- 7.- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Eng J Med 1992; 327: 685-91
- 8.- Kannel W B. Epidemiological aspects of heart failure. Cardiol Clin 1989; 7: 1-9
- 9.- Swedburg K, Hel P, Kjekshus J, et al, on behalf of the CONSENSUS II Study Group. Effects of early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS). N Eng J Med 1992; 327: 678-84
- 10.- Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B, on behalf of the SMILE Study Investigators. Effects of early administration of zofenopril on mortality and morbidity in patients with anterior myocardial infarction. Results of the Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation Trial (SMILE). N Eng J Med 1995; 332: 80-5
- 11.- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI- 3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6 week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Lancet 1994; 343: 1115-22
- 12.- ISIS- 4 Collaborative Group. Fourth International study of infarct Survival: Protocol for a large simple study of the

- effects of oral mononitrate, of oral captopril and of intravenous magnesium. *Am J Cardiol* 1991; 68: 87D-100D
- 13.- Pfeffer M A, Braunwald E, Moye L A, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Eng J Med* 1992; 327: 669-77
  - 14.- The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-28
  - 15.- Stevenson R, Ranjadayan K, Wilkinson P, Roberts R, Timmis A D. Short and long term prognosis of acute myocardial infarction since introduction of thrombolysis. *Br Med J* 1993; 303: 349-53
  - 16.- The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1983; 329: 331-36
  - 17.- McAlpine H M, Morton J J, Leckie B, Dargie H J. Haemodynamic effects of captopril in acute left ventricular failure complicating myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9(Suppl): 325-530
  - 18.- Ray S G, Pye M, Oldroyd K G, et al. Early treatment with captopril after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1993; 69: 215-22
  - 19.- Tranchesi Jr B, Santos R D, Caramelli B, et al. Early administration of captopril and nitroglycerin in combination after acute myocardial infarction: an invasive haemodynamic study. *Eur Heart J*; 1993; 14: 90-95
  - 20.- Nabel E G, Topol E J, Galeana A. A randomized placebo-controlled trial of combined early intravenous captopril and recombinant tissue-type plasminogen activator therapy in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 467-73
  - 21.- Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, Sutton G, Poole-Wilson P. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 1987; 57: 17-22
  - 22.- Remme W J, Look M P, Bootsma M, et al. Neurohumoral activation during acute myocardial ischemia. Effects of ACE inhibition. *Eur Heart J* 1990; 11 Suppl B: 162-71
  - 23.- Cigarroa R G, Lange R A, Hillis L D. Prognosis after acute myocardial infarction in patients with and without residual anterograde coronary blood flow. *Am J Cardiol* 1989; 64: 155-60
  - 24.- Stone P H, Raabe D S, Jaffe A S, et al. Prognostic significance of location and type of myocardial infarction: independent adverse outcome associated with anterior location. *Am J Coll Cardiol* 1988; 11: 453-63
  - 25.- Hochman J S, Srichai M B, Picard M, et al., for the CAPTIN Investigators. Very early ACE inhibition reduces progressive left ventricular dilation when tPA fails to establish early reperfusion during acute anterior myocardial infarction (abstract). *Circulation* 1994; 90 Suppl I: I-19
  - 26.- St John Sutton M, Pfeffer M A, Plappert T, et al. Quantitative two dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation* 1994; 89: 68-75
  - 27.- Picard M H, Wilkins G T, Ray P A, Wyman A E. Natural history of left ventricular size and function after acute myocardial infarction. Assessment and prediction by echocardiographic endocardial surface mapping. *Circulation* 1990; 82: 484-94
  - 28.- Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors. *Circulation* 1993; 87: 755-63