

Panel: Tratamiento Postinfarto Inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina- Aldosterona

Dr. Patrick O'Gara, Boston, Estados Unidos.

Se analizará el efecto de los fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en pacientes que han sufrido un IAM.

En los 15 últimos años, el uso de estos medicamentos ha aumentado enormemente en varias condiciones clínicas. Hoy en día, su aplicación en pacientes coronarios está aún en evolución, tal como ocurre con el paciente que recibe espironolactona tras un IAM con leve reducción de la función sistólica.

Bioquímica del SRAA

El angiotensinógeno se produce tanto en el hígado como en el pulmón, y se convierte en angiotensina I por acción de la renina, producida en el riñón y en relación a cambios en los parámetros hemodinámicos detectados en el sistema juxtaglomerular.

La renina también se eleva en el plasma tras la activación del sistema nervioso simpático, por lo que uno de los mecanismos para reducir la presión arterial es bajar el nivel de renina elaborada en el riñón. Esta interrelación entre el sistema simpático y el SRAA es extremadamente importante y ayuda a entender algunos de los efectos no hemodinámicos de los inhibidores de la enzima de conversión (IECA) tras un IAM.

La angiotensina I se convierte, por efecto de la enzima convertidora (ECA), en angiotensina II, tanto a nivel sistémico como a nivel tisular, ya que la ECA está presente tanto en la circulación como en el tejido vascular y miocárdico. De hecho, 90% de la ECA del cuerpo está presente en la forma tisular y es mucho más importante lo que ocurre a nivel de los tejidos que a nivel sistémico.

Efectos de la angiotensina II en el sistema cardiovascular

- Es un potente vasoconstrictor.

- Actúa como un mitógeno en las células del músculo liso vascular, causando no sólo vasoconstricción sino también aumento del número de estas células.
- Es causa directa de un aumento del estrés oxidativo, mediante un aumento en la producción de radicales libres de oxígeno a nivel tisular.
- Promueve la aterosclerosis, causando muerte celular programada.
- Aumenta la concentración del factor inhibidor del activador del plasminógeno a nivel local, y por ello tiene acción procoagulante.
- Aumenta el factor de necrosis tumoral y varias interleuquinas que causan inflamación local.
- A la larga es la causa de episodios que culminarán en una fibrosis de la placa aterosclerótica, tanto a nivel de los vasos como del miocardio.

Todos estos efectos pueden ser muy perjudiciales para la salud cardiovascular y no hay que olvidar que, finalmente, induce la producción de aldosterona en la corteza suprarrenal, y ésta tiene más efectos cardiovasculares, como se verá a continuación.

Los IECA inhiben la conversión de angiotensina I a angiotensina II (ATII), y los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) inhiben la interacción entre la angiotensina II y su receptor a nivel celular. Hay por lo menos cuatro familias de receptores de ATII y la mayoría de los fármacos disponibles para uso clínico son bloqueadores del receptor de tipo I.

Tradicionalmente, se sabe que los IECA interfieren con esta reacción en particular y causan una disminución de la producción de ATII, pero no debemos olvidar que estos medicamentos también interfieren con la actividad de varias cininas. Por esta razón los pacientes tratados con IECA van a tener, no sólo niveles más bajos de

angiotensina II, sino también niveles aumentados de bradiquinina, que es un vasodilatador dependiente del endotelio, cuya actividad está muy relacionada con la producción local de óxido nítrico (NO); lo dicho significa que cada efecto del IECA sobre los niveles de angiotensina se acompaña de un efecto potencialmente fuerte sobre el NO.

O sea, hay dos aspectos que se deben tomar en cuenta cuando se evalúa la utilidad de estos fármacos.

Efectos cardiovasculares de la aldosterona

La aldosterona tiene numerosos efectos. Es responsable de la retención de sodio y de la excreción de potasio y magnesio, y generalmente de asocia con una diuresis muy moderada.

Causa activación del sistema simpático, inhibición del parasimpático, fibrosis vascular y miocárdica, daño vascular y, por último, disminución de la distensibilidad arterial. Igual que la angiotensina II, puede ser una molécula particularmente dañina para el sistema cardiovascular.

Los bloqueadores de los receptores de aldosterona, como la espironolactona y otros, interfieren en la interacción entre la aldosterona y sus receptores celulares, en el riñón y en el músculo liso vascular.

Indicaciones de IECA

Las recomendaciones para el uso de IECA en pacientes con IAM se modificaron en 1999 y, por las discusiones de casos clínicos, se puede deducir que todos están de acuerdo en que ya son anticuadas, probablemente, en el 2001.

No hay duda de que los IECA son útiles dentro de las primeras 24 horas del IAM anterior con elevación del ST o en pacientes cuyo IAM se complica con insuficiencia cardíaca. Tampoco hay controversia acerca del uso de estas drogas en pacientes con fracción de eyección menor de 0,40 o con falla cardíaca en cualquier momento tras un IAM.

Una indicación de clase 2b, en la cual hay algo de controversia, sería un infarto reciente con función normal o levemente anormal del ventrículo izquierdo, pero esta controversia ha

quedado casi totalmente eliminada por el estudio HOPE (*Heart Outcome Prevention Evaluation*). De hecho, muchas de las indicaciones de esta clase son en potencia de clase 1, ya que el estudio HOPE ha demostrado claramente la utilidad de estas drogas en la prevención secundaria, independiente de la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

Lo que contribuyó mucho a comprender la utilidad de los IECA tras un IAM, inmediatamente antes de la publicación del estudio SAVE (*Survival and Ventricular Enlargement*), se puede resumir en un diagrama tomado de un trabajo de Mark Pfeffer que ilustra lo que pasa en cuanto a remodelamiento tras la ligadura de la arteria descendente anterior, en un modelo animal (rata). El remodelamiento se refiere al proceso por el cual se modifica la geometría de las paredes ventriculares y se adelgaza la pared del miocardio, para acomodarse a la disminución de la función contráctil. Se comprendía mal la utilidad de los IECA en la atenuación de este proceso y se atribuía, fundamentalmente, a baja de la precarga..

El impacto de la terapia con IECA tras el IAM fue mucho más fácil de entender, después de esto, en pacientes con insuficiencia cardíaca o depresión de la función ventricular izquierda, en comparación con su uso en todos los pacientes con IAM, de cualquier categoría.

El número de vidas salvadas por cada 100 pacientes tratados fue muy alto cuando estas drogas se usaban selectivamente en las condiciones predeterminadas en estos cuatro estudios (SAVE, CONSENSUS I y II, AIRE), en contraste con la poca utilidad que mostraron en estudios realizados con pacientes no seleccionados (ISIS 4). Hay una diferencia de eficacia de 10 veces, en presencia de insuficiencia ventricular izquierda. La hemodinámica es importante, por cierto, pero la teoría del remodelamiento es un punto muy importante que considerar en el tratamiento de estos pacientes.

El estudio SAVE es importante, no sólo porque tuvo la suerte de trabajar con Mark Pfeffer, sino porque fue el primer estudio que atrajo la atención acerca de la utilidad de estas drogas en la clínica. En un grupo de pacientes de alto riesgo, que habían sufrido un IAM de pared anterior y

que tenían su función ventricular izquierda reducida y seguidos durante cuatro años, se observó una reducción de 19% en el riesgo de muerte por todas las causas, cuando se les manejaba con captopril en dosis de 50 mg tres veces al día.

Quizás aún más importantes fueron algunas observaciones que hicieron los investigadores de SAVE que no fueron comprendidas en su época. Ellos encontraron una reducción de 21% en el riesgo de muerte de causa cardiovascular, de 37% en el desarrollo de insuficiencia cardíaca grave, de 22% en la hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva y de 25% en la recurrencia del infarto en cuatro años (*N Engl J Med 1992 Sep 3;327(10):669-77*).

Estos investigadores plantearon por primera vez el tema de la prevención secundaria, al señalar que el riesgo de cualquiera de los tres episodios cardiovasculares mayores, o sea el *endpoint* combinado, se redujo en cerca de 24%, reducciones muy similares a las observadas con el uso de bloqueadores beta, y muy similares a las reportadas con el empleo de estatinas en pacientes con colesterol elevado en el momento de la presentación.

En nuestras observaciones se comprobó que la utilidad de los IECA es mayor en pacientes seleccionados con insuficiencia cardíaca sintomática y disfunción ventricular izquierda, y que este beneficio comienza a decaer ante cualquiera de las otras estratificaciones de riesgo o en caso de función ventricular conservada.

Sin embargo, nuestro modo de pensar cambió desde que se demostró que la dosis es importante y que hay un mayor beneficio en la reducción de la mortalidad cardiovascular cuando se maximiza la dosis de IECA. En la práctica de la cardiología, cuando se usa IECA tras un IAM, es importante recapitular las dosis que se usaron en cada uno de los estudios. Es obvio que, si se diseña un estudio, se debe usar la dosis suficiente para obtener efectos y esto se demuestra claramente con este estudio en particular.

Otra observación muy importante se refiere a la interrelación entre el sistema nervioso simpático y el SRAA. Como se señaló

anteriormente, el tratamiento con IECA se asocia con la disminución en la actividad del simpático y, además, corrige la *down regulation* de los receptores beta-1 del miocardio en presencia de insuficiencia cardíaca grave crónica.

Puede ser cierto que los pacientes portadores de la supresión en el polimorfismo del gen de la ECA tienen mayores grados de actividad del SRAA y, de hecho, cuando se siguen pacientes con la supresión se encuentra que tienen menor sobrevida, en comparación con los pacientes portadores de inserción en el polimorfismo. Por lo tanto, la supresión se asocia con mayores grados de actividad del sistema simpático, y sobrevida reducida.

La siguiente observación, hecha por Dennis MacNammara y colegas, en Pittsburgh, es que el tratamiento con bloqueadores beta, asociado con el tratamiento con IECA, tiene mayor efecto en la sobrevida de los pacientes con supresión en este polimorfismo.

La percepción en cuanto a cuáles pacientes se benefician del tratamiento con IECA ha cambiado tras la publicación de datos del estudio HOPE, obtenidos de pacientes portadores de enfermedad vascular o diabetes, más algún otro factor de riesgo cardiovascular y que no tenían insuficiencia ventricular izquierda medida por ecocardiografía ni insuficiencia cardíaca clínica, y que fueron asignados en forma aleatoria a ramipril o placebo. En este grupo de pacientes hubo una reducción en el riesgo de muerte, que fue de 20% en 4,5 años, reducción de 35% del AVE y reducción de 22% de la muerte cardiovascular. Estos son datos muy importantes (*N Engl J Med 2000 Jan 20;342(3):145-53*).

También hay un juego muy interesante entre el SRAA y la Diabetes. Una observación del estudio HOPE es que el ramipril disminuye la incidencia de diabetes y disminuye la gravedad de las complicaciones de la diabetes (*Rev Med Liege 1999 Oct;54(10):835-6*).

El año pasado se publicaron en *Lancet* las bases de datos de HOPE y MICROHOPE y en ellas se encontró que hubo cerca de 24% de reducción de la nefropatía diabética, en pacientes con diabetes, los cuales gozaron también de reducción en la incidencia de complicaciones

cardiovasculares mayores (*Lancet* 2000
*Jan*22;355(9200):253-9).

La aldosterona puede aumentar en concentración con el tiempo, a pesar de las dosis máximas de drogas IECA. Esta es una expresión del hecho de que la elaboración de aldosterona en la corteza suprarrenal no depende solamente de la angiotensina, sino que se libera por una variedad de mecanismos, algunos hemodinámicos y algunos secundarios a otros sistemas enzimáticos.

Por ello, estos datos no descartan la utilidad potencial del uso de IECA en conjunto con antagonistas de receptores de aldosterona post infarto del miocardio. De hecho, los investigadores de RALES (*Randomized ALdactone Evaluation Study*), que estudiaron a pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada y función sistólica reducida, tratados con espironolactona o placebo, estando ya bajo terapia IECA, encontraron una reducción de 30% en el riesgo relativo de muerte a los dos años, en los

pacientes con doble tratamiento (*Rev Med Liege*
1999 Sep;54(9):770-2).

En resumen, cuando se considera el uso de IECA en pacientes que han sufrido un IAM, es necesario recordar que hay beneficios hemodinámicos que consisten en reducción de la postcarga y reducción del remodelamiento miocárdico.

También debemos recordar los beneficios neurohormonales, porque los IECA reducen la activación tanto del SRAA como del simpático.

Por último, existen beneficios vasculares, en la función endotelial y en la función del músculo liso de la pared vascular, además de la promoción de la fibrinólisis endógena.

Todos los factores antes mencionados contribuyen a la reducción significativa de eventos cardiovasculares después de un infarto del miocardio, por efecto de los IECA.

Edición científica a cargo de Dr. Ramón Corbalán, Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

La edición y publicación de esta conferencia ha sido posible gracias a la colaboración del grupo GEMI de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular y a un auspicio sin restricciones de Aventis.

Medwave. Derechos Reservados.