Artículo de revisión
Rev Urug Cardiol 2014; 29: 100-109

ESPECIAL
SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Betabloqueantes e inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona en el síndrome coronario agudo

Dres. Luciana Jubany[1], Fernando Kuster[2]

Resumen

Los betabloqueantes y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina / antagonistas de los receptores de angiotensina II (I-ECA/ARA II) son medicamentos esenciales en el manejo del síndrome coronario agudo (SCA) con un efecto beneficioso en la sobrevida, aditivo al obtenido con otros fármacos, como aspirina y estatinas, reduciendo la morbi-mortalidad temprana y tardía en pacientes revascularizados o no. Los pacientes pos IAM con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40% e insuficiencia cardíaca o diabetes, se pueden beneficiar del tratamiento con antagonistas de los receptores mineralocorticoides si se aplican en forma temprana.

Palabras clave: SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA - efectos de drogas
SINDROME CORONARIO AGUDO
ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS BETA
INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

Key words: RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM - drug effects
ACUTE CORONARY SYNDROME
ADRENERGIC BETA-ANTAGONISTS
ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS

Introducción

La enfermedad coronaria es una enfermedad crónica, una de cuyas formas de presentación es el SCA con y sin elevación del segmento ST (SCAcST, SCAsST). Todo paciente que haya sufrido un SCA debe recibir tratamiento de prevención secundaria por el alto riesgo de sufrir nuevos eventos y muerte prematura.

Existen diferentes intervenciones que han demostrado mejorar el pronóstico y el inicio de las mismas durante la internación aumenta la probabilidad de su utilización posterior.

En esta revisión nos vamos a referir al uso de betabloqueantes (BB) y los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

Betabloqueantes

Sir James W. Black, médico y farmacólogo escocés, fue quien desarrolló el primer BB, llamado pronethalol, que mediante el bloqueo de las catecolaminas disminuía la frecuencia y la intensidad de los latidos cardíacos. En la década de 1960, desarrolló el propranolol, primer BB para uso clínico, y fueron sus investigaciones en este campo las que lo llevaron a ganar el premio Nobel de Medicina en 1988. En ese momento afirmó: "…es el mayor descubrimiento farmacológico para tratar las enfermedades cardíacas desde la digital hace 200 años..."[(1)].

Inicialmente, el cuerpo médico los recibió con reservas, debido a su acción depresora de la función contráctil, aduciendo que podrían tener efectos deletéreos en las enfermedades cardíacas. Fue recién en 1974 cuando por primera vez se publica su uso,

1. Médico Residente de Cardiología. Instituto Nacional de Cirugía Cardíaca y Servicio Médico Integral (INCC- SMI).
2. Médico Cardiólogo. Coordinador Unidad Cardiológica del Servicio Médico Integral (SMI).
Correspondencia: Dr. Fernando Kuster. Correo electrónico fkuster@netgate.com.uy

por parte de Waagstein, en una paciente que cursaba infarto con falla cardíaca y taquicardia sinusal[2].

En un estudio posterior se comprueba su utilidad en la mejoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca por miocardiopatía dilatada sin lesiones coronarias, por lo que su beneficio no solamente se vinculó a la isquemia miocárdica[3].

Actualmente los BB son esenciales en el manejo del SCA. Las guías de tratamiento del SCAcST y del SCAsST, tanto del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón (ACCF/AHA), como de la Sociedad Española de Cardiología (SEC), los indican en todos los pacientes que no presentan contraindicaciones para su uso, siendo una recomendación clase I, nivel de evidencia A, lo que demuestra que existe acuerdo general a partir de datos provenientes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis[4-7].

Los efectos potencialmente beneficiosos de los BB en los SCA son:

- Descenso de la demanda de oxígeno por reducción de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la contractilidad, con la consiguiente disminución de la isquemia miocárdica[8].
- Descenso del riesgo de fibrilación ventricular (FV) por aumento del umbral fibrilatorio, evidenciado en estudios clínicos por la reducción del riesgo relativo de muerte súbita entre 30% y 40%[9-11].
- Reducción del automatismo, con lo que aumenta el umbral de activación celular y se enlentece la conducción, produciéndose bradicardia, lo que favorece la perfusión miocárdica por prolongación de la diástole.
- Reducción de la remodelación ventricular y mejoría de la función del ventrículo izquierdo (VI), dependiendo del tamaño ventricular y del tiempo de tratamiento[12-14].
- Mejoría de la función diastólica con reducción del patrón restrictivo[15].
- Enlentecimiento de la progresión de la aterosclerosis coronaria[16].

Eficacia. Estudios clínicos en la era prefibrinolítica demostraron una reducción de la mortalidad entre 10% y 15% en los pacientes tratados con BB[17-22].

En la era de la fibrinólisis se demostró una reducción de muerte a largo plazo de 23%[23-26]. También tienen beneficio en los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) luego de la angioplastia primaria (ATC1ª), asociándose con una reducción absoluta de riesgo de muerte de 4,4% a seis meses. Al tratar a 23 pacientes, previene una muerte [número necesario para tratar (NNT)]. Los subgrupos de pacientes con enfermedad multivaso o con FEVI < 50% fueron los que mostraron una mayor reducción de eventos cardíacos mayores combinados (MACE) y mortalidad.

Sin embargo, estos mismos estudios demuestran que son infrautilizados, a pesar que 80% a 90% de los pacientes con IAM son elegibles para este tratamiento. Quienes no lo reciben en el hospital tampoco lo hacen en el seguimiento ambulatorio. Dos grandes registros internacionales, Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes[32] y GRACE[33], evaluaron el manejo en 22.000 pacientes alrededor del mundo, incluida América del Sur, observándose que 72% a 76% de los pacientes al alta recibieron BB.

Se constata un mayor uso cuando el paciente estuvo internado en un servicio de cardiología que en un servicio de medicina[24,26,32,33].

Durante mucho tiempo en pacientes con diabetes se sobreestimó el riesgo de su uso por la posibilidad de enmascarar los síntomas de hipoglucemia o de empeorar el control metabólico, pero el análisis de subgrupos de distintos trabajos muestran igual o incluso mayor beneficio con el uso de los BB en el infarto en estos pacientes.

Otro subgrupo de pacientes en quienes son infrautilizados y muestran beneficio a corto y largo plazo son los portadores de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)[27,28].

El efecto sobre la mortalidad se debe a la disminución de muerte súbita, quedando demostrada su reducción de 5% a 3,3% en una revisión de 13 trials[29-30].

En el estudio CAPRICORN se objetivó el beneficio de los BB en pacientes con disfunción del VI con FEVI < 40% luego del IAM, tratados con I-ECA, a los que se les administraba placebo o carvedilol. Se produjo una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas y del IAM no fatal entre los tratados con BB. No se redujo el punto final combinado de mortalidad por todas las causas y hospitalización por causas cardiovasculares[28].

Selección de pacientes. Los BB son de aplicación universal después de un IAM.

Contraindicaciones. Las mayores son: broncoespasmo activo, bradicardia severa, bloqueo auriculoventricular mayor a primer grado, edema pulmonar, hipotensión arterial con o sin shock. Los IAM precipitados por el consumo de cocaína no deben recibir BB, ya que pueden agravar el espasmo coronario.

Modo de administración. Pueden ser administrados en forma temprana entre cuatro a seis horas pos IAM o en forma más tardía.

Administración precoz. El estudio COMMIT/CCS2[27], realizado en 45.852 pacientes de los cuales el 93% tenía elevación del segmento ST o bloqueo de rama, no evidenció diferencias en la mortalidad al administrar metoprolol intravenoso versus placebo. Sí se verificó aumento de la mortalidad con BB por incremento de la incidencia de shock cuando existía compromiso hemodinámico.

Al segundo día pos IAM se observó reducción de la FV y de la tasa de reinfarto en los pacientes con BB.

En el estudio retrospectivo GUSTO-I[24] , la administración de BB por vía intravenosa en el 44% de los pacientes también se asoció a un efecto adverso con mayor incidencia de insuficiencia cardíaca.

Actualmente los BB intravenosos se restringen a los pacientes con taquicardia o hipertensión arterial en una situación hiperdinámica e hiperadrenérgica desproporcionada para el tamaño del IAM.

Las guías recomiendan no administrar BB en pacientes con riesgo de shock cardiogénico y optar por la vía oral, luego de la estabilidad hemodinámica, o revalorar la situación de la persistencia o no de las contraindicaciones tempranas para poder iniciarlos.

En el estudio TIMI-2, en los pacientes que recibieron fibrinolíticos, el uso precoz de BB redujo el sangrado intracraneal[31], pero esto no fue confirmado por otros estudios clínicos.

Administración tardía. Estudios controlados en pacientes con IAM en quienes se efectúa terapia de revascularización por fibrinólisis o por ATC1ª, no han demostrado diferencias en el beneficio entre la administración inmediata y la tardía.

En general se prefiere la administración temprana ya que ha evidenciado menor recurrencia de ángor, menor tasa de reinfarto a seis días y menor mortalidad.

Elección del fármaco. El efecto beneficioso de disminución de la mortalidad es un efecto de clase de los BB; se prefieren sin actividad simpaticomimética intrínseca.

Se recomienda el uso de los BB cardioselectivos en casi todos los pacientes con SCA, como atenolol y metoprolol succinato, y cuando se asocia con insuficiencia cardíaca están indicados carvedilol, metoprolol succinato o bisoprolol.

Frecuencia cardíaca objetivo. La hipótesis de una relación inversa entre la frecuencia cardíaca y la reducción de la mortalidad después de un IAM fue sugerida en la década de 1980 y confirmada en un metaanálisis de regresión de 17 estudios clínicos (14 trials con BB y tres con calcio- antagonistas) en 31.000 pacientes, demostrando una reducción estadísticamente significativa de todas las muertes, muertes cardíacas e infarto no fatal cuando la frecuencia cardíaca basal desciende entre 5 y 15 latidos por minuto, aunque no se ha establecido aún el valor óptimo[34].

Dosis a usar. En la iniciación de la terapia oral se debe ir incrementando la dosis de acuerdo a la respuesta obtenida, ya que no existe un esquema rígido porque el SCA determina una respuesta simpática variable. Las limitaciones a las dosis plenas son la bradicardia y la hipotensión arterial. La dosis objetiva sería aquella que reduce la frecuencia cardíaca a ≤ 70 cpm mientras se mantiene la presión arterial sistólica > 90 mm Hg.

Duración del tratamiento. La duración óptima del tratamiento no está establecida. Un metaanálisis de 1999[24] demostró una reducción de riesgo de muerte de 23% en un seguimiento de 1,4 años. Una evaluación contemporánea en el potencial beneficio a largo plazo se realizó en 2012, con un estudio observacional sobre 14.000 pacientes, el registro internacional REACH. Cuando el objetivo final fue el evento combinado de muerte CV, IAM no fatal y stroke no fatal, luego de 44 meses no hubo diferencias significativas entre los pacientes tratados o no (16,9% versus 18,6%; IC 0,79-1,03). Se comprobó una pequeña diferencia en los eventos a favor del grupo BB que en los no BB luego de dos años.

Se evaluó la evolución de pacientes con IAM tratados con ATC1ª durante un seguimiento de 1.430 días, las tasas de mortalidad no fueron diferentes entre los tratados con o sin BB (5,5% versus 6,2%); sin embargo, el análisis por subgrupos mostró una menor mortalidad en los pacientes con BB que eran de alto riesgo y con insuficiencia cardíaca.

La evidencia apoya el uso de BB en los pacientes con IAM por tres años y en forma prolongada en aquellos pacientes con elementos de riesgo durante el IAM como shock, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal.

En los pacientes que refieren efectos colaterales inaceptables por BB, durante su tratamiento se debe usar el protocolo de retiro de estos en forma progresiva.

En suma

La mayoría de pacientes con SCAcST y SCAsST, incluso revascularizados, se benefician con los BB, reduciendo sus complicaciones y mejorando su sobrevida a largo plazo[4-7].

En ausencia de contraindicaciones se inician dentro de las primeras 24 horas en todos los pacientes con IAM (Indicación 1 A).

Se sugiere el uso intravenoso cuando los pacientes se presentan hipertensos (Indicación 2 B).

Quienes no los reciben en las primeras 24 horas por contraindicación temprana, deberían ser reevaluados para decidir si son candidatos a su uso posterior. En ausencia de contraindicaciones, se recomienda el uso continuo por vía oral por un mínimo de dos años en todos los pacientes que tuvieron un IAM (Indicación 1 B).

Los pacientes con indicación de tratamiento indefinido son aquellos con disfunción sistólica del VI (Indicación 2 C).

Inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona en el SCA

Durante las primeras 24 horas de un infarto existe un aumento en la activación del SRAA que genera diversos efectos adversos a nivel cardiovascular, por lo que el bloqueo de este sistema ha sido foco de una importante investigación cardiovascular en los últimos 30 años.

Inhibición de la enzima conversora

El mayor beneficio de estos fármacos en la sobrevida de los pacientes pos IAM se ha vinculado a su efecto en la reducción del remodelado ventricular que ocurre en días a semanas siguientes al evento agudo. Está directamente relacionado con el pronóstico: a mayor remodelado y dilatación ventricular, mayor es el riesgo de insuficiencia cardíaca y muerte súbita. El efecto de los I-ECA en el remodelado ventricular es un beneficio crónico, pero en agudo reduce la injuria miocárdica, la degradación de las reservas de fosfatos de alta energía y el deterioro de la respuesta arteriolar dependiente del endotelio[35-36].

Otros mecanismos que se han relacionado con este beneficio son la reducción de la muerte súbita por mecanismo neurohumoral[38] y la preservación del precondicionamiento isquémico[37]. Si bien no tienen efecto antiarrítmico, el bloqueo del SRAA reduce el estrés parietal tanto ventricular como auricular, lo que interfiere en las corrientes iónicas, desciende el tono simpático y mejora la función ventricular, lo que puede explicar el menor desarrollo de arritmias auriculares y ventriculares.

Efecto de los I-ECA sobre la función ventricular y la mortalidad

La mayoría de los estudios aleatorizados se realizó en pacientes con SCAcST, en quienes se efectuó reperfusión mediante fibrinolíticos o sin terapia de reperfusión; pero en la ATC1ª son más limitados los datos disponibles; también en pacientes con SCAsST, pues existe un solo estudio[39].

En la gran mayoría de ellos se inició tratamiento con distintos fármacos, entre los que se incluyeron: captopril, enalapril, ramipril, lisinopril, trandolapril o tofenopril, zofenopril entre 24 horas y 16 días pos IAM, obteniéndose una mejoría en la FEVI desde el primer mes y mantenida hasta el año.

Ejemplos de estos estudios son el ISIS-4 (captopril)[40] y el GISSI-3 (lisinopril)[41].

Su utilización se asoció a un mayor beneficio en la sobrevida de los pacientes de alto riesgo, que incluye a pacientes con FEVI disminuida, falla cardíaca o infarto anterior extenso, comparados con los de bajo riesgo, con 50 vidas salvadas cada 1.000 tratados versus 5 vidas salvadas cada 1.000 (NNT). En los pacientes de alto riesgo el beneficio obtenido es mayor que el logrado con otros tratamientos coadyuvantes y el beneficio de la reperfusión es aditivo al uso de I-ECA.

Beneficio en distintas poblaciones

En todos los pacientes

El estudio ISIS-4 (The fourth International Study of Infarct Survival)[40] enroló a 58.050 pacientes con SCAcST que no presentaban hipotensión y se asignaron en forma aleatoria a captopril 6,25 mg a 50 mg cada 12 horas versus placebo, siendo iniciado en las primeras 24 horas y con una duración del tratamiento de un mes. Se observó reducción de la mortalidad de 7% a las cinco semanas del evento, que persistió a los 12 meses; el beneficio absoluto a los 12 meses fue de 0,5% (12% versus 12,5%). El beneficio fue primariamente limitado a pacientes con IAM anterior, pero fue mayor en los pacientes con falla cardíaca o con antecedente de IAM previo.

El estudio GISSI-3 (Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction)[41] incluyó a 19.000 pacientes randomizados a lisinopril o placebo, comenzando en las primeras 24 horas con una dosis inicial de 5 mg/día y continuando con 10 mg/día durante seis meses. Se evidenció una reducción relativa de 10% de la mortalidad y de la disfunción del VI (OR 0,9).

El beneficio de lisinopril en la mortalidad en los pacientes con diabetes a los seis meses fue estadísticamente significativo: 8,7% versus 12,4% (OR 0,68; IC 95%, 0,53-0,86), 37 vidas salvadas cada 1.000 tratados (NNT), mayor que lo observado en los no diabéticos en forma significativa ($p < 0,025$). En los no diabéticos solo redujo 5% la mortalidad, tres vidas salvadas cada 1.000 tratados (NNT)[42].

Ambos estudios demostraron que el beneficio temprano persiste a los cuatro años a pesar de la discontinuación del fármaco.

Pacientes con FEVI disminuida

En el estudio SAVE (SurvivAl and Ventricular Enlargement)[43] se enroló a 2.231 pacientes con FEVI ≤ 40%, para recibir captopril en dosis progresivas de hasta 50 mg dos veces por día entre los tres y los 16 días después de un IAM, comparado con placebo, con un seguimiento promedio de 42 meses. La terapia con captopril se asoció con un descenso de 19% de la mortalidad, 20% versus 25% placebo (IC 95%, 3%-32%); 37% de disminución en la incidencia de insuficiencia cardíaca severa (IC 95%, 20%-50%); 22% de reducción de la hospitalización por falla cardíaca (IC 95%, 4%-37%), y 25% de reducción de reinfarto (IC 95%, 5%-40%).

En el estudio TRACE (TRAndolapril Cardiaca Evaluation)[44] se incluyeron 1.749 pacientes entre el tercer y séptimo días pos IAM con FEVI ≤ 35% que se aleatorizaron a trandolapril en dosis crecientes a 4 mg / día versus placebo, con un seguimiento de dos a cuatro años. Demostró un descenso de la mortalidad entre 25% y 30% (34,7% versus 42,3% para placebo), muerte súbita y progresión de la falla cardíaca. A los seis años de seguimiento, los pacientes que recibieron trandolapril mejoraron la expectativa de vida en 15,6 meses[45]; este beneficio persiste a los 12 a 19 años; no existió reducción de reinfarto, a diferencia de lo acontecido con el estudio SAVE[46].

Pacientes con falla cardíaca

En el estudio clínico AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy trial)[47] se incluyeron 2.006 pacientes con falla cardíaca pos IAM que se asignaron a ramipril o placebo del tercer al décimo día pos IAM. Después de un seguimiento de 15 meses, el uso de ramipril se asoció a 6% de descenso absoluto de la mortalidad y una reducción significativa de la muerte súbita de 30%, con reducción en la progresión de la falla cardíaca pero sin efecto en el reinfarto o stroke[48]. El beneficio de la sobrevida por ramipril se mantiene por largo tiempo[49].

Pacientes con IAM anterior

Sin reperfusión: el estudio SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-tEm) en 1.556 pacientes con IAM anterior, que no recibieron terapia de reperfusión, randomizó a zofenopril o placebo dentro de las primeras 24 horas a dosis inicial de 7,5 mg y duplicó cada 12 horas hasta el objetivo de 30 mg dos veces al día durante seis semanas. El zofenopril desciende significativamente los puntos finales de muerte y falla cardíaca severa a las seis semanas en 7,1% versus 10,6%, y al año en 10% versus 14%[50].

Posfibrinólisis: en pacientes que reciben fibrinolíticos con IAM anterior no se evidenció beneficio; esta inconsistencia puede ser debida al pequeño número de pacientes incluidos en estos estudios, como ejemplo, un metaanálisis de tres estudios que incluyeron a 845 pacientes no mostró beneficio salvo en la disminución del volumen ventricular izquierdo, en quienes la reperfusión falló[51].

Momento de inicio. Tanto la administración temprana como tardía tienen beneficio. En 11 estudios en los cuales la administración se realizó dentro de las primeras 48 horas, se comprobó una reducción significativa de la mortalidad en el primer mes de 9,5% versus 10,1%.

En cuatro pequeños estudios de administración tardía después de las 48 horas se observó una importante reducción de la mortalidad al año: 14,3% versus 16,5%.

El metaanálisis de los estudios SAVE, AIRE, TRACE[43,44,47] de administración tardía documentaron beneficio en la mortalidad a tres años de 23,4% versus 29% (OR 0,74). Para salvar una vida tienen que ser tratados 15 pacientes durante 30 meses (NNT), con reducción de las hospitalizaciones por falla cardíaca, 12% versus 15,5% (OR 0,73); sin diferencias en el riesgo de stroke. El beneficio del tratamiento aparece rápidamente, a las seis semanas de iniciado redujo la mortalidad: 6% versus 7,9%.

¿Existen diferencias de fármacos? Durante mucho tiempo se consideró que el beneficio era debido a un efecto de clase; sin embargo, no está establecido si todos los I-ECA tienen un efecto equivalente en la sobrevida después de un IAM.

Un estudio retrospectivo de cohorte efectuado en 109 hospitales de Quebec, Canadá, que incluyó a 7.512 pacientes de 65 años o más con IAM, en quienes se prescribió un I-ECA dentro de los 30 días posteriores al mismo[52] y que continuaron recibiendo el fármaco durante un año, evidenció que la mortalidad fue significativamente más baja para el grupo que recibía ramipril y perindopril que para los tratados con enalapril, lisinopril, captopril, fosinopril o quinapril. Deben considerarse las conclusiones con cierta limitación, ya que existían diferencias basales entre las poblaciones[53].

Contraindicaciones. Las contraindicaciones para el uso de los I-ECA son:

- hipotensión arterial con presión arterial sistólica < de 90 mm Hg o < de 30 mm Hg, respecto de la basal, que determine una inadecuada precarga;

- shock;
- historia de estenosis bilateral de las arterias renales;
- antecedente de disminución de la función renal con I-ECA;
- hipersensibilidad conocida al fármaco;
- embarazo.

Bloqueadores de los receptores de angiotensina II

Al igual que los I-ECA, los ARA II reducen la estimulación de los receptores de angiotensina II pero por un mecanismo diferente. Dos estudios clínicos compararon su efecto con los I-ECA, como el VALIANT, que comparó valsartán con captopril, y el OPTIMAAL, que comparó losartán con captopril; en ambos trabajos no se demostró superioridad de los ARA II sobre los I-ECA. En el estudio OPTIMAAL, el valsartán a la dosis de 160 mg dos veces por día parece ser tan efectivo como el captopril en reducir la mortalidad[54].

No se encontró beneficio de la asociación de ARA II con I-ECA en comparación con la monoterapia.

En suma

El efecto beneficioso de los IECA/ARA II sobre la sobrevida es aditivo al obtenido con otras medicaciones como aspirina, BB y estatinas, y se observa en pacientes con SCA con y sin elevación del segmento ST, tanto con el uso temprano como tardío. De todas formas existe importante evidencia de que deben administrarse lo antes posible.

Las guías actuales de tratamiento de los SCA con y sin elevación del segmento ST realizan las siguientes recomendaciones con respecto a la inhibición del SRAA[4-7]:

Se debe iniciar un I-ECA en las primeras 24 horas a todos los pacientes con SCAcST de localización anterior, falla cardíaca o FEVI ≤ 40%, salvo que existan contraindicaciones (Indicación IA).

En los pacientes con SCAsST con falla cardíaca, FEVI ≤ 40%, hipertensión o diabetes, se debe indicar y mantener por forma indefinida un I-ECA (Indicación I A).

Se sugiere iniciar I-ECA en todos los pacientes con SCAcST y SCAsST que no presenten contraindicaciones (Indicación II A).

En los pacientes que no toleren el uso de I-ECA y presenten SCAcST, se debe administrar un ARA II (Indicación I B) al igual que en aquellos pacientes con SCAsST (Indicación I A).

Se sugiere continuar con esta terapia indefinidamente (Indicación II B).

Antagonistas de los receptores mineralocorticodes. Espironolactona y eplerenona

Los I-ECA/ARA II y los BB no inhiben uniformemente el SRAA. El producto final, la aldosterona, aumenta en los tratamientos prolongados hasta 40% o más, lo que se observó durante tratamientos de insuficiencia cardíaca. Esta situación clínica promueve retención de sodio, injuria cardiovascular y renal.

El fenómeno del escape de aldosterona provee una explicación a la disminución de la mortalidad cuando se usa espironolactona en combinación con I-ECA en pacientes con falla cardíaca avanzada (estudio RALES)[55].

El estudio EPHESUS[56-57] (Eplerenona Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) aleatorizó a 6.642 pacientes con SCAcST con FEVI < 40%, e insuficiencia cardíaca o diabetes, en tratamiento habitual con BB e I-ECA/ARAII, al uso de eplerenone o placebo. El seguimiento a 16 meses demostró beneficio con reducción significativa de la muerte cardiovascular, muerte súbita y hospitalización por falla cardíaca.

Este efecto está presente a los 30 días y ocurre solo cuando se administra el fármaco entre los tres a siete días pos IAM.

En comparación con la espironolactona, la eplerenona tiene mayor afinidad con los receptores mineralocorticoides y, por tanto, mayor inhibición del efecto de la aldosterona, lo que es independiente de su acción diurética y ahorradora de potasio.

La reducción de la mortalidad del primer mes se debería a la reducción de la muerte súbita y del remodelado ventricular. La atenuación de este beneficio en los sobrevivientes al primer mes puede deberse a un *feedback* positivo por mecanismo neurohormonal mal adaptativo.

Futuros estudios que permitan reconocer el incompleto antagonismo neurohormonal permitirán la optimización de las dosis administradas.

El ACCF, la AHA y la European Society of Cardiology recomiendan: 1) Antes de iniciar el tratamiento, verificar que los niveles de potasio y de creatinina plasmáticos sean inferiores a 5 mmol/l y 2,5 mg/dl, respectivamente. 2) Medir la función renal a través de la creatinina plasmática y del clearance de creatinina. 3) Suspender o reducir los suplementos de potasio. 4) La dosis de inicio de eplerenona es de 25 mg/día y la de espironolactona de 12,5 a 25 mg/día. 5) Luego de comenzar el tratamiento, los valores plasmáticos de potasio y la función renal se deben controlar en los tres primeros días y a la semana (se sugiere proceder de manera similar con cada cambio de dosis). Durante los primeros tres

meses de tratamiento, el control de los niveles de potasio y la función renal debe ser mensual. 6) Si el nivel de potasio es superior a 5,5 mmol/l, se debe reducir a la mitad la dosis de los fármacos. Si las dosis eran las menores recomendadas, indicar un esquema día por medio. Si el nivel de potasio supera los 6 mmol/l, suspender el tratamiento y reiniciarlo cuando los valores sean inferiores. 7) Si después de un mes de tratamiento los niveles de potasio son normales, se debe incrementar la dosis a 50 mg/día. 8) Evitar la administración de antiinflamatorios no esteroideos y de inhibidores de la ciclooxigenasa tipo 2. Si se deben emplear, controlar dentro de la semana de iniciados los niveles de potasio y la función renal. 9) Suspender el tratamiento con bloqueantes de la aldosterona en caso de vómitos o diarrea y tener en cuenta otras causas posibles de deshidratación, como el incremento de la dosis de diuréticos[58].

Los expertos concluyen que en los pacientes con insuficiencia cardíaca pos IAM, el tratamiento con fármacos que bloquean la actividad de la aldosterona se asocia con reducción de la morbi-mortalidad. Dado que en esta población la mortalidad temprana es elevada, recomiendan iniciar dicho tratamiento tan pronto como las condiciones hemodinámicas lo permitan[58].

En suma

En los pacientes con SCAcST con FEVI < 40% y falla cardíaca o diabetes se debe iniciar un antagonista de la aldosterona si no existen contraindicaciones para su uso (Indicación I B)[4-5].

Bibliografía

1. **Raju TN.** The Nobel cronicles. 1988: James Whyte Black, (b 1924), Gertrude Elion (1918-99), and George H Hitchings (1905-98). Lancet 2000; 335(9208): 1022.
2. **Waagstein F, Hjalmarson A, Wasir HS.** Apex cardiogram and systolic intervals in acute myocadial infarction and effect of practolol. Br Heart J 1974; 36:1109-21.
3. **Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I.** Prolongation of survival in congestive cardiyopathy by betareceptor blockade. Lancet 1979; 1(8131):1374-6.
4. **O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al.** 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary : A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013; 127(4):529-555
5. **Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al.** ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2012; 33(2): 2569–2619
6. **Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al.** 2012 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACCF/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013; 127(23):e663-e828.
7. **Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al.** ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011; 32(23):2999-3054 doi:10.1093/eurheartj/ehr236.
8. **López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al.** Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. Eur Heart J 2004; 25(15):1341-62.
9. **Rydén L, Ariniego R, Arnman K, Herlitz J, Hjalmarson A, Holmberg S, et al.** A double-blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction. Effects on ventriculae tachyarrthythmias. N Engl J Med 1983; 308(11): 614-18.
10. **Nuttall SL, Toescu V, Kendall MJ.** Beta blockade after myocardial infarction. Beta blockers have key role in reducing morbidity and mortality after myocardial infarction. BMJ 2000; 320(7234): 581.
11. **Friedman LM, Byington RP, Capone RJ, Furberg CD, Goldstein S, Lichstein E.** Effect of propanolol in patients with myocardial infarction and ventricular arrhythmia. J Am Coll Cardiol 1986; 7(1): 1-8.
12. **Hu K, Gaudron P, Ertl G.** Long-term effects of beta-adrenergic blocking agent treatment on hemodynamic function and left ventricular remodeling in rats with experimental myocardial infarction: importance of timing of treatment and infarct size. J Am Coll Cardiol 1998; 31(3): 692-700.
13. **Galcerá-Tomás J, Castillo-Soria FJ, Villegas-García MM, Florenciano-Sánchez R, Sánchez-Villanueva JG, de La Rosa JA, et al.**

Effects of early use of atenolol or captopril on infarct size and ventricular volumen: A double-blind comparison in patients with anterior acute myocardial infarction. Circulation 2001; 103(6): 813-9.

14. **Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA, Gamble GD, López-Sendón J, Sharpe N.** Effects of carvedilol on left ventricular remodeling after acute myocardial: the CAPRICORN Echo Substudy. Circulation 2004; 109(2): 201-6.
15. **Poulsen SH, Jensen SE, Egstrup K.** Effects of long-term adrenergic beta-blockade on left ventricular diastolic filling in patients with acute myocardial infarction. Am Heart J 1999; 138(4 Pt 1):710-20.
16. **Sipahi I, Tuzcu EM, Wolski KE, Nicholls SJ, Schoenhagen P, Hu B, et al.** Beta-blockers and progression of coronary atherosclerosis: pooled analysis of 4 intravascular ultravascular ultrasonography trials. Ann Intern Med 2007; 147(1): 10-8.
17. **Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P.** Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. Prog cardiovascular Dis 1985; 27(5): 335-71.
18. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. N Engl J Med 1981; 304(14): 801-7.
19. **Hjalmarson A, Herlitz J, Holmberg S, Rydén L, Swedberg K, Vedin A, et al.** The Göteborg metoprolol trial. Effect on mortality and morbilidity in acute myocardial infarction. Circulation 1983; 67(6pt2):126-32.
20. **Chadda K, Goldstein S, Byington R, Curb JD.** Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure. Circulation 1986; 73(3): 503-10.
21. **Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI).** A randomized placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. Eur Heart J 1985; 6(3): 199-226.
22. Randomised trail of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First Internacional Study of infarct Survival Collaborative Group. Lancet 1986; 2(8498): 57-66.
23. **Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC, et al.** Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. Circulation 1991; 83(2):422-37.
24. **Freemantie N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J.** Netab Blockade after myocardial systematic review and meta regression analysis. BMJ 1999; 318 (7200):1730-7.
25. **Silvet H, Spencer F, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM, Goldberg RJ.** Community wide trends in the use and outcomes associated with beta-blockers in patients with acute myocardial infarction: the Worcester Heart Attack Study. Arch Intern Med 2003; 163(18):2175-83.
26. **Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, Cannon CP, Gibler WB, Rich MW, et al.** Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial : a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. Circulation 2007; 115(19):2570-89.
27. **Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al; COMMIT (ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group.** Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366:1622-32.
28. **Dargie HJ.** Effect of carvedilol on out come after myocardial infarction in patients with left –ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trail. Lancet 2001; 357(9266):1385-90.
29. **Nuttall SL, Toescu V, Kendall MJ.** Beta blockade after myocardial infarction. Beta blockers have key role in reducing morbidity and mortality after infarction. BMJ 2000; 320(7234):581.
30. **Friedman LM, Byington RP, Capone RJ, Furberg CD, Goldstein S, Lichstein E.** Effect of propranolol in patients with myocardial infarction and ventricular arrhythmia. J Am Coll Cardiol 1986; 7(1):1-8.
31. **Feit F, Mueller HS, Braunwald E, Ross R, Hodges M, Herman MV, et al.** Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) phase II trial: outcome comparison of a "conservative strategy" in community versus tertiary hospitals. The TIMI Research Group. J Am Coll Cardiol 1990 Dec; 16(7):1529-34.
32. **Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al.** A prospective survey of characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Srvey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS) Eur Heart J 2002; 23(15):1190-201.
33. **Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Eagle KA, Flather MD, et al.** Baseline characteristics management practices and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Am J Cardiol 2002; 90(4):358-63.
34. **Cucherat M.** Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. Eur Heart J 2007; 28(24):3012-19.

35. **Korup E, Dalsgaard D, Nyvad O, Jensen TM, Toft E, Berning J.** Comparison of degrees of left ventricular dilation within three hours and up to six days after onset of first acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1997; 80(4):449-53.

36. **Hutchins GM, Bulkley BH.** Infarct expansion versus extension: two different complications of acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1978; 41(7):1127-32.

37. **Miki T, Miura T, Tsuchida A, Nakano A, Hasegawa T, Fukuma T, et al.** Cardioprotective mechanism of ischemic preconditioning is impaired by postinfarct ventricular remodeling through angiotensin II type 1 receptor activation. Circulation 2000; 102(4):458-63.

38. **Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, Geller NL, Rosenberg Y, Pfeffer MA.** Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol 1999; 33(3):598-604.

39. **Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B.** The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. N Engl J Med 1995; 332(2):80-85.

40. **Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group ISIS-4.** IiSIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet 1995; 345(8951):669–82.

41. **Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza 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(8906):1115-22.

42. **Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Franzosi M, Santoro L, Tognoni G.** Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. Circulation 1997; 96(12):4239-45.

43. **Rutherford JD, Pfeffer MA, Moyé LA, Davis BR, Flaker GC, Kowey PR, et al.** Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. SAVE Investigators. Circulation 1994; 90(4):1731-8.

44. **Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliasen P, Lyngborg K, et al.** The A Clinical Trial of the Angiotensin-Converting–Enzyme Inhibitor Trandolapril in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study group. N Engl J Med 1995; 333:1670-76.

45. **Torp-Pedersen C, Køber L.** Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. Lancet 1999; 354(9172):9-12.

46. **Buch P, Rasmussen S, Abildstrom SZ, Køber L, Carlsen J, Torp-Pedersen C.** The long-term impact of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and hospital admissions in patients with left ventricular dysfunction after a myocardial infarction: follow-up to 12 years. Eur Heart J 2005; 26(2):145-52.

47. **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(8875):821-28.

48. **Cleland JG, Erhardt L, Murray G, Hall AS, Ball SG.** Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study Investigators. Eur Heart J 1997; 18(1):41-51.

49. **Hall AS, Murray GD, Ball SG.** Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. Acute Infarction Ramipril Efficacy. Lancet 1997; 349 (9064):1493-7.

50. **Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B.** The SMILE study: the rationale, design, organization and definition of the objectives. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation. Ann Ital Med Int 1993 Oct-Dec; 8(4):230-4.

51. **de Kam PJ, Voors AA, van den Berg MP, van Veldhuisen DJ, Brouwer J, Crijns HJ, et al.** Effect of very early angiotensin-converting enzyme inhibition on left ventricular dilation after myocardial infarction in patients receiving thrombolysis: results of a meta-analysis of 845 patients. FAMIS, CAPTIN and CATS Investigators. J Am Coll Cardiol 2000; 36(7):2047-53.

52. **Pilote L, Abrahamowicz M, Rodrigues E, Eisenberg MJ, Rahme E.** Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? Ann Intern Med 2004; 141(2):102-12.

53. **Hennessy S, Kimmel SE.** Is improved survival a class effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors? Ann Intern Med 2004; 141(2):157-8.

54. **Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group.** Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial.

Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet 2002 Sep 7; 360(9335):752-60.

55. **Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al.** The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341(10):709-17.

56. **Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, Lopez-Sendon J, Zannad F, et al.** EPHESUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. Cardiovasc Drugs Ther 2001Jan; 15 (1):79-87.

57. **Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al.** Eplerenone, a selective aldosterone blocker in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348(14):1309-21.

58. **Pitt B, Ferrari R, Gheroghiade M, van Veldhuisen DJ, Krum H, McMurray J, et al.** Aldosterone Blockade in Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure. Clin Cardiol 2006; 29(10):434-38.