

Editorial

A mayor riesgo, más beneficio: bloqueo del sistema renina-angiotensina tras intervención coronaria percutánea en pacientes con síndrome coronario agudo



Higher risk, high yield: renin-angiotensin system blockade after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome

Umair Khalid, Hani Jneid y Anita Deswal*

Section of Cardiology, Michael E. DeBakey VA Medical Center & Baylor College of Medicine, Houston, Texas, Estados Unidos

Es bien conocido el beneficio que aporta el bloqueo del sistema renina-angiotensina (SRA) en cuanto a la mortalidad y la morbilidad de los pacientes con infarto agudo de miocardio, en especial cuando hay una disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI). Sin embargo, los datos proceden en gran parte de una época en que las tasas de intervención coronaria percutánea (ICP) en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) eran muy bajas y la mayoría de los pacientes podían no estar recibiendo el tratamiento médico óptimo recomendado hoy, lo que incluye el tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble y las estatinas de alta intensidad¹⁻³.

Por ello, en un reciente artículo publicado en *Revista Española de Cardiología*, Raposeiras-Roubín et al. han examinado la asociación entre el bloqueo del SRA en el momento del alta hospitalaria y la mortalidad a 1 año en un estudio observacional de 15.401 pacientes con SCA tras la ICP incluidos en el registro multicéntrico BLEEMACS desde noviembre de 2003 hasta junio de 2014⁴. Se incluyó en el registro a pacientes de Norteamérica (Canadá), Sudamérica (Brasil), Europa y Asia (China, Japón). El 75% de los pacientes fueron dados de alta en tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II). Hubo diferencias significativas en las características iniciales de los pacientes a los que se prescribió un bloqueo del SRA al alta y los pacientes a los que no se prescribió. En comparación con los pacientes dados de alta en tratamiento de IECA/ARA-II, los dados de alta sin esta medicación presentaban una menor carga de comorbilidad, así como un perfil de riesgo cardiovascular más bajo. Por ejemplo, en el grupo de pacientes dados de alta con tratamiento de IECA/ARA-II, el 25% de los pacientes tenían diabetes mellitus y el 61%, hipertensión; mientras que en los dados de alta sin IECA/ARA-II un 22% tenían diabetes y un 50%, hipertensión. Se observó una diferencia similar entre los 2 grupos por lo que respecta a la dislipemia. Además, hubo un porcentaje más alto (16,1%) de pacientes dados de alta en tratamiento de IECA o ARA-II con disfunción sistólica del VI (fracción de eyección del VI [FEVI] ≤ 40%) en comparación con lo observado en los dados de alta sin bloqueo del SRA (11,9%). Es de

destacar que los bloqueadores beta y las estatinas se prescribieron también con más frecuencia en el grupo al que se prescribió un bloqueo del SRA. Teniendo en cuenta la presencia de estas diferencias significativas iniciales entre los 2 grupos, además de los análisis tradicionales con modelización de los riesgos instantáneos para el tiempo hasta el evento, los investigadores realizaron también análisis sofisticados de emparejamiento por puntuación de propensión. En este sentido, el emparejamiento por puntuación de propensión redujo el tamaño del grupo de estudio de 15.401 a 7.530 (3.765 pacientes en el grupo con bloqueo del SRA y otros tantos en el grupo sin bloqueo).

El análisis general en esta cohorte de SCA tras la ICP puso de manifiesto una reducción del riesgo relativo (RRR) significativa del 23% ($p = 0,001$) asociada con el uso del bloqueo del SRA. Sin embargo, en un análisis de subgrupos definidos según la FEVI, se observó una asociación significativa entre la reducción de la mortalidad y el uso de IECA o ARA-II en los pacientes con FEVI ≤ 40% (RRR del 43% para la mortalidad a 1 año) en comparación con una asociación poco uniforme en los pacientes con FEVI > 40% (para la interacción según el grupo de FEVI, $p = 0,008$). Además, en el grupo con FEVI > 40%, el bloqueo del SRA se asoció con una RRR de la mortalidad de los pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) del 56%, mientras que no se observó un beneficio significativo en los pacientes con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST). En los pacientes con FEVI > 40% pero con al menos 1 marcador de riesgo alto, como diabetes, insuficiencia cardíaca (IC), hipertensión o insuficiencia renal, se observó una tendencia a una menor mortalidad con el empleo de IECA, pero esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0,09$). Considerados en conjunto, estos datos indican que los pacientes con un riesgo máximo, sobre todo los que presentan disfunción sistólica del VI y los que han sufrido un IAMCEST, son los que obtienen el máximo beneficio con el bloqueo del SRA.

Los resultados de este estudio observacional deben evaluarse teniendo presentes las limitaciones asociadas al diseño del estudio. No se asignó a los pacientes aleatoriamente a los grupos de tratamiento con bloqueo del SRA y sin bloqueo, y hubo diferencias importantes entre los 2 grupos en cuanto a las características iniciales. Se prescribieron IECA en el momento del alta a alrededor del 75% de los pacientes, y no se conocen las razones para el uso o la falta de uso del bloqueo del SRA. A pesar de un ajuste multivariante exhaustivo y del emparejamiento por puntuación de propensión, es posible que haya factores de confusión residuales, como el

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.02.017>

* Autor para correspondencia: Michael E. DeBakey VA Medical Center (111B), Baylor College of Medicine, 2002 Holcombe Blvd., Houston, TX 77030, Estados Unidos.

Correo electrónico: adeswal5@gmail.com (A. Deswal).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.07.027>

0300-8932/Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

Tabla 1
Guías de cardiología AHA/ACC y ESC para el uso de IECA y ARA-II en pacientes con SCA

	Guía AHA/ACC	Guía ESC
SCA IAMSEST	2014 ¹² CLASE I 1. Debe iniciarse y continuarse indefinidamente la administración de IECA a todos los pacientes con FEVI < 0,40 o que tengan hipertensión, diabetes mellitus o enfermedad renal crónica estable, salvo que estén contraindicados (A) 2. Se recomienda el empleo de ARA-II en los pacientes con IC o infarto de miocardio con FEVI < 0,40 que no toleran los IECA (A) CLASE IIa Es razonable el empleo de ARA-II en otros pacientes con cardiopatías u otras enfermedades vasculares que no toleran los IECA (B) CLASE IIb Puede ser razonable el empleo de IECA en todos los demás pacientes con cardiopatías u otras enfermedades vasculares (B)	2015 ¹⁴ CLASE I Se recomienda un IECA (o un ARA-II en el caso de que no se toleren los IECA) para pacientes con FEVI ≤ 40% o IC, hipertensión o diabetes, salvo que estén contraindicados (A)
SCA IAMCEST	2013 ¹³ CLASE I 1. Debe administrarse un IECA en las primeras 24 h a todo paciente con IAMCEST de cara anterior, IC o FEVI < 0,40, salvo que estén contraindicados (A) 2. Debe administrarse un ARA-II a los pacientes con IAMCEST e indicación de uso, pero no en el caso de que el paciente no tolere los IECA (B) CLASE IIa Es razonable el empleo de IECA en todo paciente con IAMCEST y sin contraindicaciones (A)	2017 ¹⁵ CLASE I 1. Se recomienda el empleo de IECA, empezando en las primeras 24 h tras un IAMCEST, en los pacientes con signos de IC, disfunción sistólica del VI, diabetes o un infarto de cara anterior (A) 2. Un ARA-II, preferiblemente valsartán, es una alternativa a los IECA para los pacientes con IC y/o disfunción sistólica del VI, en especial los que no toleran los IECA (B) 3. El tratamiento con IECA (o ARA-II si el paciente no los tolera) está indicado en cuanto se alcanza la estabilidad hemodinámica para todo paciente FEVI ≤ 40% documentada o signos de IC, con objeto de reducir el riesgo de hospitalización y muerte (A) CLASE IIa Debe considerarse el posible empleo de IECA para todo paciente sin contraindicaciones (A)

ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; SCA: síndrome coronario agudo.

derivado de la indicación basal de uso de estos fármacos. Además, el estudio tuvo un seguimiento relativamente corto de 1 año. Tan solo se examinó la mortalidad por cualquier causa y no se evaluaron resultados como las hospitalizaciones por IC. Además, la menor mortalidad 1 año después del alta de los pacientes con FEVI > 40% (el 3,1 frente al 6,9% de los pacientes con FEVI ≤ 40%), junto con el tamaño muestral, pueden haber dificultado la detección de diferencias de menor magnitud.

¿Cómo situar los resultados de este estudio observacional en el contexto de otros estudios publicados anteriormente, incluidos los ensayos clínicos aleatorizados que son la base de las guías de práctica clínica? Los datos son sólidos respecto al beneficio aportado por los IECA (o los ARA-II en los pacientes que no toleran los IECA) en cuanto a la mortalidad a corto y largo plazo y otros resultados cardiovasculares y de IC, incluido el estado posterior al infarto de miocardio con FEVI reducida, la IC tras un infarto de miocardio independientemente de la FEVI y después de un IAMCEST de cara anterior. Estos datos se basan en los resultados de ensayos clínicos aleatorizados^{1–3,5}. Además, un metanálisis de ensayos realizados en pacientes con infarto agudo de miocardio tratados con IECA mostró un beneficio temprano y uniforme a corto plazo cuando el empleo de los fármacos se inició precozmente tras el infarto de miocardio¹. Además los datos que muestran un beneficio uniforme con el empleo de IECA y ARA-II en los ensayos clínicos realizados en la IC crónica con FEVI reducida se han extrapolado también para considerar que se obtiene un beneficio crónico en los pacientes con infarto agudo de miocardio y FEVI reducida⁶.

En cambio, no hay datos que procedan exclusivamente de ensayos clínicos respecto al beneficio aportado por el bloqueo del SRA en cuanto a los resultados a más largo plazo tras un infarto de miocardio no ubicado en la pared anterior, en los que tienen una

FEVI conservada y en los que no presentan IC. En 3 grandes ensayos aleatorizados en los que se examinó el papel de los IECA en pacientes con factores de riesgo de enfermedad aterosclerótica o con enfermedad aterosclerótica crónica ya establecida, los efectos beneficiosos del bloqueo del SRA se observaron en los pacientes con mayor riesgo^{7–9}, pero no en el ensayo realizado en pacientes con bajo riesgo y enfermedad coronaria, que en su mayoría estaban tratados con revascularización y recibían un tratamiento médico agresivo que incluía medicación hipolipemiente⁹.

Los datos de ensayos clínicos parecen ser coherentes con la hipótesis de que el grado de disfunción del VI es uno de los factores pronósticos más importantes en los pacientes que sobreviven a un infarto de miocardio. Tras la lesión inicial, el tejido miocárdico viable residual sufre un mayor remodelado y dilatación, que conducen a un empeoramiento de la función del VI. El grado de disfunción del VI viene dado por el tamaño y la antigüedad de la cicatriz^{3,4}. Los estudios clínicos han demostrado que estas disfunción y dilatación del VI se atenúan con el bloqueo del SRA mediante IECA/ARA-II^{5,10}. Por otra parte, estos fármacos pueden tener propiedades antiinflamatorias, antitrombóticas y antiaterogénicas que pueden reducir el riesgo de episodios recurrentes de SCA^{3,4,6,11}.

Respecto a los datos procedentes de los ensayos clínicos antes comentados, es preciso advertir de que corresponden a una época anterior al uso frecuente de la ICP para la revascularización en el SCA y en la que los pacientes podían no haber recibido un tratamiento médico óptimo con la inclusión de una terapia antiagregante plaquetaria combinada doble y estatinas. Sin embargo, el beneficio uniforme y significativo observado en estos ensayos clínicos constituye el fundamento de las recomendaciones actuales para el uso del bloqueo del SRA en los pacientes con SCA de IAMSEST y IAMCEST. Las recomendaciones actuales para el uso de estos

fármacos tanto en la guía de *American Heart Association/American College of Cardiology* como en la de la Sociedad Europea de Cardiología para el IAMSEST y el IAMCEST se resumen en la tabla 1^{12–15}.

Los resultados del estudio observacional de Raposeiras-Roubín et al. en pacientes con SCA tras una ICP son en general coherentes con lo indicado en las guías⁴. En los pacientes en mayor riesgo, como aquellos con FEVI reducida ($\leq 40\%$) y los pacientes con IAMCEST pero con FEVI conservada, hubo una asociación beneficiosa significativa del bloqueo del SRA (con IECA o ARA-II) con la mortalidad a 1 año. Sin embargo, el efecto beneficioso no se observó en el grupo con menor riesgo, FEVI $> 40\%$ e IAMSEST. Aunque los investigadores examinaron algunos otros estudios observacionales en los que se abordó la misma cuestión en la época actual post-ICP y observaron algunos resultados contradictorios, el carácter observacional de esos estudios y la limitación del tamaño muestral no permiten extraer conclusiones definitivas. Teniendo en cuenta los datos existentes, los médicos deben seguir las recomendaciones de las guías actuales de *American Heart Association/American College of Cardiology* y de la Sociedad Europea de Cardiología para el uso de IECA y ARA-II tras un SCA, incluso para los pacientes sometidos a revascularización. Serán necesarios datos de ensayos clínicos prospectivos en pacientes tratados con revascularización por IAMSEST con FEVI conservada, para abordar la laguna existente en el conocimiento y orientar la práctica clínica en esa población de pacientes.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation*. 1998;97:2202–2212.
2. Flather M, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: A systematic overview of data from individual patients. *Lancet*. 2000;355:1575–1581.
3. Kazi D, Deswal A. Role and optimal dosing of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure. *Cardiol Clin*. 2008;26:1–14.
4. Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Cespón-Fernández M, et al. Impact of renin-angiotensin system blockade on the prognosis of acute coronary syndrome based on left ventricular ejection fraction. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:114–122.
5. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893–1906.
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:776–803.
7. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2058–2068.
8. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145–153.
9. The European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782–788.
10. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Braunwald E. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1988;319:80–86.
11. O'Keefe JH, Wetzel M, Moe RR, Bronsnahen K, Lavie CJ. Should an angiotensin-converting enzyme inhibitor be standard therapy for patients with atherosclerotic disease? *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1–8.
12. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e139–e228.
13. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:e78–e140.
14. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment Elevation. *Eur Heart J*. 2016;37:267–315.
15. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119–177.