

# Trabajos seleccionados

## Enalapril en la angina inestable. Estudio multicéntrico ENAI

C. D. TAJER <sup>Δ</sup>, H. GRANCELLI <sup>Δ</sup>, A. HIRSCHSON PRADO <sup>Δ</sup>, C. BARRERO <sup>Δ</sup>, J. GAGLIARDI, M. GONZALEZ <sup>Δ</sup>, M. TRAIBER, A. CHARASK, V. MAURO\*, J. SANTOPINTO <sup>Δ</sup>, F. KOCH <sup>Δ</sup>, M. AMUCHASTEGUI <sup>Δ</sup> e Investigadores del Grupo ENAI

Red Multicéntrica del Comité de Investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología

\* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 9/95 Aceptado: 9/95

Dirección para separatas: Dr. Carlos D. Tajer, Caracas 63, 6º piso, Buenos Aires, Argentina

<sup>Δ</sup> Miembro Titular SAC

### Antecedentes

Los inhibidores de la enzima convertidora han reducido la incidencia de angina inestable e infarto a largo plazo, pero la hipótesis de un efecto antiisquémico agudo no ha sido evaluada.

### Objetivos

Evaluar el efecto del enalapril sobre la evolución aguda de la angina inestable. Se determinó un punto final combinado de evolución desfavorable, que incluía el desarrollo de angina recurrente o refractaria, infarto, revascularización de urgencia y/o muerte durante los primeros 7 días. Se seleccionaron como puntos finales secundarios: a) efectos del enalapril sobre cada uno de los componentes del evento combinado; b) efecto sobre el evento combinado excluyendo el primer día de evolución.

### Método

Se incluyeron 1.027 pacientes con angina inestable definida por la presencia de cambios electrocardiográficos o antecedentes coronarios, en 74 centros de todo el país. Se trataron en forma randomizada y doble ciego con enalapril *versus* placebo. Se excluyeron los pacientes con enzimas elevadas, hipotensión o urea > 0,70 g/l. Se comenzó en las primeras 6 horas con 2,5 mg de enalapril o placebo, y se continuó con 5 mg seis horas más tarde. Se siguió con una dosis de 5 mg cada 12 horas (primeros 520 pacientes) o 10 mg cada 12 horas (507 pacientes). Se consideró angina recurrente a la reaparición de síntomas con cambios electrocardiográficos o repercusión hemodinámica, y refractaria cuando ocurría bajo tratamiento completo.

### Resultados

Se excluyeron 5 pacientes del análisis por datos insuficientes, quedando una población de 1.022 pacientes, 506 con enalapril y 516 con placebo. La edad promedio fue 62 ± 12 años, 68,1% sexo masculino, 74,1% con cambios electrocardiográficos. El tratamiento fue suspendido por efectos adversos en el 15,4% de los pacientes del grupo enalapril y 12% en el grupo placebo. Los grupos resultaron balanceados en edad y antecedentes, salvo la mayor prevalencia de infarto previo en el grupo enalapril y de cambios electrocardiográficos en el grupo placebo. Se resumen los resultados:

	Enalapril		Placebo		p
	n	%	n	%	
Evento combinado	136	26,9	126	24,4	0,40
Angina recurrente	112	22,1	112	21,7	0,99
Angina refractaria	38	7,5	41	7,9	0,88
Infarto	15	3,0	14	2,7	0,95
Revascularización	38	7,3	29	5,7	0,40
Muerte	9	1,8	7	1,4	0,77

Las diferencias no fueron significativas. No se observaron diferencias en los pacientes evaluados, excluyendo el primer día y comparando 5 o 10 mg cada 12 horas.

#### **Conclusiones**

El enalapril fue bien tolerado junto a la múltiple medicación utilizada en la angina inestable. No se observaron influencias sobre la evolución de la actividad isquémica en forma aguda. La coincidencia entre estos hallazgos y los informes recientes de los estudios GISSI 3 e ISIS 4 en fase aguda del infarto, en los que no se evidenció beneficio sobre la incidencia de reinfarcto o angina posinfarto, sugiere que los efectos beneficiosos de los inhibidores de la enzima convertidora en pacientes en tratamiento crónico se relacionan probablemente con un efecto a largo plazo de estabilización de la placa. *REV ARGENT CARDIOL* 1996; 64 (1): 31-47.

*Palabras clave* Inhibidores de la enzima convertidora - Angina inestable - Enalapril - Estudio multicéntrico

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I en angiotensina II ejercen un efecto beneficioso en el control de la presión arterial y la insuficiencia cardíaca, constituyendo hoy drogas de primera línea en el tratamiento de ambas patologías. En los estudios controlados que evaluaron el efecto de los inhibidores de la enzima convertidora en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica o con deterioro de la función sistólica (SOLVD, SOLVD Prevention y SAVE) se evidenció una marcada reducción de la mortalidad y de la morbilidad por insuficiencia cardíaca. (1-3) Un hallazgo inesperado y repetido en los tres estudios fue la disminución de la incidencia de infartos en el seguimiento, de la necesidad de internación por angina inestable y de revascularización miocárdica. (4, 5) No es sencillo explicar el mecanismo por el cual estas drogas contribuyeron a la reducción de eventos como el infarto o la angina inestable, vinculados habitualmente a un accidente de la placa aterosclerótica. Se han planteado diferentes hipótesis que pueden agruparse conceptualmente en tres: a) un efecto beneficioso sobre la estabilidad hemodinámica y el control de la presión arterial, que prevendría crisis hipertensivas, episodios de edema agudo de pulmón o hipoflujo, generadores de isquemia miocárdica; b) efectos sobre la progresión de la arterioesclerosis, con estabilización de la placa y menor tendencia a la ruptura; c) efecto antiisquémico directo, por acción antiagregante plaquetaria, anti-trombótica y vasodilatadora. (6) La angina inestable es una causa frecuente de internación en unidad coronaria, y a pesar de la mejoría en el tratamiento médico en los últimos años con la incorporación de nitroglicerina intravenosa, aspirina y heparina, (7-9) persiste una importante incidencia de infarto, muerte o refractariedad, (10) relacionada con una alteración de la vasomotilidad y un estado protrombótico local. El posible efecto antiisquémico directo de los inhibidores de la enzima convertidora podría ser una contribución al control de los síntomas y complicaciones en la angina inestable. El objetivo del estudio ENAI fue evaluar prospectivamente si la ad-

ción del enalapril al tratamiento convencional de este síndrome contribuye a una mejor evolución precoz. El estudio permitió evaluar no sólo el papel clínico de esta medicación, sino contribuir a la delimitación fisiopatológica de los mecanismos de su acción beneficiosa.

#### **MATERIAL Y METODO**

ENAI (enalapril en angina inestable) es un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado contra placebo, con la participación de 72 unidades de cuidado intensivo de todo el país (ver Apéndice).

#### **Criterios de inclusión**

1) Fuerte sospecha de angina inestable que motivara la internación en unidad de cuidado intensivo, definida por la presencia de angina en las últimas 24 horas y que cumpla por lo menos uno de los dos criterios subsiguientes: a) angor con cambios electrocardiográficos intradolor o evolutivos; b) angor característico de reposo con cardiopatía isquémica conocida (infarto previo, cinecoronariografía con lesiones significativas, angioplastia o cirugía de revascularización previa, ergometría positiva por ST y/o angor).

2) Menos de seis horas desde el ingreso a unidad coronaria.

Se recomendó comenzar el tratamiento lo antes posible, permitiéndose un período de observación de seis horas para descartar infarto de miocardio a través de la evolución electrocardiográfica y enzimática, y a su vez evaluar la respuesta inicial de la presión arterial a la medicación para intentar evitar la hipotensión arterial.

#### **Criterios de exclusión**

Los criterios de exclusión para el estudio fueron: 1) presión arterial sistólica menor a 110 mmHg con el tratamiento médico inicial, o signos de hipoperfusión sistémica; 2) contraindicaciones para el uso de inhibidores de la enzima convertidora; 3) indicación

ineludible de inhibidores de la enzima convertidora a juicio del médico tratante; 4) indicación cierta de cirugía o angioplastia en las primeras 72 horas; 5) pacientes que vinieran recibiendo inhibidores de la enzima convertidora hasta la internación; 6) urea al ingreso mayor que 70 mg%; 7) valores de CK mayores al doble del normal para la institución; 8) otras cardiopatías que pudieran influir en la evolución (miocardiopatías, valvulopatías, etc.); 9) infarto de miocardio en los últimos 30 días; 10) angina inestable vinculada con causas secundarias (anemia, tirotoxicosis, fiebre en el posoperatorio, taquiarritmias, etc.).

#### Tratamiento con enalapril. Dosificación

La selección del tratamiento farmacológico quedó a criterio del médico tratante. Se adicionó a ese tratamiento enalapril o placebo. Se seleccionó para la primera fase del estudio utilizar una dosis de 5 mg cada 12 horas.

Esta decisión inicial, de utilizar una dosis baja, se basó en que esta droga no se había testado en la angina inestable, y que podía esperarse que el uso concomitante de otras medicaciones hipotensoras interactuara negativamente. En la primera fase del estudio (520 pacientes) se utilizó la siguiente secuencia: 2,5 mg dentro de las 6 horas posingreso para evaluar la tolerancia, y 6 horas después de la primera dosis se comenzaba con 5 mg cada 12 horas. El análisis de las primeras 300 historias remitidas demostró que no existía motivo para no incrementar la dosis debido a la ausencia de efectos colaterales, e incluso una incidencia de hipotensión arterial similar en ambos grupos. Dado que en los estudios en los que se observó beneficio sobre la incidencia de angina inestable y reinfarto se utilizó la dosis de 10 mg cada 12 horas, en la segunda mitad del estudio se elevó el esquema de mantenimiento a 10 mg cada 12 horas, la que fue recibida por 507 pacientes. El esquema de dosificación en esta etapa fue una dosis inicial de 2,5 mg, una segunda dosis de 5 mg 6 horas más tarde, y luego 10 mg cada 12 horas. A los fines del análisis, se consideró sólo los grupos droga y placebo, en forma independiente de la dosis alcanzada. Como dato subsidiario se analizó si se observaban tendencias diferentes entre las dos dosis testeadas. No se incrementaba la dosis en caso de hipotensión o signos de hipoperfusión que no cedían rápidamente al corregir el estado de hidratación o disminuir la dosis de otros vasodilatadores. El tratamiento fue continuado hasta el séptimo día, o hasta el alta si ésta era dada precozmente.

Los criterios para reducir la dosis o suspender el tratamiento en forma transitoria o definitiva fueron: 1) hipotensión sostenida que no revirtiera con la suspensión de vasodilatadores o expansión; 2) duplica-

ción de los niveles de urea y/o creatinina; 3) sospecha de efecto adverso vinculable a la medicación; 4) otras circunstancias a juicio del médico tratante. Si el efecto colateral era leve o la circunstancia clínica que obligó a la suspensión transitoria se solucionaba, se recomendó reiniciar el tratamiento hasta cumplir los 7 días establecidos por el protocolo.

#### Historia clínica y definiciones

Se consignaron en la historia clínica la forma de presentación y actividad de la angina, antecedentes, parámetros clínicos iniciales, medicación previa, y los datos evolutivos. Se registró la presión arterial, el número de episodios anginosos diarios, el tratamiento administrado día a día y los niveles de KPTT en el caso de tratamiento con heparina.

A los fines de la estandarización de los informes sobre estudios de angina inestable, Braunwald propuso una clasificación que divide inicialmente a la población en tres grupos: A) angor relacionado con causas secundarias, como anemia, hipertensión, etc.; B) angor de reciente comienzo o progresivo, sin causas secundarias; C) angina posinfarto. A su vez se divide cada grupo de acuerdo con la circunstancia y actividad reciente de la angina: I) angina de menores esfuerzos pero no en reposo en las últimas 24 horas; II) angina de reposo pero no en las últimas horas; y III) angina de reposo en las últimas 24 horas. (11) Se analizó la distribución de la población en estos grupos, y también dividida, de acuerdo con los antecedentes, en angina progresiva o de reciente comienzo. (12)

A los efectos del protocolo se establecieron prospectivamente los siguientes criterios para los eventos evolutivos:

**Angina recurrente:** todo episodio isquémico de reposo posterior al comienzo del tratamiento con enalapril o placebo que cumpliera al menos uno de los siguientes criterios: 1) angor con cambios electrocardiográficos intradolor; 2) angor con repercusión hemodinámica (signos de bajo gasto cardíaco o de hipertensión venocapilar); 3) angor que motivara una indicación de cinecoronariografía o intervención de urgencia a juicio del médico tratante; 4) descompensación hemodinámica con cambios electrocardiográficos aun en ausencia de angina.

**Angina refractaria:** recurrencia de angina que cumpliera uno o más de los criterios enunciados más arriba, luego de la instauración del tratamiento completo. Se recomendó considerar tratamiento completo a la suma de: 1) aspirina y heparina en dosis de anticoagulación; 2) nitroglicerina intravenosa; 3) tratamiento combinado de betabloqueantes y/o bloqueantes cálcicos, que mantuvieran la presión arterial en niveles normales y la frecuencia cardíaca menor a 70 por minuto, antes o entre los episodios, y/o que otros motivos impidieran la utilización de dosis

Tabla 1  
Características demográficas, factores de riesgo, antecedentes y tratamientos previos de la población.  
Datos generales y distribución de acuerdo al grupo enalapril o placebo

	Población general (n = 1.022)		Enalapril (n = 506)		Placebo (n = 516)		p
	n	%	n	%	n	%	
Edad	62,4 ± 11,5		62,4 ± 11,5		62,3 ± 11,6		0,87
Sexo masculino	699	68,4	337	66,6	362	70,2	0,24
Tabaquismo	339	33,2	171	33,8	168	32,6	0,74
Ex tabaquista	268	26,6	126	25,2	142	28,0	0,35
Hipertensión	607	59,5	291	57,7	316	61,2	0,25
Diabetes	206	20,2	91	18,0	115	22,3	0,10
Colesterol	490	49,0	235	47,5	255	50,5	0,37
Triglicéridos	215	22,0	103	21,3	112	22,6	0,66
Obesidad	406	39,9	207	41,1	199	38,8	0,49
Antecedentes familiares	344	34,1	177	35,4	167	32,9	0,43
Angina previa	797	78,1	392	77,5	405	78,6	0,70
Infarto previo	321	31,5	174	34,4	147	28,6	0,046
Coronariografía previa	283	27,8	148	29,4	135	26,3	0,30
Cirugía previa	86	8,4	46	9,1	40	7,8	0,51
Angioplastia previa	75	7,4	41	8,2	34	6,6	0,39
Insuficiencia cardíaca	52	5,1	30	6,0	2	4,3	0,27
Tratamiento previo:							
Betabloqueantes	349	34,1	175	34,6	174	33,7	0,82
Bloqueantes cálcicos	334	32,7	167	33,0	167	32,4	0,87
Aspirina	516	50,5	260	51,4	246	47,8	0,29

mayores (asma bronquial, hipersensibilidad, prolongación del PR, etc.). Estos criterios fueron modificados de la propuesta de Morrison. (13) El médico tratante podía afirmar el diagnóstico de angina refractaria aun sin utilizar alguno de los fármacos cuando éstos implicaban un riesgo adicional, como el antecedente reciente de hemorragia digestiva ante la utilización de aspirina o heparina.

**Infarto de miocardio:** se diagnosticó con la presencia de dos de los tres criterios clásicos: dolor prolongado, duplicación de los niveles de CK, y aparición de nuevas ondas Q en dos o más derivaciones contiguas. Si en las primeras 24 horas se observaba elevación enzimática y cambios electrocardiográficos, pero sin repetición de angina, se consideró el cuadro como infarto de ingreso, y no fue considerado evento evolutivo.

**Revascularización miocárdica de urgencia:** angioplastia o cirugía en la primera semana por indicación clínica. A los fines del protocolo se excluyeron los pacientes que ya tenían indicación de intervención al ingreso, y se recomendó no indicar estos procedimientos en los primeros 7 días, salvo en presencia de isquemia recurrente grave.

#### Objetivo principal y secundarios

Se definió como punto final principal, indicativo de evolución desfavorable, a la incidencia combinada de isquemia recurrente, refractaria, infarto, revascularización de urgencia o muerte en la primera semana de evolución.

Como objetivos secundarios se establecieron: a) el mismo criterio de evolución desfavorable, pero

excluyendo los eventos de las primeras 24 horas de evolución. Se eligió este período porque se estimaba que sólo luego de las 24 horas el 90% de los pacientes estarían tratados con la dosis máxima esperada de enalapril o placebo. Existía una preocupación ante la posibilidad de que los eventos precoces pudieran sesgar el resultado en un período en el cual la medicación había sido administrada con niveles aún bajos; b) incidencia individual de cada uno de los eventos desfavorables que componían el punto final combinado; c) reiteración de episodios anginosos, aún sin cumplir los criterios estrictos de angina recurrente, el número de episodios y su asociación con cambios electrocardiográficos; d) comparación de los efectos de las dos dosis testeadas (10 y 20 mg por día) sobre el punto final combinado.

#### Cálculo de la muestra y análisis estadístico

El estudio tuvo inicialmente un diseño de piloto, con un poder del 50% para detectar una reducción del 20% de la incidencia del evento combinado (de 30% en el grupo placebo a 24% en el grupo enalapril), para lo que se estimó un total de 600 pacientes. Luego de haber testado la tolerancia a la dosis baja se decidió incrementar la muestra a 1.030 pacientes, estimando un poder del 80% para detectar una reducción de un 30% del punto final combinado.

El análisis comparativo entre droga y placebo se realizó respetando el criterio de "intención de tratar". Para evaluar la adecuación de la randomización y la respuesta evolutiva al tratamiento se realizó la prueba de T para las variables continuas y del chi

**Tabla 2**  
**Características del cuadro anginoso, cambios electrocardiográficos y parámetros clínicos al ingreso.**  
**Datos generales y distribución de acuerdo al grupo enalapril o placebo**

Características de la angina:	Población general		Enalapril		Placebo		p
	n	%	n	%	n	%	
Episodios en las últimas 24 horas	2,23 ± 1,9		2,20 ± 1,89		2,22 ± 1,92		0,83
Dolor más prolongado (minutos)	54,8 ± 80		51,7 ± 80		60,0 ± 90		0,12
Horas desde el último dolor	3,16 ± 4,8		2,98 ± 4,9		3,33 ± 4,7		0,25
Tensión sistólica al ingreso	141,7 ± 23		141 ± 23		142 ± 23		0,60
Frecuencia cardíaca al ingreso	77,1 ± 29		75 ± 15		78 ± 39		0,09
Mala respuesta a nitritos	122	12,2	61	12,3	61	12,0	0,39
Angina de reposo	905	90,1	451	90,9	454	89,4	0,65
Disnea	259	25,9	138	28,0	121	23,9	0,14
Alteración electrocardiográfica	772	75,7	368	72,9	404	78,4	0,045
Elevación ST	279	36,1	138	37,5	141	34,8	
Depresión ST	98	12,7	47	12,8	51	12,6	
Onda T	396	51,2	183	49,7	213	52,6	0,70
Rales	130	13,1	65	13,2	65	13,0	0,70
Edema sacro	19	1,9	11	2,2	8	1,6	0,49
Edema en la radiografía de tórax	54	5,3	33	6,6	21	4,1	0,10
Angina de reciente comienzo	702	68,7	348	68,8	355	68,8	
Angina progresiva	320	31,3	158	31,2	161	31,2	0,95
Grupo IIIb de Braunwald	905	90,1	451	90,9	454	89,3	
Grupo Ib de Braunwald	99	9,9	45	9,1	54	10,6	0,65

cuadrado, con las correcciones de Yates o Fisher, para las variables discretas, según correspondiera. Se compararon con el método de chi cuadrado a los fines del resultado general. En caso de distribución no gaussiana se aplicaron pruebas no paramétricas, como la de Kruskal-Wallis. Se analizó la interacción de diferentes variables con la respuesta al enalapril con el análisis bivariado de Mantel-Haenszel. Para establecer el valor independiente del tratamiento aplicado y su eventual interacción con otras variables se realizó un análisis multivariado por regresión lineal y regresión logística. Se utilizó para el almacenamiento de los datos y análisis univariado una base especialmente diseñada con Epi Info 5.0 para computadoras personales, (14) y para el análisis multivariado el programa CSS Statistica. (15) Se consideró significativo para todas las comparaciones un valor de p menor de 0,05.

## RESULTADOS

Entre noviembre de 1993 y mayo de 1995 fueron incluidos 1.027 pacientes con diagnóstico de angina inestable que cumplieron con los criterios de inclusión requeridos. Fueron excluidos 5 pacientes por tener datos muy incompletos en la historia clínica. Se analizaron entonces 1.022 pacientes, de los cuales 506 fueron randomizados al grupo enalapril y 516 al grupo placebo.

### Datos basales

Las características demográficas de la población, factores de riesgo, antecedentes y tratamientos pre-

vios, se resumen en la Tabla 1. La edad promedio fue de 62,4 años, el 68,4% de sexo masculino. La distribución en los grupos enalapril y placebo fue muy similar, salvo una mayor incidencia de infarto previo en el grupo enalapril (34,4% versus 28,6%; p = 0,046).

La Tabla 2 muestra el tipo de cuadro anginoso, cambios electrocardiográficos y parámetros clínicos al ingreso. Debido a los criterios de inclusión, todos los pacientes presentaron un cuadro de angina inestable bien definida, con un 90% de la población con angina de reposo.

La forma clínica de angina inestable fue: angina de reciente comienzo 702 (68,7%) y angina progresiva 320 (31,3%), y se concentró en los grupos IIIB

**Tabla 3**  
**Causas de suspensión definitiva**

	Enalapril (n = 506)		Placebo (n = 516)	
	n	%	n	%
Global	78	15,4	62	12,0
Hipotensión arterial	22	4,3	12	2,3
Tos	1	0,2	2	0,4
Alergia	2	0,4	1	0,2
Elevación de urea	3	0,6	2	0,4
Elevación de creatinina	2	0,4	1	0,2
Elevación de potasio	1	0,2	0	0,0
Otras	47	9,3	44	8,5

Se expresa el número de pacientes con el evento y el porcentaje en cada grupo. Ninguna de las diferencias fue estadísticamente significativa.

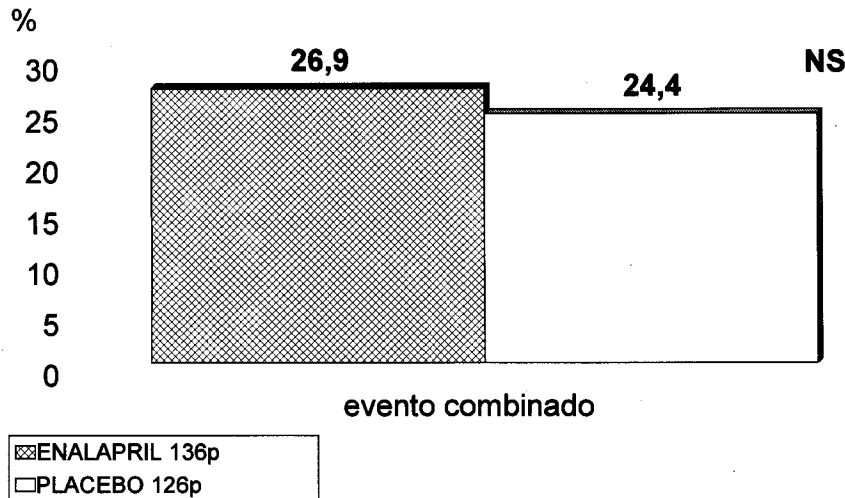


Fig. 1. Incidencia de evolución desfavorable de acuerdo al punto final combinado en los grupos enalapril y placebo. NS: no significativo. Los números en enalapril y placebo indican el número absoluto de pacientes con evento combinado.

(90,9%) y IB (9,1%) de la clasificación de Braunwald. El 26% presentó disnea asociada al cuadro y el 21,7% de los pacientes que utilizaron nitritos tuvo mala respuesta. La distribución de los parámetros en los grupos enalapril y placebo estuvo bien balanceada en la randomización. Sólo se observó una mayor incidencia de alteraciones electrocardiográficas en el grupo placebo (78,4% versus 72,9%;  $p = 0,045$ ).

**Tratamiento administrado**

El 86,3% de los pacientes completó el tratamiento, 84,6% en el grupo enalapril y 88% en el grupo placebo. No se observaron efectos adversos graves atribuibles al enalapril. En el 26,4% de los casos el tratamiento fue suspendido en forma transitoria o definitiva (28,4% en el grupo enalapril y 24,5% en el grupo placebo;  $p = NS$ ) y sólo en el 4,8% la suspensión fue definitiva. La causa más frecuente fue la hipotensión arterial (3,3%), sin diferencias significativas entre los grupos enalapril y placebo (Tabla 3). La dosis promedio diaria alcanzada en la primera mitad del estudio fue de  $8,3 \pm 2,5$  mg en el grupo enala-

pril y  $8,52 \pm 2,6$  mg en el grupo placebo. En la segunda mitad del estudio fue  $12,56 \pm 6,0$  mg y  $13,8 \pm 5,9$  mg respectivamente ( $p = 0,05$ ).

**Objetivo principal: evento desfavorable combinado**

Se verificó la presencia del punto final combinado de mala evolución en 262 pacientes, el 25,6% de la población, algo menor al 30% estimado en el diseño del estudio. En la Figura 1 se muestra la evolución en el grupo enalapril y placebo. El *odds ratio* para el evento final combinado para el grupo enalapril fue de 1,14, con un intervalo de confianza del 95% de 0,85 a 1,53. Debido a la distribución no homogénea en la randomización del antecedente de infarto y la presencia de cambios electrocardiográficos, se repitió el análisis ajustando ambas variables con la prueba de Mantel-Haenszel. En la Figura 2 se muestran los *odds ratio* e intervalos de confianza para los diferentes subgrupos. No hubo diferencias en la respuesta al enalapril en ninguno de ellos. Asimismo, en el gráfico se analiza la respuesta al enalapril de acuerdo con el tratamiento

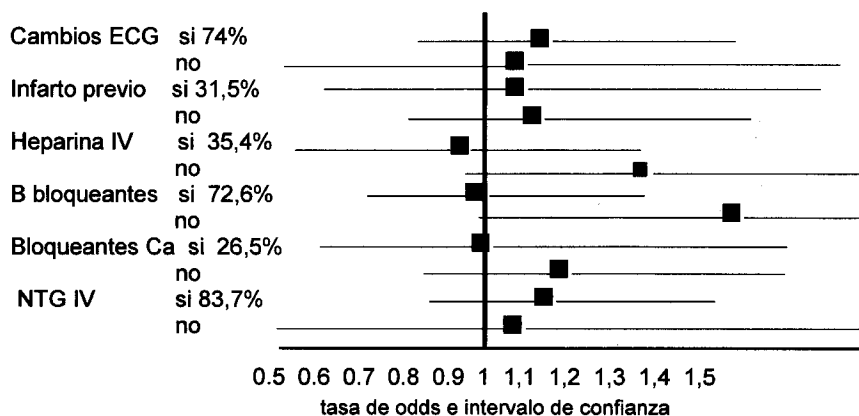


Fig. 2. Efecto del enalapril sobre el evento combinado en subgrupos. Se expresa en *odds ratio*: los que superan la unidad indican un mayor riesgo de evento combinado, y por debajo de la unidad indican un menor riesgo. Las barras laterales indican el intervalo de confianza para cada subgrupo. Cambios ECG: cambios electrocardiográficos. Los tratamientos se refieren a su indicación desde el ingreso a la unidad coronaria.  $\beta$ -bloqueantes: beta-bloqueantes. Bloqueantes Ca: bloqueantes cálcicos. NTG IV: nitroglicerina intravenosa.

Tabla 4  
Variables asociadas al desarrollo de evento final combinado

	Evento combinado		No		p
Edad	62,4 ± 11,6		62,4 ± 11,5		0,95
Episodios angor en las últimas 24 horas	2,43 ± 1,84		2,13 ± 1,92		0,025
Dolor más prolongado (minutos)	54,1 ± 93,9		56,5 ± 82,9		0,7
Horas desde el último dolor	3,26 ± 4,77		3,13 ± 4,8		0,69
Tensión sistólica al ingreso	141,5 ± 21,9		141,7 ± 24,0		0,91
Frecuencia cardíaca al ingreso	77,8 ± 51,8		76,8 ± 16,5		0,63
	n	%	n	%	
Sexo masculino	186	70,7	513	67,6	0,38
Mala respuesta a nitritos	33	12,5	89	11,7	0,8
Angina de reposo	189	72,4	488	65,7	0,003
Disnea	67	25,9	192	25,9	1,0
Alteración electrocardiográfica	218	83,2	554	73,1	0,001
Elevación ST	90	41,3	189	34,1	
Depresión ST	21	9,6	77	13,9	
Onda T	107	49,1	289	52,1	0,09
Tabaquismo	84	32,2	255	33,6	0,74
Ex tabaquista	83	32,0	185	24,7	0,02
Hipertensión	156	59,5	451	59,5	0,95
Diabetes	56	21,4	150	19,8	0,64
Colesterol	132	51,8	358	48,1	0,34
Triglicéridos	57	23,3	158	21,5	0,63
Obesidad	111	42,7	295	39,0	0,32
Antecedentes familiares	93	36,0	251	33,5	0,49
Tratamiento previo:					
Betabloqueantes	115	43,9	239	30,8	0,0001
Bloqueantes cálcicos	97	37,0	237	31,2	0,09
Aspirina	150	57,3	357	47,0	0,005
Asociación β-bloqueantes y cálcicos	48	18,3	88	11,6	0,007
Infarto previo	80	30,7	241	31,8	0,8
Coronariografía previa	88	33,7	195	25,8	0,01
Cirugía previa	23	8,8	63	8,3	0,9
Angioplastia previa	27	10,3	48	6,4	0,04
Insuficiencia cardíaca	23	8,9	29	3,8	0,002
Rales	40	15,7	90	12,1	0,26
Edema sacro	4	1,6	15	2,0	0,5
Edema en la radiografía de tórax	17	6,5	37	4,9	0,4

inicial aplicado el primer día de internación. Ninguno de los subgrupos tuvo diferencias significativas, aunque se observó una tendencia evolutiva adversa con enalapril en los pacientes que no recibieron heparina inicial o betabloqueantes.

El desarrollo de evento final combinado se asoció con una serie de parámetros al ingreso, que se resumen en la Tabla 4. Se efectuó un análisis multivariado de regresión logística múltiple, conservando su asociación con la aparición de evento combinado, la presencia de alteraciones electrocardiográficas ( $p < 0,001$ ), el uso previo de betabloqueantes ( $p < 0,001$ ) o aspirina ( $p < 0,03$ ) y el antecedente de insuficiencia cardíaca ( $p < 0,001$ ). El tratamiento con enalapril no pudo ser incluido en el modelo, confirmando la falta de efecto terapéutico observada en el análisis univariado, y descartando la eventualidad de un efecto perjudicial. Extendiendo el análisis hasta el alta hospitalaria, la incidencia de evento final combinado fue algo mayor (284 pacientes [27,8%]), sin diferencias entre los grupos enalapril (146 pacientes

[28,9%]) y placebo (138 pacientes [26,7%]). *Odds ratio* 1,11. Intervalo de confianza del 95% de 0,83 a 1,48.

#### Objetivos secundarios

**a) Efecto del enalapril sobre los eventos analizados separadamente.** En la Tabla 5 se observa que los efectos sobre la incidencia de angina recurrente, angina refractaria, infarto, muerte y revascularización de urgencia fueron similares en los grupos enalapril y placebo.

Se analizaron las variables individuales asociadas al desarrollo de infarto en 29 pacientes (2,83%) y la asociación de infarto o muerte definida como evento mayor en 42 pacientes (4,1%), reiterando un análisis multivariado por regresión logística múltiple para establecer un eventual papel del enalapril. Cuatro variables al ingreso se relacionaron con la aparición de infarto: la mala respuesta a los nitritos (31% en el grupo infarto y 11,6% en los restantes;  $p < 0,006$ ); la presencia de alteraciones electrocardiográficas (93,1 *versus* 75,2% respectivamente;  $p < 0,04$ ); el tipo de

Tabla 5  
Análisis separado de los eventos adversos que componen el punto final combinado

	Enalapril		Placebo		Tasa de odds ratio e intervalo de confianza del 95%
	n	%	n	%	
Angina recurrente	112	22,1	114	22,1	1,00 (0,7-1,4)
Angina refractaria	38	7,5	41	7,9	0,94 (0,6-1,5)
Infarto	15	3,0	14	2,7	1,10 (0,5-2,5)
Muerte	9	1,8	7	1,4	1,30 (0,4-4,0)
Revascularización	37	7,3	29	5,6	1,30 (0,7-2,3)

Se expresa el número de pacientes con el evento y porcentaje en cada grupo, y la tasa de *odds ratio* para el evento en los pacientes tratados con enalapril respecto del grupo placebo. Ninguna de las diferencias fue estadísticamente significativa.

cambio electrocardiográfico, con mayor prevalencia en los pacientes con infarto de elevación del segmento ST (26 *versus* 12,2%), algo mayor de depresión del ST (44,4 *versus* 35,8%), y menor de cambios de la onda T (29,6% *versus* 52%,  $p < 0,03$  en el chi cuadrado múltiple); y la ausencia de angina previa a las últimas 48 horas (41,4 *versus* 21,4%;  $p < 0,02$ ).

Se asociaron a la aparición de evento mayor las últimas cuatro variables, a las que se sumó el número de episodios en las últimas 24 horas ( $2,7 \pm 2$  *versus*  $2,19 \pm 1,9$ ), con una significación estadística límite ( $p < 0,07$ ). En el análisis multivariado de predicción de infarto o de evento mayor se intentó incluir la variable enalapril o placebo, no evidenciando asociación estadística en ninguno de los modelos.

**b) Análisis de los eventos excluyendo las primeras 24 horas.** Se repitió el análisis del evento final combinado y los eventos separados, excluyendo los ocurridos en el día 0-1. Este criterio planeado prospectivamente se basa en la posible limitación del análisis principal en caso de una concentración de los eventos el primer día, cuando aún el enalapril había sido recibido en dosis muy bajas y escaso tiempo de acción. Los resultados fueron similares a los del análisis central, sin diferencias entre los grupos droga y placebo (Tabla 5).

**c) Reiteración de síntomas y número de episodios anginosos.** El número total de pacientes con episodios anginosos fue de 378 (37%), mayor al re-

ferido para el diagnóstico de angina recurrente, que exigía criterios muy estrictos. La distribución de pacientes con síntomas anginosos durante la evolución, cumpliendo o no criterios de angina recurrente, fue de 186 (36%) en el grupo enalapril y de 174 (33,7%) en el grupo placebo, y el número total de episodios por pacientes fue  $2,36 \pm 2,2$  y  $2,17 \pm 1,78$  respectivamente. Los episodios con cambios electrocardiográficos se presentaron en 106 pacientes (20,8%) en el grupo enalapril y en 112 (21,7%) en el grupo placebo. Ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa.

**d) Análisis subsidiario: evento final combinado y dosis de enalapril o placebo.** El desarrollo de evento final combinado en los pacientes tratados con 5 mg se observó en 73 pacientes (28,6%) en el grupo enalapril y en 63 (24%) en el grupo placebo, una diferencia no significativa con un *odds ratio* para evento combinado en el grupo enalapril de 1,27 con un intervalo de confianza del 95% de 0,84 a 1,93. Con dosis de 10 mg se observó en 63 pacientes (25,1%) del grupo enalapril y en 63 (24,9%) del grupo placebo, con un *odds ratio* para evento combinado en el grupo enalapril de 1,01, con un intervalo de confianza del 95% de 0,66 a 1,55. Se aplicó la prueba de homogeneidad de Barlett, que indicó la ausencia de interacción al comparar las diferentes dosis de enalapril y el desarrollo de evento combinado, con un valor de  $p$  de 0,42.

Tabla 6  
Análisis separado de los eventos excluyendo los días 0-1

	Enalapril		Placebo		Tasa de odds ratio e intervalo de confianza del 95%
	n	%	n	%	
Evento combinado	97	20,1	86	17,5	1,19 (0,85-1,67)
Angina recurrente	68	14,1	66	13,4	1,06 (0,72-1,56)
Angina refractaria	25	5,2	27	5,5	0,94 (0,52-1,71)
Infarto	9	1,9	5	1,0	1,85 (0,56-6,46)
Muerte	5	1,0	4	0,8	1,28 (0,29-5,76)
Revascularización	26	5,4	19	3,9	1,42 (0,74-2,73)

Se expresa el número de pacientes con el evento y el porcentaje en cada grupo, y la tasa de *odds ratio* para el evento en los pacientes tratados con enalapril respecto del grupo placebo. Ninguna de las diferencias fue estadísticamente significativa.



Tabla 7  
Incidencia de hipotensión arterial de acuerdo a tratamiento y dosis

	Hipotensión con enalapril		Hipotensión con placebo		p	Tasa de odds e intervalo de confianza del 95%
	n	%	n	%		
Global	103	20,4	80	15,5	0,052	1,39 (0,99-1,95)
10 mg	47	18,4	40	15,2	0,38	1,26 (0,77-2,06)
20 mg	56	22,3	40	15,8	0,08	1,53 (0,95-2,47)

Se expresa el número de pacientes con hipotensión y el porcentaje en cada grupo, y la tasa de odds para hipotensión en los pacientes tratados con enalapril respecto del grupo placebo.

### Papel de la hipotensión

La incidencia de hipotensión arterial fue evaluada prospectivamente en forma estricta y establecida en base al criterio del médico tratante. La incidencia global de hipotensión arterial fue del 17,9%, ligeramente superior en el grupo enalapril (20,4% versus 15,5%;  $p = 0,052$ ), aunque fue causa de suspensión definitiva sólo en el 4,3% de los pacientes del grupo enalapril y 2,3% del grupo placebo ( $p = NS$ ). La incidencia de hipotensión arterial fue algo mayor en los pacientes que fueron asignados a recibir 20 mg/día, pero sin diferencias significativas entre enalapril y placebo (Tabla 7).

Ante la posibilidad de que la hipotensión arterial se relacionara con una mayor incidencia de eventos, se analizó su incidencia en los pacientes con y sin eventos, no encontrándose diferencias significativas (Tabla 8). Tampoco se observaron diferencias en la incidencia de eventos en los pacientes hipotensos según recibieran droga o placebo (Tabla 9). El escaso número de pacientes con infarto o muerte dentro de los que desarrollaron hipotensión impide una comparación adecuada entre los tratados con enalapril o placebo.

### DISCUSION

La reducción inesperada de la incidencia de eventos coronarios agudos (infarto, angina inestable y necesidad de revascularización) en el seguimiento de

pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ha suscitado numerosas hipótesis explicativas y el diseño de estudios prospectivos para evaluar la eventual utilidad clínica y mecanismos fisiopatológicos de esta acción. El estudio ENAI ha evaluado prospectivamente la hipótesis de un efecto antiisquémico directo en pacientes con angina inestable. Durante la semana en que fue testeado el enalapril no pudimos observar modificación de los puntos finales seleccionados, primarios y secundarios, lo que sugiere la ausencia de un efecto agudo a corto plazo o una acción que podría denominarse antiisquémica directa. La hipótesis de una acción directa surgió de los estudios fisiopatológicos en animales y en el hombre, que demostraron la interacción de la angiotensina con diferentes mecanismos sistémicos y locales. Asimismo, la observación clínica de que los episodios prevenidos son justamente los asociados a un accidente de la placa aterosclerótica fundamenta la intención de evaluar la acción de los inhibidores de la enzima convertidora con el contexto de un accidente de placa. Investigaciones de la última década han establecido en forma sólida que el llamado "accidente de la placa aterosclerótica" es el sustrato de la angina inestable, en la que puede demostrarse disrupción endotelial con alteración de la función del endotelio, reacción inflamatoria aguda, estado protrombótico con agregación plaquetaria intermitente y trombos locales e hipersensibili-

Tabla 8  
Incidencia de hipotensión arterial en los pacientes con y sin eventos

	Con evento		Sin evento		p	Tasa de odds e intervalo de confianza del 95%
	n	%	n	%		
Angina recurrente	34/226	15,0	149/796	18,7	0,30	0,78 (0,49-1,23)
Angina refractaria	17/79	21,5	166/943	17,6	0,47	1,28 (0,70-2,33)
Infarto	4/29	13,8	179/993	18,0	0,73	0,73 (0,21-2,26)
Revascularización	12/66	18,2	170/956	17,9	0,92	1,02 (0,50-2,04)
Muerte	3/16	18,8	180/1006	17,9	1,00	1,06 (0,23-4,06)
Evento combinado	42/262	15,9	141/760	18,7	0,36	0,83 (0,55-1,23)
Evento mayor	5/42	11,9	178/980	18,2	0,40	0,61 (0,21-1,66)

Tabla 9  
Incidencia de eventos en los pacientes hipotensos según droga o placebo

	Hipotensión con enalapril (n: 103)		Hipotensión con placebo (n: 80)		p	Odds ratio (IC 95%)
	n	%	n	%		
Angina recurrente	15	14,6	14	17,5	0,73	0,80 (0,34-1,93)
Angina refractaria	10	9,7	7	8,8	0,97	1,12 (0,37-3,49)
Infarto	4	3,9	0	0,0	0,13	—
Revascularización	7	6,9	5	6,3	0,89	1,11 (0,30-4,25)
Muerte	3	2,9	0	0,0	0,25	—
Evento combinado	24	23,3	18	22,5	0,96	1,05 (0,49-2,24)
Evento mayor	5	4,9	0	0	0,06	—

dad a los estímulos vasoconstrictivos. El estudio ENAI ha evaluado por primera vez la posibilidad de un efecto de la inhibición de la enzima convertidora sobre la fase aguda de la angina inestable. La demostración de la ausencia de una acción benéfica en este contexto tiene importantes implicaciones clínicas y fisiopatológicas. A los fines de una mejor comprensión, enumeraremos lo que podríamos considerar las preguntas básicas que señalan las contribuciones y limitaciones del estudio.

1) *¿Por qué evaluar la acción de los inhibidores de la enzima convertidora en un corto lapso si los estudios previos (SAVE, SOLVD) sólo evidenciaron un efecto beneficioso luego de los primeros seis a doce meses?*

Cuando se diseñó el estudio ENAI conocíamos ya los resultados de los estudios SAVE y SOLVD, (1-3) que fundamentaron la hipótesis de la búsqueda de una acción antiisquémica, y del CONSENSO II, (16) que evaluó la utilidad del enalapril en la fase aguda del infarto con resultados negativos. La lentitud en verificar diferencias entre droga y placebo o la ausencia de beneficio en el único estudio en agudo hizo pensar que el efecto de los inhibidores de la enzima convertidora, tanto en la prevención de eventos isquémicos como en su influencia en la morbimortalidad de pacientes con insuficiencia cardíaca o daño ventricular, requería más de seis meses o probablemente un año. Esta postulación puede no ser adecuada, dado que, en gran medida, la tasa baja de eventos isquémicos o morbimortalidad esperada en los primeros meses en estos estudios hacen que la posibilidad de detectar una diferencia, aunque ésta exista, es muy baja (error beta). Un ejemplo previo fue la influencia de la aspirina sobre el pronóstico del infarto, donde se observó en los estudios PARIS beneficio luego de los primeros seis meses. (17) Estudios posteriores en fase aguda del infarto o la angina inestable (7, 18) han demostrado que la aspirina tiene un notable efecto sobre la morbimortalidad en los primeros días o semanas. Lo mismo ocurrió con el efecto de los inhibidores de la enzima conver-

tidora y la mortalidad en los estudios recientes. En el estudio AIRE, (19) que seleccionó pacientes con clínica de insuficiencia cardíaca posinfarto, se observó una marcada reducción de la mortalidad dentro del primer mes, y en los estudios GISSI III e ISIS 4, (20, 21) con diseño similar al del CONSENSO II, se observó un beneficio de la mortalidad en las primeras 5 a 6 semanas. Es remarcable que dos terceras partes del beneficio ya fueron evidentes en la primera semana, cuando en los otros estudios se requirieron meses o años. La selección de pacientes con una tasa inicial baja de eventos analizables influencia el tiempo que se requerirá para demostrar la efectividad del tratamiento. La ausencia de un efecto en el período inicial puede no reflejar una razón fisiopatológica sino sólo un aspecto derivado de la selección de población, como surge de los ejemplos. La existencia o no de un efecto beneficioso del enalapril en la angina inestable por acción antiisquémica directa no era deducible de los estudios conocidos hasta esa fecha.

2) *¿Qué evidencias existen de una acción antiisquémica de los inhibidores de la enzima convertidora y cuáles serían los mecanismos fisiopatológicos beneficiosos en la angina inestable? ¿Qué implican los resultados del ENAI para la comprensión de estos mecanismos?*

El sistema renina-angiotensina-aldosterona es complejo, y las investigaciones recientes han documentado la presencia de enzima convertidora y receptores para angiotensina II en múltiples tejidos, entre ellos el miocardio y la pared vascular coronaria. Su acción se ejerce en diferentes niveles: a) como un sistema hormonal circulante, b) un sistema hormonal tisular endógeno local y c) un neuromodulador de la neurotransmisión. Los efectos de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina I en angiotensina II se hacen más evidentes cuando los niveles circulantes de renina son elevados, como ocurre en pacientes hipertensos o con insuficiencia cardíaca. Asimismo, se ha postulado que, en pacientes hipertensos, niveles elevados de renina se asocian a

una mayor propensión al infarto. (22) Esto no se ha confirmado en pacientes normotensos, y existe una polémica activa sobre el papel de diferentes genotipos de la enzima convertidora en la enfermedad aterosclerótica. (23, 24) En la angina inestable no se evidencia un incremento de la angiotensina circulante. Sin embargo, aún con niveles circulantes normales, la inhibición de la enzima convertidora induce importantes modificaciones locales, con inhibición del tono vasoconstrictor e incremento del flujo coronario. Este mecanismo vasodilatador estaría mediado por seis diferentes acciones de los inhibidores de la enzima convertidora: (25-32) inhibición de la vasoconstricción directa local inducida por la angiotensina II, incremento de los niveles locales de bradiquinina de efecto vasodilatador, inhibición de la producción local de endotelina (potente vasoconstrictor), inhibición de la agregación plaquetaria y liberación de tromboxano A<sub>2</sub>, liberación de óxido nítrico y prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) de las células endoteliales, y modulación negativa de la respuesta a las catecolaminas. La demostración reciente de una acción protrombótica de la angiotensina II, favoreciendo la producción y secreción del inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1) por parte de las células endoteliales, (33) apoya la idea de una acción de incremento de la fibrinólisis endógena con inhibidores de la enzima convertidora que podría tener un papel en la cardiopatía isquémica aguda. La ausencia de efecto clínico en el estudio ENAI sugiere que estos mecanismos no juegan un papel preponderante en la angina inestable, o que el nivel de inhibición logrado con un tratamiento breve es reducido. Esta postulación es compatible con los resultados muy variables encontrados en los estudios clínicos que evalúan el efecto antianginoso de los inhibidores de la ECA. Con diferente selección de pacientes y métodos de evaluación se observó beneficio, expresado por reducción de la incidencia de síntomas, isquemia silente o mejoría del resultado de la prueba ergométrica; en otros, ausencia de efecto, e incluso se informó acentuación de los síntomas. (34-40) El mecanismo evaluado en estos estudios es el papel de los inhibidores de la enzima convertidora en la angina de esfuerzo, y en gran parte puede ser explicado por el balance entre la disminución del consumo de oxígeno por su acción antihipertensiva y reductora de los volúmenes ventriculares en la insuficiencia cardíaca, y los eventuales riesgos de una acentuada hipotensión sobre la perfusión coronaria. El mecanismo evaluado en el estudio ENAI es el de una acción sobre los determinantes de la actividad de la placa, dado que en la angina inestable la mayoría de los episodios son espontáneos, asociados a vasoconstricción, trombosis o agregación plaquetaria intermitente. Al no evidenciarse un beneficio, es

probable que la reducción prospectiva observada en los estudios a largo plazo sea atribuible a una modificación crónica estructural de la placa, reduciendo la posibilidad de rotura (estabilización de la placa) por sus efectos antiaterogénicos, antiproliferativos, disminuyendo la migración de los macrófagos y restaurando la función endotelial.

3) *¿Por qué se seleccionó un seguimiento de sólo 7 días y un punto final combinado?*

a) Concentración de los episodios en los primeros días.

b) Evitar la interacción con procedimientos de revascularización que conllevan morbimortalidad asociada.

c) Antecedentes de estudios previos en anginas inestables.

d) Alternativas en la selección de puntos finales.

a) La mayoría de los episodios de recurrencia de isquemia y eventos ocurren en los primeros días. Van Miltenburg y colaboradores (41) han mostrado que la probabilidad de repetir dolor luego de los primeros 3 a 4 días es muy baja, y que el 80% de los episodios de la primera semana ocurre en las primeras 48 horas. Asimismo, la casi totalidad de los eventos a 6 meses en los grupos de Braunwald IIIB y IB ocurre en los primeros días y la totalidad de nuestros pacientes se distribuyó en alguno de estos dos grupos. Hallazgos similares se observaron en el relevamiento de angina inestable efectuado por la red colaborativa ECLA. (10) El registro prospectivo de la Universidad de Duke mostró que la curva evolutiva de los pacientes con angina inestable se superpone con la de los pacientes estables luego de las primeras semanas de evolución. (42)

b) En los grupos de pacientes seleccionados para este estudio, con angina muy definida y episodios en las últimas 24 horas, la tasa de indicación de intervenciones en las primeras semanas es muy alta. Con un criterio conservador, en el relevamiento ECLA III el 25% de los pacientes fue intervenido; (10) la cifra se eleva al 50% en la rama conservadora del TIMI IIIB, (43) y en el estudio holandés referido (41) fue de 56% en el grupo III de la clasificación de Braunwald, en la que estuvo concentrado el 90% de nuestros pacientes. Tanto la angioplastia como la cirugía conllevan un riesgo inmediato de infarto o muerte, y modifican marcadamente la evolución de la recurrencia isquémica por mecanismos diferentes de los espontáneos en la angina inestable. Esta circunstancia hace que desde el punto de vista metodológico y conceptual sea preferible detener el análisis antes de que los procedimientos de revascularización sean aplicados extensamente. Si el grupo librado a su evolución espontánea (50% de la población) tiene sólo un 2% de mortalidad, y el grupo ope-

rado tiene un 6% (cifra más baja que la registrada en nuestro medio en cirugía de la angina inestable en el relevamiento del CONAREC), (44) el 75% de las muertes provendrá del grupo de intervención, haciendo muy difícil sacar conclusiones sobre la actividad de la droga evaluada. En el relevamiento prospectivo de angina inestable ECLA III, dos terceras partes de las muertes estuvieron vinculadas a procedimientos. Incluyendo esa fase, el estudio sería más una evaluación de la capacidad de prevenir la morbilidad quirúrgica.

c) Existen varios estudios previos en angina inestable que han utilizado períodos breves de seguimiento con resultados consistentes: Theroux y colaboradores efectuaron un estudio que comparó los efectos del placebo, aspirina, heparina y su combinación sobre la incidencia de infarto, muerte y angina refractaria. (8, 9) El seguimiento fue establecido hasta los 7 días o el momento de una toma de decisión definitiva en el caso, y abarcó una media de  $5,7 \pm 3,3$  días. Cohen y colaboradores, en el estudio ATACS, evaluaron heparina y dicumarínicos a 12 semanas, pero observaron las diferencias más significativas a los 14 días. (45, 46)

d) La incidencia actual de muerte o infarto en la angina inestable en pacientes no intervenidos es cercana al 5%. Utilizar como punto final de estudios de angina inestable la posible reducción del infarto o la muerte requiere para su evaluación poblaciones muy grandes, que nunca se han evaluado en este contexto, o la presunción de beneficios muy pronunciados, mayores del 50%, como los que se observaron con aspirina o heparina, pero muy difíciles de esperar con cualquiera otra intervención. Seleccionar como punto final del estudio un criterio combinado de evolución desfavorable, incluyendo la asociación de recurrencia de angina grave, infarto o muerte, es una buena alternativa en la angina inestable. En este contexto, la repetición de síntomas con cambios electrocardiográficos es un marcador de actividad de la placa y pronostica una peor evolución y la necesidad de intervenciones.

Una alternativa aún más amplia fue la propuesta por el estudio TIMI IIIb, (43) en el cual se consideró evento a la recurrencia isquémica (angor con cambios electrocardiográficos), sumando los episodios silentes registrados por el sistema Holter, y a la presencia de isquemia inducida al alta con niveles bajos de esfuerzo, o que abarcara dos segmentos en el tallo, o que se acompañara de caída de la tensión arterial. En el estudio TIMI IIIb, en el grupo placebo, que no recibió trombolisis, la tasa de muerte a seis semanas fue del 2,6%, de infarto del 4,3% y de isquemia espontánea del 22,3%, lo que hace un total del 29,2%, nivel similar a lo observado en el estudio ENAI (28%) en el grupo placebo en la evolución hospitalaria glo-

bal, incluyendo el período posterior a los 7 días. Al sumar en el estudio TIMI IIIb los pacientes con Holter anormal (3,1%), prueba ergométrica positiva al alta (11,4%), tallo positivo (8,6%) y prueba positiva a las seis semanas (3,2%), se agrega un 26% adicional, lo que hace un total para el final de "cualquier evolución desfavorable" de 55,1%. Aunque un porcentaje tan elevado de eventos facilita el análisis estadístico, la estrategia puede ser criticada conceptualmente.

Lo que caracteriza a la angina inestable es su tendencia a la oclusión coronaria o los episodios espontáneos de angina en reposo, y no la capacidad de angina frente al esfuerzo o la extensión de la enfermedad. Si bien al ingreso a la unidad coronaria las principales variables asociadas a eventos están relacionadas con la actividad de la angina (dolor prolongado, reciente, en reposo, con cambios electrocardiográficos, refractario a la medicación inicial, con agresión miocárdica evidenciable por incrementos leves de CK, MB o troponina), en el seguimiento los eventos se relacionan, como en toda la cardiopatía isquémica, con la función ventricular y el número de vasos comprometidos, la cronicidad de la enfermedad, la presencia de cirugía previa, factores de riesgo, etc. Los estudios efectuados al alta sólo evalúan (con excepción del Holter, que es excepcionalmente positivo en esta etapa) la capacidad funcional vinculada en esencia a la cardiopatía de base, aunque con elementos de confusión por la actividad de la angina en algunos casos. Es muy poco probable que cualquier intervención aguda en la angina inestable, con exclusión de los procedimientos de revascularización, pueda modificar los resultados de las pruebas de esfuerzo al alta, y por tanto su adición como punto final debilita el análisis.

4) *¿Qué diferencias y coincidencias existen entre este estudio y los publicados recientemente en infarto con períodos breves de seguimiento?*

Durante el desarrollo del estudio ENAI se conocieron internacionalmente los estudios ISIS 4 y GISSI 3, (20, 21) que testearon la acción del captopril y del lisinopril respectivamente en la fase aguda del infarto y seguimiento a 5 y 6 semanas, y el estudio AIRE, (19) que incluyó pacientes luego de los primeros días de evolución del infarto y que cursaron con insuficiencia cardíaca. En este caso el seguimiento se prolongó por 18 meses. Los estudios de fase aguda confirmaron una reducción de la mortalidad, pero en ninguno de ellos se observó un efecto beneficioso sobre la incidencia de reinfarto en las primeras semanas o de angina posinfarto. El estudio AIRE, con un período mayor de seguimiento, observó una leve reducción no significativa de eventos isquémicos. Los resultados del ENAI, único de los estudios que eva-

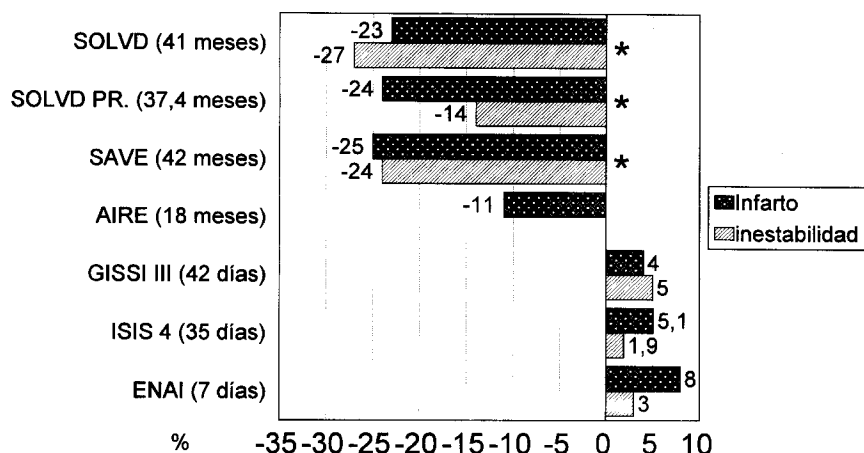


Fig. 3. Efecto de los inhibidores de la enzima convertidora sobre los eventos isquémicos relacionados con su período de seguimiento. El concepto de inestabilidad considera: para los estudios SOLVD (1,2) hospitalización por angina inestable; para el SAVE (3) necesidad de revascularización en el seguimiento; en el AIRE (19) se carece de datos sobre este aspecto; en los estudios GISSI 3 (20) e ISIS 4 (21) angina posinfarto; y en el ENAI recurrencia isquémica con cambios electrocardiográficos. Las cifras negativas indican reducción y las positivas incremento. Sólo las tendencias de los primeros tres estudios fueron significativas (\*). Es evidente una relación entre lo prolongado del seguimiento y la confirmación de efectos beneficiosos sobre los eventos isquémicos.

luó pacientes con angina inestable, guardan una total coincidencia con las observaciones de la ausencia de un efecto directo o de acción inmediata evidenciada en los primeros dos estudios citados en pacientes con infarto agudo. Siguiendo un concepto propuesta por el Dr. Yusuf, en la Figura 3 hemos resumido los efectos sobre la incidencia de infarto y eventos isquémicos de los estudios con grandes dimensiones que evaluaron los inhibidores de la enzima convertidora. Se observa la ausencia de beneficio o leve perjuicio en agudo, y la marcada reducción en los estudios con seguimiento prolongado.

5) ¿Es el ENAI prueba suficiente de la ausencia de un efecto antiisquémico agudo o este resultado pudo haber influenciado, por la dimensión del estudio, la interacción con otros fármacos o efectos adversos como la hipotensión?

- Tamaño de la muestra y poder del estudio.
- Interacción con heparina, aspirina, etc.
- Papel de la hipotensión.

a) *Tamaño de la muestra y poder del estudio.* Cuando el resultado de un estudio es negativo respecto de la demostración de un beneficio de la medicación, surge la duda sobre el poder real del estudio para detectar un eventual efecto beneficioso. El poder de un estudio es la capacidad de detectar una diferencia en caso de estar ésta presente. La inversa del poder es el error beta, que expresa cuál es la posibilidad de error al afirmar que un resultado es negativo. Los estadígrafos del New England Journal of Medicine analizaron los estudios publicados en revistas médicas con resultados negativos, confirmando en efecto que muchos de ellos no tenían la dimensión suficiente para rechazar la hipótesis que evaluaban, utilizando para ello un análisis sobre el poder de cada estudio para detectar una reducción del 25% o del 50% del evento analizado. (47) Se estima un poder adecuado para estudios piloto de un 50% y para estudios de mayor envergadura un poder del 80% o mayor. En

el caso del ENAI, la estimación previa consideraba probable una tasa de evento combinado del 30% en el grupo placebo. El poder del estudio para detectar una reducción del 25%, 30% y 50% del evento principal combinado fue del 75%, 89% y 99%. Al reducirse la tasa de eventos al 25%, el poder real fue algo menor al 82% para una reducción del 30% del evento combinado, en el nivel exigido por las autoridades del tema. Cabe resaltar que éste es uno de los estudios de mayores dimensiones ensayados en angina inestable en la literatura mundial, a continuación del estudio TIMI IIIb (43) y de la evaluación de aspirina por los Veteranos. (48) Sin embargo, existe coincidencia en afirmar que los resultados de estudios aislados no pueden tomarse como definitivos, en base a las reiteradas sorpresas que han aportado los estudios multicéntricos de grandes dimensiones. En los estudios recientes GISSI 3 e ISIS 4, que randomizaron 20.000 y 60.000 pacientes respectivamente, el efecto de los inhibidores de la enzima convertidora sobre los pacientes con infarto previo fue perjudicial en el primero y muy beneficioso en el segundo, siendo coherente con los resultados generales sólo al asociar ambos estudios. El intervalo de confianza del 95% del *odds ratio* en el estudio ENAI indica que no puede descartarse un eventual efecto beneficioso del 15% sobre el evento final combinado (*odds ratio* 1,14, intervalo de confianza 0,85 a 1,53) pero tampoco un efecto perjudicial del 53%. La coincidencia de nuestros resultados con la ausencia de prevención de reinfarto y angina posinfarto en otros estudios recientes son un argumento fuerte para la aceptación de la solidez de los mismos.

b) *Interacción con otras medicaciones.* Esta posibilidad no puede ser descartada por completo en el caso de la aspirina, dado que la totalidad de los pacientes la recibió, y es cierto que uno de los efectos eventuales del enalapril radicaría en una acción neutralizante de los efectos de la angiotensina sobre las plaquetas.

Aunque se ha descrito una neutralización del efecto hemodinámico agudo de los inhibidores de la enzima convertidora frente a la aspirina, (49) y una atenuación de los beneficios clínicos, los estudios de seguimiento que analizaron angina inestable o reinfarto no marcaron una diferencia. Si el beneficio de los inhibidores de la enzima convertidora se concentrara en su acción antitrombótica, los pacientes tratados con *heparina* podrían neutralizar un eventual efecto beneficioso que se confirmaría en el resto. En el ENAI el resultado fue inverso, observándose una tendencia perjudicial en pacientes no tratados con *heparina* inicial. Lo más probable es que esa tendencia sea efecto del azar, pero descarta la hipótesis de un mayor efecto en pacientes no anticoagulados. La interacción de los ECA inhibidores con la *nitroglicerina* es sinérgica, facilitando la acción vasodilatadora, (50) y en el análisis la respuesta con o sin *nitroglicerina* o nitratos fue similar. No se han descrito previamente interacciones con betabloqueantes y bloqueantes cálcicos, y tampoco confirmamos en el ENAI tendencias diferentes ante la asociación con esos fármacos. Aun así, sólo podemos concluir que la adición de enalapril al tratamiento convencional no aportó beneficios, pero no podemos saber qué hubiera ocurrido si se hubiera evitado toda otra medicación, cosa imposible en el contexto de la angina inestable.

c) *Hipotensión*. En estudios durante la fase aguda del infarto la asociación con hipotensión indujo un mayor riesgo, y contrabalanceó en parte un efecto beneficioso sobre la mortalidad. (20, 21) En el estudio ENAI, el análisis de los pacientes que presentaron hipotensión de suficiente magnitud para requerir suspensión transitoria o definitiva del tratamiento no evidenció una mayor tasa de eventos combinados, lo que tampoco surgió al separar los grupos de acuerdo al tratamiento con enalapril o placebo. La presión fue registrada al ingreso, y luego de las primeras dosis, y se requirió un informe de la presión más baja y más alta del día. Aunque observamos que bajó algo más en el grupo enalapril, en ambos se manifestó una reducción marcada de los niveles de presión arterial, que probablemente refleje la intensa medicación con acción hipotensora a que son sometidos estos pacientes durante los primeros días de tratamiento. y que puede eventualmente resultar perjudicial. Aunque no puede descartarse que la hipotensión haya ejercido un efecto perjudicial, la tasa similar de suspensión en ambos grupos y la ausencia de asociación entre hipotensión y eventos hace muy improbable que el resultado del estudio haya estado condicionado por este parámetro.

#### 6) *Implicancias fisiopatológicas.*

El estudio ENAI ha aportado evidencias de la au-

sencia de un efecto beneficioso del enalapril sobre la evolución aguda de pacientes con angina inestable. Las conclusiones fisiopatológicas que pueden derivarse de los estudios clínicos de grandes dimensiones con puntos finales de análisis sencillos siempre son limitadas, pero en base a nuestros resultados es improbable que el efecto de los ECA inhibidores se concentre en una actividad aguda sobre la placa, sea con efecto antivasoconstrictivo o antitrombótico. La hipótesis que parece explicar mejor su acción es la de una modificación lenta de las características estructurales de la placa, con una menor tendencia a la rotura, evitando así los cuadros agudos. Esta hipótesis está siendo evaluada en estudios prospectivos como el HOPE, SECURE, QUIET, entre otros. (6)

#### 7) *Conclusión e implicancias clínicas.*

El estudio ENAI es el primero en la literatura mundial que ha evaluado la acción antiisquémica aguda del enalapril en pacientes en etapa activa de la angina inestable. La ausencia observada de un efecto beneficioso sobre la incidencia de recurrencia de síntomas o complicaciones es coincidente con la falta de acción en la prevención de recurrencia de angina o reinfarto durante la fase aguda y primeras semanas posinfarto.

Tomados en conjunto, estos hallazgos apoyan la hipótesis de un efecto beneficioso a largo plazo mediado por mecanismos de acción lenta sobre la placa.

El enalapril resultó una droga segura en su manejo asociado a múltiples drogas de acción hipotensora, sin evidencias de efectos colaterales y con una tasa baja de necesidad de suspensión. Aunque en base a nuestros resultados los inhibidores de la enzima convertidora no tienen indicación como tratamiento antiisquémico en el contexto de la cardiopatía isquémica aguda, pueden coadyuvar al control de otras complicaciones eventuales (hipertensión, insuficiencia cardíaca) sin incrementar los riesgos.

#### SUMMARY

#### ENALAPRIL IN UNSTABLE ANGINA: A RANDOMIZED DOUBLE BLIND MULTICENTER TRIAL

##### *Background*

Angiotensin converting enzyme inhibition has reduced the incidence of unstable angina and myocardial infarction during long term treatment, but the effect on acute ischemic activity is still unknown.

##### *Objectives*

The main objective is a comparison of the incidence

of a combined endpoint, "unfavorable outcome" (recurrent or refractory angina with ST segment changes, myocardial infarction, emergency revascularization procedure or death during the 7 days observation period) between enalapril and placebo.

#### Method

ENAI is a double blind controlled randomized trial designed to test the effect of enalapril versus placebo in patients admitted to CCU with unstable angina, defined as angina at rest in the last 24 hours, with ST segment or T-wave changes on the ECG without elevation of serum enzyme levels. The initial dose was 2.5 of enalapril or placebo in the first six hours, and was increased to a complete doses of 5 mg every 12 hours in the first half of the study, 516 patients, and 10 mg every 12 hours in 506 patients thereafter.

#### Results

1022 patients were included and the complete events and follow up are reported. 506 received enalapril (49.8%) and 516 placebo. Treatment was withdrawn because of adverse effects in 15.4% in enalapril and 12% in placebo group.

	Enalapril		Placebo		p level
	n	%	n	%	
Combined end point	136	26.9	126	24.4	0.40
Recurrent angina	112	22.1	112	21.7	0.99
Refractory angina	38	7.5	41	7.9	0.88
Myocardial infarction	15	3.0	14	2.7	0.95
Urgent revascularization	38	7.3	29	5.7	0.40
Death	9	1.8	7	1.4	0.77

#### Conclusions

Enalapril does not improve acute evolution in unstable angina. This results are in agreement with the lack of preventive effect on reinfarction and postinfarction angina in short term trial of acute myocardial infarction with ACE inhibitors. Antiischemic effects of this drug is probably related to a long term stabilization of the plaque.

**Key words** Angiotensin converting enzyme inhibitors - Enalapril - Unstable angina - Randomised clinical trial

#### Agradecimiento

El Laboratorio Bagó aportó los fondos para el desarrollo del estudio y el medicamento Glioten® (enalapril) y placebo.

Agradecemos también la colaboración de los Dres. Héctor Arenoso y Héctor Soutric, del Departamento Médico del Laboratorio Bagó y la excelente tarea desarrollada por la secretaria del estudio ENAI, Alejandra Fernández.

#### BIBLIOGRAFIA

1. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 292-302.
2. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691.
3. Pfeffer M, Braunwald E, Moye L y col. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial (SAVE). *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
4. Yusuf S, Pepine C, Garce C y col. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fraction. *Lancet* 1992; 340: 1173-1178.
5. Rutheford J, Pfeffer M, Moye L y col. Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. SAVE Investigators. *Circulation* 1994; 90: 1731-1738.
6. Lonn E, Yusuf S, Jha P y col. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056-2069.
7. Cairns J, Gent M, Singer J y col. Aspirin, sulfapyrazone or both in unstable angina: results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985; 313: 1369-1375.
8. Theroux P, Ouimet HJ, McCans J y col. Aspirin, heparin or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-1111.
9. Theroux P, Waters D, Qiu S y col. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993; 88: 2045-2048.
10. Bazzino O, Paviotti C, Tajer C y col. ECLA 3. Valor pronóstico de las variables clínicas en la angina inestable. *Rev Arg Cardiol* 1993; 61 (Suppl 2): 33.
11. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80: 410-414.
12. Piombo A, Carlevaro O, Ulmete E, Bertolasi C. Evolución histórica comparativa de dos formas clínicas de angina inestable. *Rev Argent Cardiol* 1992; 60: 241-247.
13. Morrison D. What constitutes medically refractory? *En: Morrison D, Serruys P (eds). Medically refractory rest angina. Marcel Decker Inc, 1992.*
14. Dean A, Dean J, Burton A, Dicker R. Epi Info Version 5: a word processing, database, and statistics program for epidemiology and microcomputers. USD, Incorporated, Stone Mountain, Georgia, 1990.
15. CSS. STATISTICA for Windows. 3433-3464. Statistics II. StatSoft Inc, 1994.
16. Swedberg K, Held P, Kjekshus J y col. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327: 678-684.
17. Klimt C, Knatterud G, Stamler J y col. Persantine-Aspirin Reinfarction Study Part II. Secondary coronary prevention with persantine and aspirin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 251-269.
18. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS 2. *Lancet* 1988; 2: 349-360.
19. 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; 341: 821-828.
20. GISSI-3: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality

- and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-1122.
21. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-685.
  22. Alderman M, Madhavan S, Ooi W y col. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1991; 324: 1098-1104.
  23. Cambien F, Poirier O, Leecerf L y col. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641-644.
  24. Reynolds M, Bristow M, Bush E y col. Angiotensin converting enzyme DD genotype in patients with ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1073-1075.
  25. Pohl U. Rol of endothelium-derived nitric oxide in the control of local blood flow under physiological and pathophysiological conditions. *Can J Cardiol* 1993; 9 (Suppl C): 6C-11C.
  26. Dohi Y, Hahn A, Boulanger C y col. Endothelin stimulated by angiotensin II augments contractility of spontaneously hypertensive rat resistance arteries. *Hypertension* 1992; 19: 131-137.
  27. Someya N, Morotomi Y, Kodama K y col. Suppressive effects of captopril on platelet aggregation in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6: 840-843.
  28. Meade T, Cooper J, Peart W. Plasma renin activity and ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 616-619.
  29. Perondi R, Saino A, Tio R y col. ACE inhibition attenuates sympathetic coronary vasoconstriction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 2004-2013.
  30. Ontkean M, Gay R, Greenberg B. Effects of chronic captopril therapy on endothelium derived relaxing factor activity in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19 (Suppl A): 768-774.
  31. Erdos E. Some old and some new ideas on kinin metabolism. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (Suppl 6): S20-S24.
  32. Miatello RM, Damiani T, Vargas L, Nolly H. Caracterización farmacológica de la respuesta vascular a bradikina en vasos de resistencia. *Rev Argent Cardiol* 1995; 63: 103-108.
  33. Ridker P, Gaboury C, Conlin P y col. Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. *Circulation* 1993; 87: 1969-1973.
  34. Daly P, Rouleau J, Cousineau D, Burgess J. Acute effects of captopril on the coronary circulation of patients with hypertension and angina. *Am J Med* 1984; 76 (Suppl B): 111-115.
  35. Strozzi C, Cocco G, Portaluppi F y col. Effects of captopril on the physical work capacity of normotensive patients with stable effort angina pectoris. *Cardiology* 1987; 74: 226-228.
  36. Gibbs J, Crean P, Mockus L y col. The variable effect of angiotensin converting enzymes inhibition on myocardial ischaemia in chronic stable angina. *Br Heart J* 1989; 62: 112-117.
  37. Cleland J, Henderson E, McLenachan J y col. Effect of captopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, in patients with angina pectoris and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 733-739.
  38. Ikdram H, Low C, Shirlaw T y col. Angiotensin converting enzyme inhibition in chronic stable angina: effects on myocardial ischaemia and comparison with nifedipine. *Br Heart J* 1994; 71: 30-33.
  39. Kaski J, Rosano G, Gavrielides S, Chen L. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on exercise-induced angina and ST segment depression in patients with microvascular angina. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 652-657.
  40. Sogaard P, Nogaard A, Gotzsche C y col. Therapeutic effects of captopril on ischemia and dysfunction of the left ventricle after Q wave and non Q wave myocardial infarction. *Am Heart J* 1994; 127: 1-7.
  41. van Miltenburg-van Zijl A, Simoons M, Veerhoek R, Bossuyt P. Incidence and follow up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1286-1292.
  42. Braunwald E, Mark D, Jones R y col. Unstable angina: diagnosis and management. *Clinical Practice Guideline Nº 10*. AHCPR publication Nº 94-0602, 1994.
  43. TIMI (Thrombolysis in Myocardial Ischemia) IIIb Investigators. Effects of tissue plasminogen activator an a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 1545-1556.
  44. Kevorkian R, Fairman E, Rosario A y col. CONAREC I: Análisis comparativo de las características clínicas y la evolución de los pacientes derivados o no a tratamiento invasivo. *Rev Argent Cardiol* 1992; 60 (Supl): 67.
  45. Cohen M, Xiong J, Parry A y col. Prospective comparison of unstable angina versus non-Q wave myocardial infarction during antithrombotic therapy. *Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group (ATACS trial)*. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1338-1343.
  46. Cohen M, Adams P, Parry G, Xiong J y col. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirina users. Primary end points analysis from the ATACS trial (Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group). *Circulation* 1994; 89: 81-88.
  47. Feiman J, Chalmers T, Smith H, Kuebler R. The importance of beta, the type II error, and sample size in the design and interpretation of the randomized controlled trial: survey of two sets of "negative" trials. *En: Bailar J, Mosteller F. Medical Uses of Statistics*. New England Journal of Medicine Books, 1992; 357-374.
  48. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG y col. Protective effects of aspirin against myocardial infarction and death in men with unstable angina. *N Engl J Med* 1983; 309: 396-403.
  49. Hall D, Zeitler H, Rudolph W y col. Counteraction of the vasodilator effects of enalapril by aspirin in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1549-1555.
  50. Metelitsa V, Martsevich S, Kozyreva M y col. Enhancement of the efficacy of isosorbide dinitrate by captopril in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1992; 69: 291-296.

#### AUTORIDADES DEL ESTUDIO ENAL

##### Comité Organizador.

##### Investigadores Intervinientes.

##### Coordinadores de Distrito.

#### COMITE DE MONITOREO DE DATOS

**Directores:** Dr. Carlos Tajer  
Dr. Hugo Grancelli

**Comité Organizador:** Dr. Alfredo Hirschon Prado  
Dr. Carlos Barrero  
Dr. Juan Gagliardi  
Dr. Miguel González  
Dr. Adrián Charask  
Dr. Victor Mauro \*  
Dr. José Santopinto  
Dr. Fernando Koch

**Investigadora Junior:** Dra. Marcela Traiber

**Comité de Monitoreo de Datos:** Dr. Oscar Bazzino  
Dr. Carlos Bertolasi  
Dr. Jorge Trongé

**Secretaría:** Alejandra Fernández



**INVESTIGADORES****Distrito Central**

Clínica Bazterrica: Dres. Nicolás Russo, Enrique Fairman  
 Clínica Finochietto: Dres. Roberto Reussi, Alfredo Hirschon Prado  
 Clínica Independencia: Dres. Pablo Severino, Luis Bustos  
 Clínica Modelo de Morón: Dra. Ana Salvatti  
 Clínica Sagrada Familia: Dres. Andrés Ahuad Guerrero, Osvaldo Masoli  
 Clínica San Lucas: Dres. José L. Ippolito, Daniel Szajowicz  
 Corp. Médica "Gral. San Martín": Dres. Juan Carlos Pereyra Redondo, Juan José Fusselli  
 Hospital Alemán: Dres. José Gant López, Marcela Cabo Fustaret  
 Hospital Alvarez: Dres. Jorge Mitelman, Carlos De Luca  
 Hospital Argerich: Dres. Alfredo Piombo, Alejandra Bermann  
 Hospital Churruca: Dres. Sergio Chekherdemian, Luis A. López  
 Hospital de Clínicas: Dres. Eduardo Sampo, Adrián Cañal  
 Hospital Durand: Dres. Mario Glanc, Edgardo Beck  
 Hospital Escuela "Gral. San Martín" (La Plata): Dres. Néstor Ruiz, Rodolfo Uriarte  
 Hospital Eva Perón: Dres. Alfredo Sinissi, Leonardo Gadaleta  
 Hospital Fernández: Dres. Simón Salzberg, Omar Gabrielli  
 Hospital Francés: Dres. Aníbal Campo, Flores Daud  
 Hospital Israelita: Dr. Héctor Cercos, Graciela Faerman  
 Hospital Posadas: Dr. Aristóbulo Ballestrini, Antonio Norkus  
 Hospital Ramos Mejía: Dres. Luis Girotti, Daniel Bender  
 Hospital Santojanni: Dres. David Ryba, Gerardo Ryba  
 Instituto Cardiovascular Buenos Aires: Dres. Marcelo Trivi, Alberto Alves de Lima  
 Instituto Cardiovascular Hospital Español: Dres. Horacio Pomés Iparaguirre, Sergio Volman  
 Policlínico Bancario: Dras. Alejandra López Palma, Sandra Silveiro  
 Sanatorio Agote: Dres. Jorge Lowenstein, Carlos Pellegrini  
 Sanatorio Antártida: Dres. Adrián Charask, Antonio Scuteri  
 Sanatorio Colegiales: Dres. Claudio Seoane, Gabriel Sumay  
 Sanatorio Mitre: Dres. Alvaro Sosa Liprandi, Miguel González

**Distrito Mendoza**

**Coordinador:** Dra. Leda Arribas  
 Hospital El Carmen: Dres. Francisco Higa, Alberto Retamales  
 Hospital Español del Sur Mendocino: Dr. Daniel Salomón  
 Hospital Español: Dres. José Eibar, Felipe Lucero  
 Hospital San Juan de Dios: Dres. Guillermo Elías, Graciela Parra

**Distrito Patagónico**

**Coordinador:** Dr. Alberto Sánchez  
 Clínica San Jorge: Dres. Héctor Costa, Daniel Schumfeld  
 Sanatorio Trelew: Dres. Alberto Sánchez, Ignacio Hernández

**Distrito Córdoba**

**Coordinador:** Dr. Marcos Amuchástegui  
 Hospital Militar: Dres. Gabriel Bas, Luis Guzmán  
 Hospital Privado de Córdoba: Dres. Carlos Estrada, Oscar Salomón  
 Hospital San Roque: Dres. Carlos Bassani Arrieta, Gabriela Nis  
 Policlínico Policial: Dres. Carlos Bassani Arrieta, Marcelo Martínez  
 Sanatorio Allende: Dres. Gabriel Bas, Pablo Mirizzi

**Distrito Bahía Blanca**

**Coordinador:** Dr. José Santopinto  
 Centro de Salud "Leónidas Lucero": Dres. José Santopinto, Silvia Notta  
 Hospital Privado del Sur: Dres. Raúl Cermesoni, Oscar Arias  
 Hospital Naval Puerto Belgrano: Dres. Eduardo Marcos, Carlos Marcolín

Hospital Interzonal "José Penna": Dres. Oscar Fernández, Silvia Esterkin

**Distrito Centro**

**Coordinador:** Dr. Alberto Caccavo  
 Clínica de Coronel Suárez: Dres. Alberto Caccavo, Carlos Alberdi  
 Hospital de Coronel Suárez: Dres. Alberto Caccavo, Enrique Garralda  
 Clínica de Pigüé: Dres. Alberto Vergnes, Alfredo Piccallo

**Distrito Este**

**Coordinador:** Dr. Jorge Piacentini  
 Clínica Delta: Dres. Ma. Susana Giribet, Carlos Arballo  
 Hospital Privado de Pilar: Dres. Eduardo Lafourcade, Weiss Vernon  
 Hospital Privado de Escobar: Dr. Norberto Vázquez  
 Sanatorio Santa Isabel: Dres. Carlos Arballo, Ma. Susana Giribet

**Distrito Río Cuarto**

**Coordinador:** Dra. Teresa Pasteris  
 Clínica Regional del Sur: Dres. Danilo Ambrosino, Alfredo Cagnolatti  
 U. C. Río Cuarto: Dr. Juan Carlos Munquat

**Distrito Atlántico**

**Coordinador:** Dr. Miguel García  
 Clínica 25 de Mayo: Dr. Osvaldo Elefante  
 HIGA: Dra. Adriana Lagazzi  
 Hospital Privado de la Comunidad: Dr. Guillermo Righetti  
 Sanatorio Belgrano: Dr. Miguel García

**Distrito Austral**

**Coordinador:** Dr. Luis Fizman  
 Clínica San Jorge: Dr. Luis Fizman

**Corrientes**

**Coordinador:** Dr. Julio Ibáñez  
 Hospital Escuela "Gral. San Martín": Dres. Carlos Sosa, Humberto Azulay  
 Hospital Zonal de Goya: Dres. Juan Fernández, Guillermo Isoldi

**Chaco**

**Coordinador:** Dr. Daniel Moscatelli  
 CORDIS: Dres. Eduardo Ferro, Raúl Perret  
 Clínica de Urgencias: Dres. Ricardo Cravzov, Carlos Olivello

**Jujuy**

**Coordinador:** Dr. Gustavo Bustamante Labarta  
 Clínica Ledesma: Dr. Rafael Peleteiro  
 Instituto de Cardiología: Dres. Gustavo Bustamante Labarta, Marcelo Mallagray

**Tucumán**

**Coordinador:** Dr. Fernando Koch  
 Sanatorio ADOS: Dr. Héctor Luciardi  
 ITEC: Dr. Esteban Avila  
 Centro Modelo de Cardiología: Dr. Juan Muntaner  
 Instituto de Cardiología: Dr. Horacio Macian  
 Centro de Cardiología: Dr. Eduardo Hasbani  
 Centro de Salud "Tiburcio Padilla": Dr. Fernando Koch

**Santa Fe**

**Coordinador:** Dr. Carlos Becker  
 Hospital de Emergencias "Dr. Clemente Alvarez": Dres. Marcelo Mancini, Carlos Lamas  
 Sanatorio San Gerónimo: Dres. Ricardo Fernández, Carlos Becker