

Acción del enalapril en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca congestiva por miocardiopatía esclerohipertensiva

HECTOR H. MIRABELLI, SALVADOR E. MAS, RODOLFO D. LA GRECA*,
CONSTANTINO D. LAMPROPULOS, CARLOS E. MORENO VERA, EDUARDO R. FERREIROS

Servicio de Cardiología, Hospital Bartolomé Churrua, Buenos Aires

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

Trabajo recibido para su publicación: 3/87. Aceptado: 5/87

Dirección para separatas: Uspallata 3400, (1437) Buenos Aires, Argentina

Se estudiaron los cambios clínicos y ergométricos producidos por el enalapril en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca congestiva por miocardiopatía esclerohipertensiva, diferenciando las modificaciones que se produjeron a las tres horas de aquellas que se presentaron a la semana. Se evaluaron los cambios en la capacidad funcional, en la carga tolerada en la ergometría y se intentó también descubrir modificaciones en la función ventricular efectuando ecocardiogramas seriados. Se estudiaron 16 pacientes, con cuatro pruebas ergométricas consecutivas, la primera diagnóstica de inclusión en el protocolo, y tres evaluativas, la primera de éstas luego de siete días de administrar placebo, la segunda a las tres horas de la ingestión de 10 mg de enalapril, y la tercera a la semana, administrándose durante ese lapso enalapril 10 mg en una dosis única nocturna. Resultados: La frecuencia cardíaca disminuyó un 4,9% en reposo y un 17,1% en ejercicio a las tres horas, permaneciendo igual a la semana. La presión arterial diastólica en reposo disminuyó un 19% a las tres horas, no experimentando cambios a la semana. La presión arterial sistólica bajó un 15,2% a las tres horas y se produjo un descenso adicional del 3,7% a la semana. Aumentó la capacidad de ejercicio un 154%, y se logró el total de la mejoría a las tres horas. Al comenzar el ensayo, 10 pacientes se encontraban en clase funcional 3, y seis en clase 2; al finalizar, 14 pacientes estaban en clase 1, y dos en clase 2. Todas las acciones sobre la capacidad funcional y la frecuencia cardíaca estaban ya presentes a las tres horas. La influencia sobre la presión arterial apareció casi en su totalidad a las tres horas, pero se incrementó durante la semana siguiente.

La insuficiencia cardíaca congestiva, un síndrome que en la práctica cardiológica es motivo de consulta frecuente, todavía se presenta como un desafío terapéutico que a diario debemos enfrentar, particularmente cuando es refractaria a los tratamientos habituales. Los nuevos enfoques fisiopatológicos ayudan a establecer un tratamiento más adecuado, racional y acorde con las alteraciones funcionales que siguen al fallo cardíaco.^{1, 2}

Siguiendo a Chatterjee podemos considerar a la insuficiencia cardíaca como un círculo vicioso que comienza con el deterioro miocárdico y la reducción global de la contractilidad, lo que provoca la disminución del gasto cardíaco y en consecuencia del volumen minuto, hasta que el mismo se hace inadecuado a las necesidades hísticas.³ Frente a esto el organismo pone en marcha mecanismos compensadores, útiles en un principio, pero que progresivamente se van limitando o fracasan dando en consecuencia el síndrome clínico característico.^{4, 5}

Uno de los mecanismos compensadores más importantes es el de la vasoconstricción periférica, la cual está vinculada, según Selig y Flain, a cuatro factores primarios:

1. Aumento del tono vasoconstrictor neurogénico simpático.
2. Elevados niveles de noradrenalina en sangre.
3. Niveles hemáticos incrementados de angiotensina II.
4. Elevación del contenido de sodio, tanto en la pared arterial como en el intersticio (lo cual disminuye la relajación vascular y aumenta la presión intersticial).

Todos ellos contribuyen en la modificación de la pre y la postcarga.

La introducción en la terapéutica de agentes vasodilatadores en el tratamiento de la falla de bomba ha sido fundamental, pues, al modificar las condiciones de la pre y la poscarga, aumentan el volumen minuto y reducen la congestión pulmonar. En la actualidad disponemos de gran cantidad de fármacos con acción vasodilatadora. Algunos actúan a nivel venoso, otros sobre el lecho arterial y muchos de ellos sobre ambos.

Particular interés ha merecido un grupo de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II, especialmente un compuesto de nueva generación, el MK 421 (enalapril). Este compuesto es el etil-éster de un n-carboximetil dipeptido sustituido. Se trata de una prodroga que debe sufrir una desesterificación hepática para convertirse en su forma activa: el diácido enalaprilat. El enalapril actúa sobre la angiotensina II, eleva la concentración de bradiquinina (de efecto vasodilatador potente pero de rol aún oscuro) y reduce la retención hidrosalina.^{6,7} A diferencia de anteriores compuestos inhibidores de la enzima convertidora, no posee grupo sulfhidrilo (-sh) y tiene una vida media más prolongada.⁸ Múltiples experiencias clínicas se han llevado a cabo para comprobar los efectos terapéuticos del enalapril sobre la insuficiencia cardíaca congestiva, con resultados alentadores.⁹⁻¹³

En este trabajo objetivamos los cambios producidos por el enalapril en la capacidad funcional y en los diferentes parámetros ergométricos, en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca congestiva, tratando de diferenciar las modificaciones producidas en las primeras horas de aquellas de instalación más tardía.

MATERIAL Y METODO

Criterios de inclusión

Todos los pacientes presentaban:

1. Antecedentes de hipertensión arterial.
2. Insuficiencia cardíaca congestiva de por lo menos seis meses de evolución (clase funcional II-III de la NYHA) confirmada por la presencia del tercer ruido, ingurgitación yugular, rales crepitantes en bases pulmonares y edemas periféricos.
3. Persistencia o deterioro de su clase funcional a pesar de la terapéutica habitual de restricción de sodio, diuréticos y digital.
4. Signos radiológicos de congestión pulmonar y cardiomegalia de moderada a severa.
5. Evidencia ecocardiográfica de dilatación ventricular con un diámetro ventricular izquierdo diastólico > 55 mm.
6. Signos o síntomas de falla de bomba en el estudio ergométrico: disnea a baja carga, extremi-

dades frías por hipoperfusión periférica, taquicardia desproporcionada al esfuerzo, comportamiento anómalo de la presión arterial (PA), galope ventricular o un aumento de los rales crepitantes.

Criterios de exclusión

1. Enfermedad valvular primaria.
2. Infarto de miocardio en los últimos seis meses.
3. Prueba ergométrica positiva por angor o ST.
4. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
5. Arritmia ventricular severa.
6. Cualquier patología aguda no cardíaca o causas metabólicas y/o hemáticas de disnea.

Población estudiada

Se estudiaron 16 pacientes consecutivos, por azar todos del sexo masculino; la edad promedio fue de 61,5 años. Todos tenían un ECG anormal; 5 con necrosis, 7 con signos de agrandamiento ventricular izquierdo, 6 con trastornos de la conducción intraventricular. Un paciente era portador de un marcapasos definitivo, pero en todos los estudios tuvo ritmo propio; otro tenía una arritmia ventricular no severa (Tabla 1).

Todos los pacientes estaban medicados en la forma habitual para este síndrome; en ningún caso se retiró la medicación anterior y la droga en estudio se agregó al tratamiento ya establecido.

Protocolo de estudio

1. Examen clínico, electrocardiográfico y radiológico.
2. Prueba ergométrica de inclusión.
3. Ecocardiograma inicial.
4. Administración de placebo por el método simple ciego durante siete días.
5. Prueba ergométrica evaluativa de placebo.
6. Al día siguiente, 10 mg de enalapril por vía oral.
7. A las tres horas, evaluación ergométrica.
8. Administración de enalapril 10 mg, en una sola dosis oral nocturna, durante siete días.
9. Prueba ergométrica evaluativa de droga.
10. Ecocardiograma postdroga (Fig. 1).

Las pruebas ergométricas fueron efectuadas siguiendo el protocolo publicado por el Comité de Ergometría de la Sociedad Argentina de Cardiología, utilizando un cicloergómetro de frenado mecánico. Se detuvo la prueba sólo ante signos objetivos de falla de bomba, disnea o fatiga muscular intolerable.¹⁴

Los ecocardiogramas fueron realizados con un equipo Aloka 720 SSD en modos M y B, utilizando

para la inclusión en el estudio los valores obtenidos a partir de registros en Modo M.

Análisis estadístico

La recopilación de datos y su posterior estudio estadístico fueron realizados con una microcomputadora T99/4R. Para la separación de poblaciones se utilizó el test de Student para datos apareados con una probabilidad del 95% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Análisis de la acción del enalapril sobre la frecuencia cardíaca

Frecuencia cardíaca en reposo: Entre la prueba de inclusión y la prueba de placebo la frecuencia cardíaca de reposo no varió. A las tres horas de la administración de la droga se observó una disminución del 4,9% (de 83,75 a 77,25 lpm; $p < 0,03$). A la semana no se modificó (77,25 y 77,5 lpm).

Tabla 1
Población en estudio

Caso	Nombre	Edad	Peso	CF	kgm	ECG	Cardiomegalia	DDVI
1	J.M.	62	50	3	150	BCRI	Moderada	59
2	N.D.	58	100	3	150	FA/HVI	Severa	55
3	G.R.	64	80	2	450	Nec. ant. lat.	Moderada	58
4	G.C.	62	70	3	150	HVI	Severa	69
5	R.R.	59	85	3	150	BCRD/PR++	Moderada	56
6	R.C.	73	94	3	150	Nec. inf. / HVI	Severa	56
7	B.A.	58	79	2	450	MP / BCRD / PR+ / HAI	Moderada	59
8	S.A.	56	88	3	300	N. anteroinf. / EV	Severa	57
9	M.S.	59	80	2	450	HVI / EV	Moderada	57
10	H.M.	64	98	3	150	HVI	Severa	67
11	D.L.	60	70	2	300	BCRI	Moderada	60
12	C.L.	70	76	2	450	BCRD / PR+	Moderada	58
13	C.M.	56	58	3	150	Nec. dorsal / HVI	Moderada	56
14	E.F.	65	82	3	150	Nec. anterolateral	Severa	59
15	S.C.	60	72	2	150	HVI	Moderada	55
16	C.P.	67	82	3	150	HVI	Moderada	58

CF: capacidad funcional. kgm: kilogramos. ECG: electrocardiograma. DDVI: diámetro diastólico ventricular izquierdo.

Tabla 2
Resultados

Parámetro	PEG inclusión		PEG placebo		Primera PEG droga		Segunda PEG droga	
Frecuencia inicial	83,7	DS 20,1	83,5	DS 17,1	77,2	DS 11,1	77,5	DS 11,7
Frecuencia 150 kgm	116,7	DS 30,6	115,8	DS 29,1	91,7	DS 18,1	94,6	DS 24,5
Frecuencia final	125,3	DS 26,2	122,1	DS 24,7	126,2	DS 18,0	130,0	DS 19,3
PAD reposo	105,0	DS 19,8	103,7	DS 17,8	88,1	DS 18,4	88,7	DS 4,2
PAD 150 kgm	107,5	DS 14,1	114,3	DS 14,2	101,2	DS 25,5	90,6	DS 7,5
PAD final	113,1	DS 13,1	120,0	DS 13,1	109,8	DS 23,5	101,8	DS 11,5
PAS reposo	182,5	DS 32,1	180,6	DS 33,5	155,0	DS 39,3	138,7	DS 23,9
PAS 150 kgm	197,5	DS 36,3	203,7	DS 38,0	172,5	DS 35,9	163,2	DS 30,3
PAS final	201,8	DS 32,0	195,6	DS 38,5	213,7	DS 27,2	203,7	DS 20,7
Carga máxima	243,7	DS 132,7	243,7	DS 132,7	543,7	DS 218,2	543,7	DS 218,2

PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica. PEG: prueba ergométrica graduada. DS: desvío standard. Carga máxima: está expresada en kilogramos.

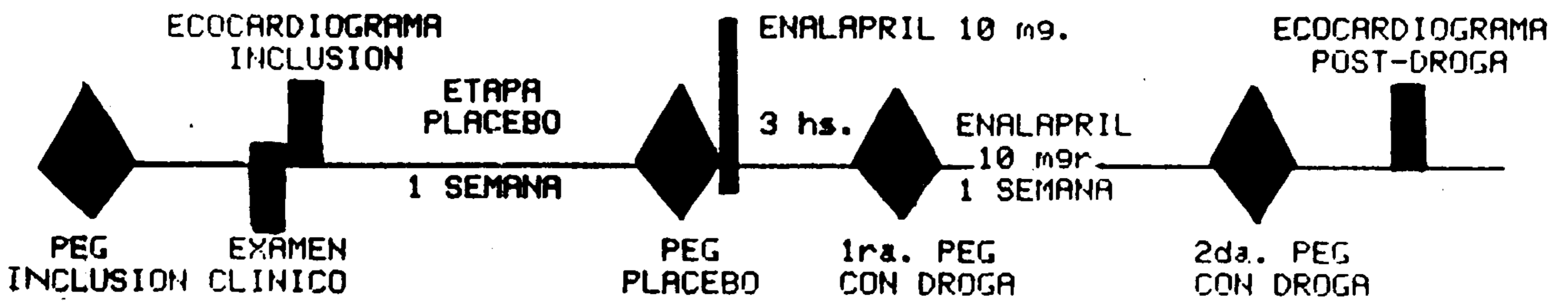


Fig. 1. Protocolo de estudio.

Frecuencia cardíaca en esfuerzo: se comparó la frecuencia cardíaca en el nivel de carga de 150 kgm, porque esta etapa fue alcanzada en todas las pruebas.

La frecuencia cardíaca a cargas iguales fue similar en la prueba de inclusión y en la prueba de placebo (116,7 y 115,8 lpm). En la primera prueba con droga, disminuyó un 17,1% (de 116,7 a 91,7 lpm; $p < 0,01$). A la semana no hubo modificaciones.

La frecuencia cardíaca al máximo ejercicio no se modificó en términos absolutos (125,3 a 126,2 lpm), debiendo considerarse que ésta fue obtenida con cargas mayores en las pruebas con enalapril (Fig. 2).

Análisis de la acción del enalapril sobre la presión arterial

Presión arterial en reposo. La presión arterial diastólica en reposo fue similar en la prueba de

inclusión y la prueba placebo (de 105 a 103,75 mmHg). Disminuyó un 19% en la primera prueba con medicación (de 105 a 88,12 mmHg; $p < 0,001$), a la semana estos valores se mantuvieron sin cambios.

La presión arterial sistólica en reposo no varió entre la prueba de inclusión y la prueba placebo (182,5 y 180,6 mmHg). A las tres horas de administrada la droga se observó un descenso del 15,2% (de 182,5 a 155 mmHg; $p < 0,01$). A la semana disminuyó un 8,7% (de 155 a 138,7 mmHg; $p < 0,03$).

Presión arterial en esfuerzo. A cargas iguales: Se tomó el nivel de 150 kgm por las razones ya comentadas.

La presión arterial diastólica disminuyó sólo un 6,5% a las tres horas (de 107,5 a 101,2 mmHg; p : NS); a la semana disminuyó un 15% (de 107,5 a 90,6 mm; $p < 0,001$), cifra con significación estadística.

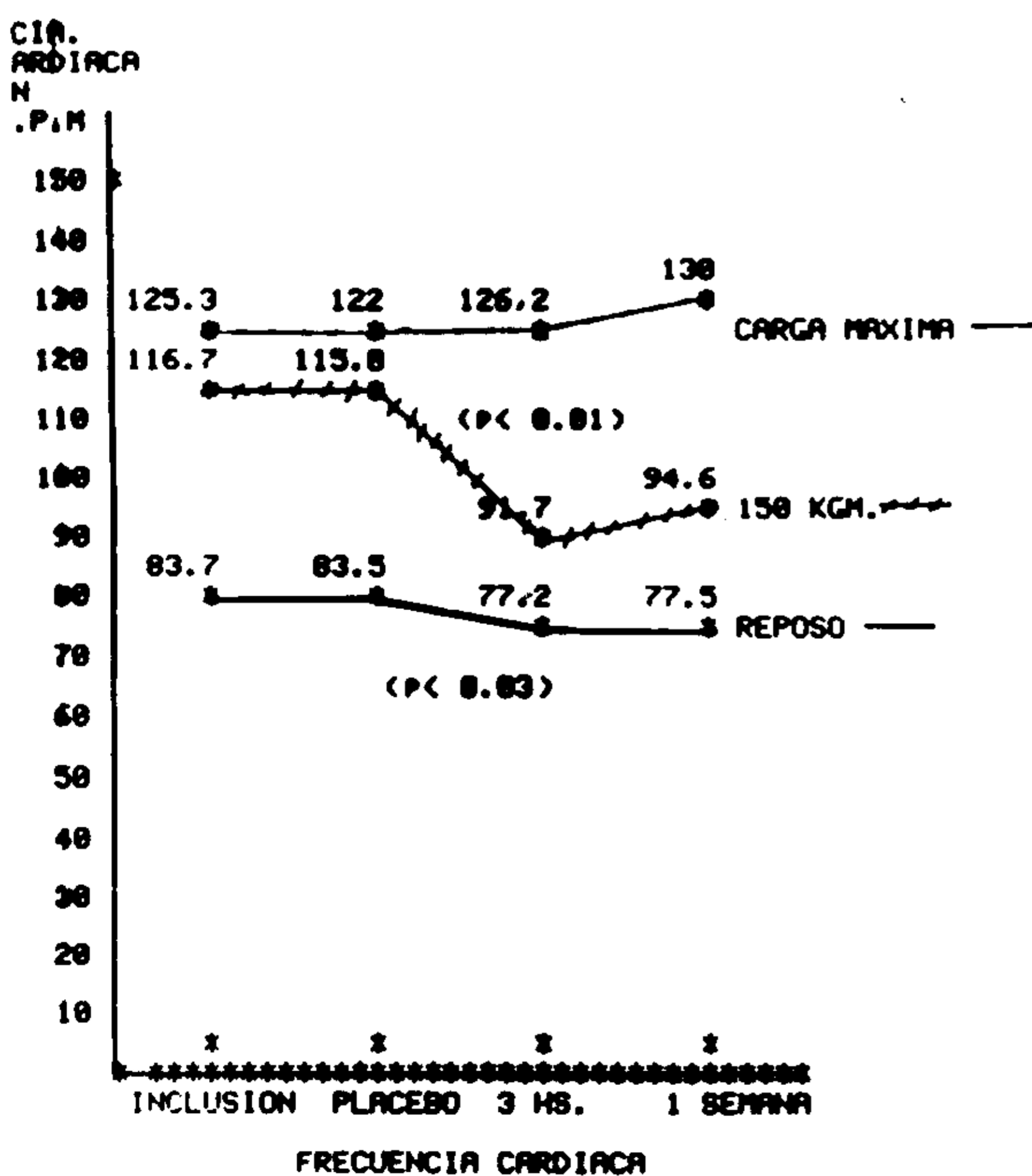


Fig. 2. Comportamiento de la frecuencia cardíaca.

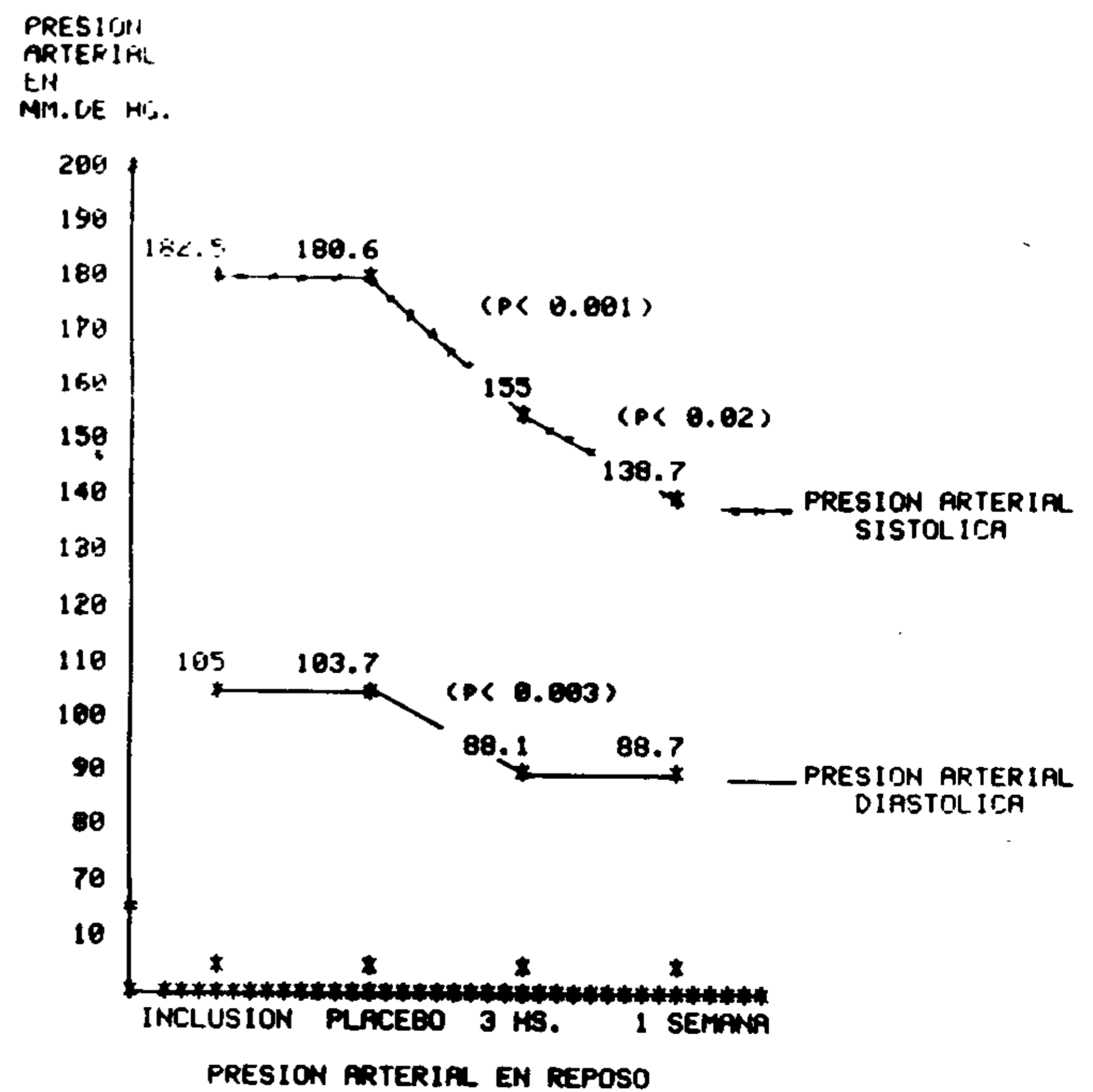


Fig. 3. Comportamiento de la presión arterial en reposo.

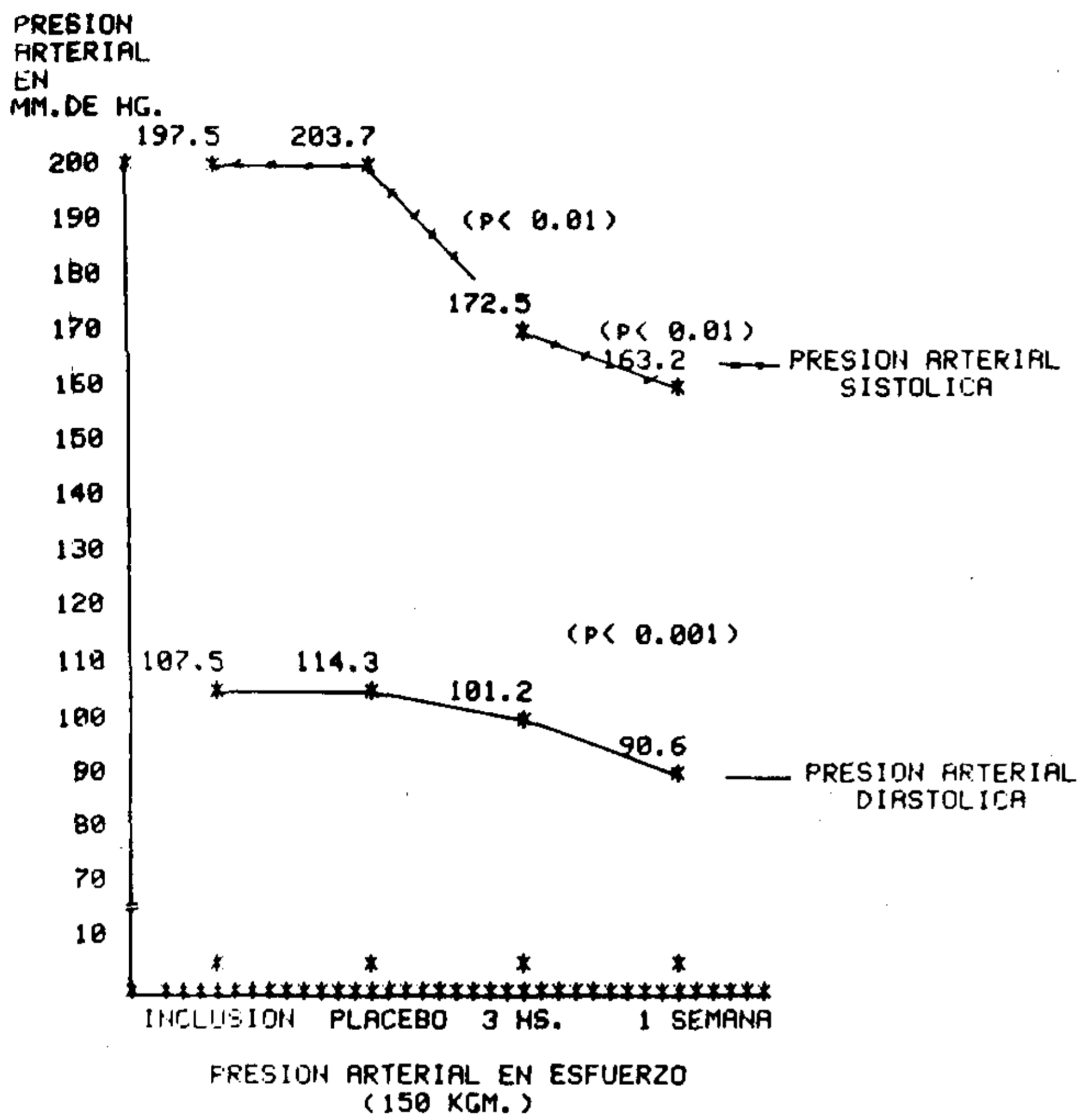


Fig. 4 Comportamiento de la presión arterial en esfuerzo.

La presión arterial sistólica a cargas iguales disminuyó un 11% a las tres horas (de 197,5 a 172,5 mmHg; $p < 0,01$) y a la semana un 5% más (de 172,5 a 163,2 mmHg; $p < 0,01$).

Al máximo esfuerzo, la presión arterial diastólica disminuyó, pero no significativamente, en las primeras tres horas (de 113 a 109 mmHg; p : NS); a la semana la disminución fue de un 9,4% (de 113 a 101,8 mmHg; $p < 0,003$), valor significativo.

La presión arterial sistólica en la máxima carga no sufrió variaciones.

Análisis de la carga máxima alcanzada

La carga máxima no se modificó en ningún caso entre la prueba de inclusión y la prueba placebo: aumentó considerablemente, un 154% (de 243,7 a 543,7 kgm; $p < 0,001$), a las tres horas de administrar enalapril, y a los siete días no hubo variantes (Fig. 5).

Análisis de los datos ecocardiográficos

La valoración de la función ventricular a través del eco modo M no mostró diferencias significativas. Hubo una tendencia a la disminución de los volúmenes diastólicos y a un aumento en la fracción de eyección, pero con valores no significativos.

Comportamiento de la capacidad funcional

La mejoría subjetiva fue importante: al comenzar el ensayo 10 pacientes se encontraban en clase

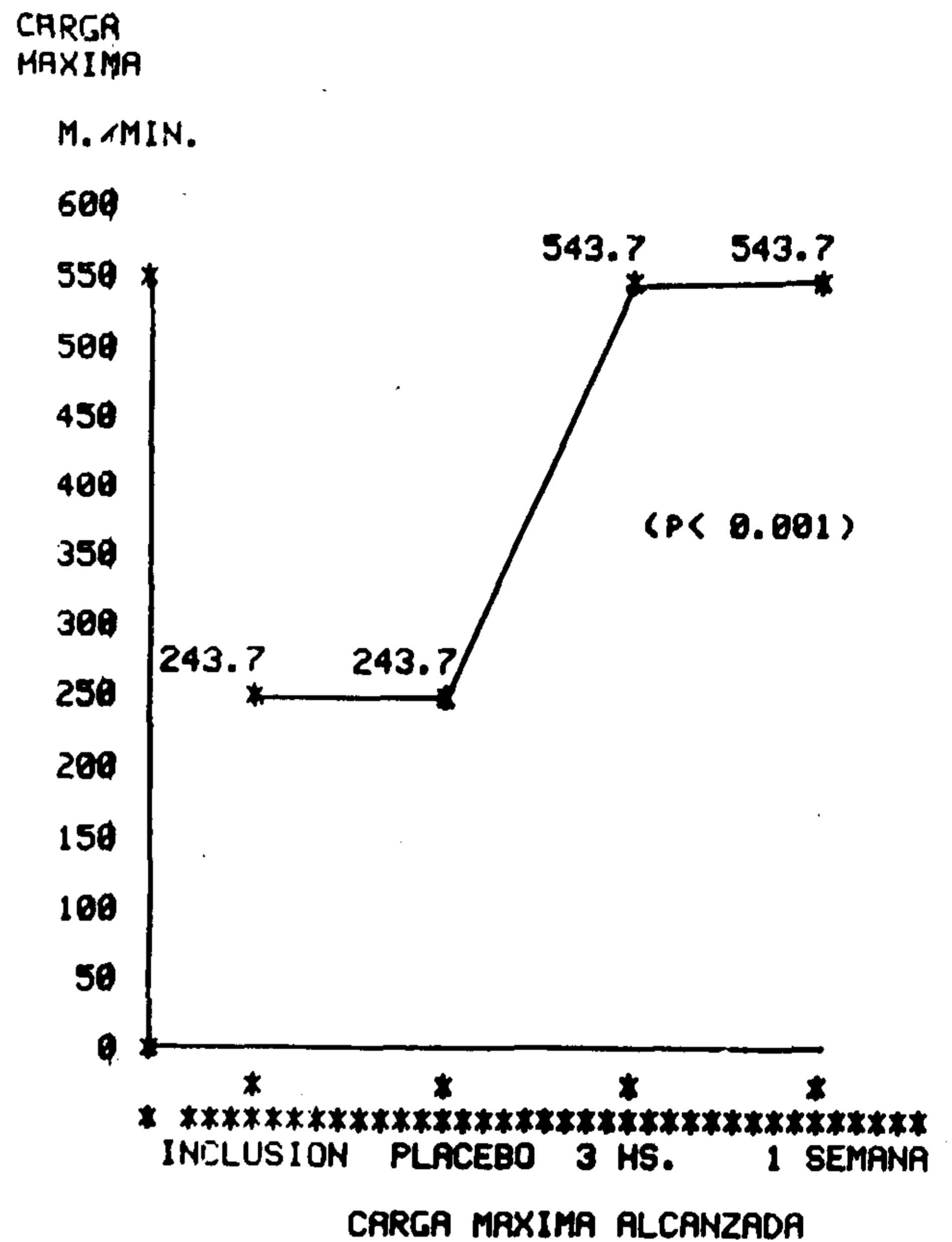


Fig. 5. Carga máxima alcanzada.

3, y seis en clase 2. Al finalizar el mismo, 14 pacientes estaban en clase 1, y dos en clase 2. Todos los pacientes mejoraron su clase funcional.

Efectos colaterales

No se detectaron efectos colaterales de importancia.

DISCUSION

La notable eficacia del enalapril para aumentar la capacidad funcional de los pacientes con insuficiencia cardíaca ha sido comprobada reiteradamente, con métodos objetivos.⁹⁻¹³ Las investigaciones con otras drogas de acción vasodilatadora no pudieron comprobar cambios en la capacidad funcional objetivables ergométricamente.^{15, 16}

Dos hallazgos en este estudio llamaron nuestra atención.

Primero: que la mayoría de los efectos terapéuticos, en especial la mejoría de la capacidad de ejercicio, estaban presentes en su totalidad en las primeras tres horas.

La rapidez de instalación de la mejoría sintomática esta avalada por estudios de farmacodinamia, pues la droga tiene ya a las dos horas actividad casi plena sobre la enzima convertidora.¹⁷

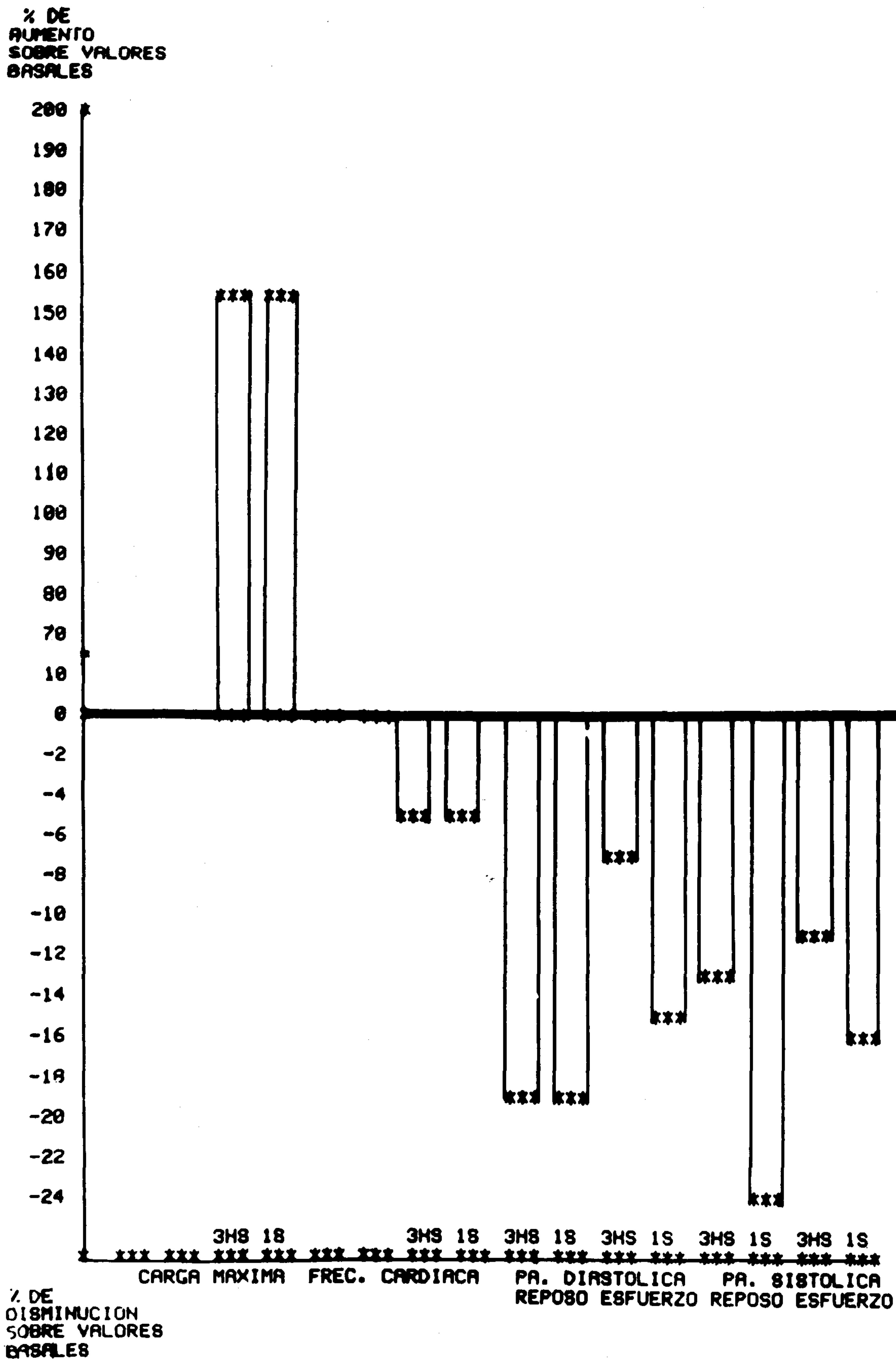


Fig. 6. Resultados.

Segundo: que la mejoría en la capacidad funcional que encontramos fue netamente superior a la descrita en la bibliografía previa.^{12, 13}

Esto se debería al criterio empleado en la selección de pacientes: en este estudio los pacientes registraban antecedentes de hipertensión arterial, en algunos casos hipertensión en el momento de iniciar el estudio, y todos tenían muy baja capacidad funcional al incorporarse al protocolo (la mayor parte sólo toleraron 150 kgm en la prueba placebo); es probable que en este tipo de enfermos la acción terapéutica de la droga se incrementa.

De todas maneras, y a pesar de las consideraciones efectuadas, nuestros resultados, en lo que se refiere a mejoría de la capacidad funcional, requieren ulteriores estudios de confirmación a doble ciego.

Es interesante consignar que el significativo efecto bradicardizante, también de instalación rápida, convierte al enalapril en uno de los pocos vasodilatadores que no producen taquicardia. Este efecto colateral provoca con frecuencia sintomatología mal tolerada por el paciente (palpitaciones o angor). Esta bradicardia se debería a una estimulación central del parasimpático y a la disminución de la actividad simpática periférica, la cual necesita de la angiotensina II como factor para una acción efectiva.¹⁸

CONCLUSIONES

El enalapril es un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina II con un potente efecto vasodilatador. Mejora significativamente la capacidad funcional en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y signos objetivos de dilatación ventricular izquierda.

El total de sus efectos sobre la capacidad funcional y la frecuencia cardíaca está ya presente a las tres horas de administrada la droga por vía oral. Los efectos sobre la presión arterial, si bien precoces, siguen aumentando durante la semana siguiente a la iniciación del tratamiento.

Los mayores efectos sobre la capacidad funcional fueron observados en los pacientes con menor tolerancia previa al ejercicio.

SUMMARY

This study is an attempt to evaluate the changes produced by enalapril in ambulatory patients with congestive cardiac failure and sclerohypertensive myocardiopathy, training to make a difference between those changes produced within short periods of time (3 hours) than those produced later. We evaluated the changes in the basic

conditions during and exercise. We also observed the modifications in ventricular function by echocardiograms. Sixteen men were evaluated, mean age 61.5 years. Four exercise tests were done: the first at the administration, third one after three hours of oral administration of 10 mg of enalapril and the last one after a week of enalapril 10 mg (daily). The heart rate at rest descended in 4.9% from the initial value in the first three hours (this was significant) and did not improve during the first week. Heart rate decreased during exercise 17.1% after three hours of oral enalapril (this effect did not change after week of treatment). Diastolic pressure at rest decreased 19% of the basal values after three hours of oral enalapril, and did not change after a week of treatment. Systolic pressure at rest decreased 15.2% after three hours and 8.7% after a week of treatment. Diastolic pressure during exercise decreased 15% of basal values after a week of treatment this is significant, 6.5% appeared after three hours of oral enalapril. The decrease of systolic pressure during exercise was 16%, 11% appeared after three hours of oral administration and the remainder 5% after a week of treatment. Enalapril improved exercise capacity in 154% in relation to basal values, it appeared within three hours. There were remarkable subjective improvement. From the total groups ten patients were in functional class 3 and six in class 2. After a week of treatment 14 were in class 1 and two in class 2. As a conclusion enalapril has an important vasodilating effect with a significant improvement in the work capacity of patients with congestive heart failure and left ventricular dilatation. Changes in the work capacity and heart rate were present within three hours of oral administration of the drug. The effects over blood pressure were present in the first three hours and improved during the week of treatment. The greater effects over work capacity were observed in those patients with less physical work tolerance at the beginning of our study.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen especialmente la colaboración de la Dra. Silvia Luluaga en la redacción de este Summary.

BIBLIOGRAFIA

1. Parmley W: Pathophysiology of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 55: 9A-14A, 1985.
2. Brauwald E: Pathophysiology of heart failure. In: *Heart disease a textbook of cardiovascular medicine*, pp 453-461. WB Saunders, Philadelphia, 1980.

3. Chatterjee K, Parmley W: Vasodilatadors therapy for acute miocardial infarction and chronic congestive heart failure. *JACC* 1: 133-153, 1983.
4. Mason DT, Spam JF: Alterations of hemodynamic and myocardial mechanics in patient whit congestive heart failurr. Pathophysiology mechanics an assessment of cardial function and ventricular contractily. *Progress Cardiovasc Dis* 12: 907, 970.
5. Page D, Caufieur J, Kastor J: Myocardial changes associated with cardiogenic shock. *N Engl J Med*, 1971.
6. Patchett AA, Harris F, Tristam EW et al: A new class of angiotensin converting enzyme inhibitor. *Nature* 288: 280-283, 1980.
7. Brunner HR, Gavras H, Waeber B et al: Oral agiotensin-converting enzyme inhibitor in long-term treatment of hypertensive patients. *Ann Intern Med* 90: 19-23, 1979.
8. Swett CS: Pharmacological properties of the conferting enzyme inhibitor, enalapril maleate (MK 421). *Fed Proc* 42 (2): 167-170, 1983.
9. Dunkman WB, Whilem M, Franciosa JH: Enalapril (MK 421), a new angiotensin-converting enzyme inhibitor. Acute and chronic effects in heart failure. *Circulation* 56: 346-354, 1977.
10. Curtiss C, Cohn JM, Vrobe T, Franciosa JM: Role of the renin-angiotensin system in the systemic vasoconstriction of chronic congestive heart failure. *Circulation* 58: 770-776, 1979.
11. Cody RJ, Covit AB, Schaer GL, Laragh JH: Evaluation of a long-acting converting enzyme inhibitor (enalapril) for the treatment of chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1: 1154-1159, 1983.
12. Di Carlo L, Chatterjee K, Parmley WW et al: Enalapril: a new angiotensin-converting enzyme inhibitor in chronic heart failure: acute and chronic hemodynamic evaluations. *J Am Coll Cardiol* 2: 865-871, 1983.
13. Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Sharkey SW, Cohn JN: Hemodynamic and clinic response to enalapril, a long-action converting enzyme inhibitor, in patients, eith congestive heart failure. *Circulation* 69: 548-558, 1984.
14. Normatización para realizar una prueba ergométrica graduada. Comité de Ergometría SAC, 1981.
15. Awan N, Miller RR, De María AN et al: Efficacy of ambulatory systemic vasodilator therapy with oral prazosin in chronic refractory heart failure. *Circulation* 56: 346-354, 1977.
16. Chaterjee K, Ports TA, Brundage BH, Massie B, Holly AN, Parmley WW: Oral hidralazine in chronic heart failure sustained beneficial hemodynamic effects. *Ann Inten Med* 92: 600-604, 1980.
17. Tocco DJ, Deluna FA, Duncan AE, Vassil TC, Ulm EH: the physiological disposition and metabolism of enalapril maleate in laboratory animals. *Drug Metab Dispos* 10 (1): 15-19, 1982.
18. Clugh DP, Bollis MG, Conway J, Hatton R, Keddie JR: Interaction of angiotensin-converting enzyme inhibitors with the function of the sympathetic nervous system. *Am J Cardiol* 49: 1410, 1982.