

Terapia farmacológica después del infarto agudo de miocardio

Pharmacologic therapy following acute myocardial infarction

AZPITARTE, J.

Servicio de Cardiología. Hospital Virgen de las Nieves. 18014 Granada.

RESUMEN

El tratamiento después del infarto depende del riesgo del paciente. Se aconseja la aspirina para los enfermos de bajo riesgo. Hay también una tendencia creciente a prescribir una "estatina" con el fin de mantener el nivel de colesterol por debajo de los 210 mg/dL. La terapia estrogénica puede ser útil en las mujeres post-menopáusicas. Los betabloqueantes, en los pacientes de moderado riesgo, son beneficiosos puesto que reducen la muerte súbita y el reinfarcto. El verapamilo puede ser una alternativa cuando el betabloqueante no es bien tolerado. Los inhibidores ECA son beneficiosos en los pacientes de alto riesgo con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Otros fármacos no son de beneficio probado —p. ej., los nitratos— o tienen efectos perjudiciales —p. ej., el nifedipino, el diltiazem en los pacientes con insuficiencia cardíaca y los antiarrítmicos de clase I—. La amiodarona es el único fármaco que puede ser útil en los pacientes con arritmias ventriculares severas.

Palabras clave: Post-infarto de miocardio. Aspirina. Simvastatina. Terapia estrogénica. Betabloqueantes. Inhibidores ECA. Antagonistas del calcio. Antiarrítmicos.

ABSTRACT

The treatment after myocardial infarction depends on the patient risk. Daily aspirine is advised for patients at low risk. There is also a growing tendency to prescribe an "statine" in order to maintain the cholesterol level below 210 mg/dL. Estrogen therapy can be considered in post-menopausal women. Beta-blocker agents have a proved benefit for patients at moderate risk because they reduce sudden death and reinfarction. Verapamil is an option when the beta-blocker can not be tolerated. Treatment with ACE inhibitors benefit patients with left ventricular systolic dysfunction. Other pharmacologic agents are of unproved benefit —eg, nitrates— or have harmful effects —eg, nifedipine, diltiazem in patients with heart failure and class I antiarrhythmic drugs—. Only amiodarone seems to be useful for patients with severe ventricular arrhythmias.

Key words: Post-myocardial infarction. Aspirine. Simvastatin. Estrogen therapy. Beta-blockers. ACE inhibitors. Calcium channel blockers. Antiarrhythmic agents.

Recibido: 12-5-1995

Aceptado: 8-9-1995

BIBLID [0004-2927(1995 36:4; 493-506]

INTRODUCCIÓN

El infarto de miocardio es una de las manifestaciones clínicas más frecuente de la aterosclerosis coronaria. Queda fuera de lugar, en un artículo de este tipo, revisar los procesos que ocurren a nivel de la pared vascular para dar lugar a la *estría grasa* y, posteriormente, a la *placa de ateroma* (1). Pero sí merece la pena subrayar que la mayoría de los episodios coronarios agudos, entre los que se cuenta el infarto, suceden cuando la placa de ateroma se complica, dando lugar a un estrechamiento brusco y severo de la luz del vaso. Dicha estrechez puede ser producto de vasoconstricción focal (2) o de una proliferación rápida de fibras musculares lisas (3), pero lo habitual es que se trate de un trombo intraluminal que se origina justo en el punto donde la placa ha sufrido una fractura de su cubierta fibrosa (4,5).

Es precisamente esta rotura la que permite que el núcleo lipídico de la lesión, fuertemente trombogénico, se ponga en contacto con la sangre y se inicie el proceso que conduce a la formación del coágulo intraluminal. De la amplitud, firmeza y duración del fenómeno trombótico añadido a la rotura de la placa, por una parte, y del desarrollo de fenómenos protectores —como la circulación colateral y la actividad del sistema fibrinolítico endógeno— de otra, dependerá la intensidad y duración de la isquemia miocárdica y, por tanto, el cuadro clínico-patológico que presente el paciente (6-8). Si la fisura de la placa se asocia con períodos breves de oclusión coronaria —debido a agregación plaquetaria, vasoconstricción o trombo evanescente— el resultado es *angina de reposo*; cuando la oclusión es más prolongada, se produce necrosis miocárdica y el resultado es un *infarto agudo de miocardio*. La mayor parte de los *infartos sin onda Q* es posible que se produzcan cuando ocurre reperfusión espontánea, antes de que la necrosis se haya propagado transmuralmente, o bien cuando la oclusión es permanente pero se desarrollan buenas colaterales epicárdicas (Tabla 1). Puede suceder, incluso, que el episodio pase inadvertido clínicamente si el trombo es pequeño; no obstante, en el proceso de reparación, se embeberá en la placa y la hará aumentar de volumen.

Tabla 1.—Síndromes coronarios agudos y subagudos: hipótesis patogénica (adaptada de la ref. 6)

Síndrome	Trombo		
	Daño en la placa	Fijo	Lábil
Angina inestable	+	+ ^A	+++
Infarto sin onda Q	++	++ ^A	++
Infarto con onda Q	+++	+++ ^B	+

+ = ligero; ++ = moderado; +++ = severo.

^A Vasoconstricción (puede contribuir a la oclusión coronaria).

^B Colaterales (pueden disminuir la extensión del infarto).

Puesto que el coágulo sobreañadido a la placa complicada es un fenómeno fundamental para la oclusión del vaso, se entiende bien la eficacia del tratamiento trombolítico para impedir o, al menos limitar, el tamaño del infarto (9-11). También la aspirina, probablemente previniendo la reoclusión de un vaso recanalizado espontáneamente, se ha mostrado eficaz en la reducción de la mortalidad en la fase aguda del infarto (10).

A pesar de estos sustanciales avances terapéuticos, el infarto de miocardio sigue planteando problemas serios de morbi-mortalidad a corto y largo plazo. De una parte es preciso reconocer que un buen número de pacientes no acceden al hospital y fallecen antes de que se puedan aplicar los remedios citados (12). A este subgrupo de población —por más perfecto que fuese el sistema de atención urgente— no cabe aplicar más que medidas de prevención primaria: a menos accidentes isquémicos, menos pacientes fallecerán antes de acceder a los cuidados hospitalarios. Por otro lado, a un buen número de enfermos, por diversas razones —muchas de ellas poco convincentes—, no se les aplica tratamiento fibrinolítico que pudiese impedir o limitar el IM. Hay por otra un estudio reciente (13) en el que casi la tercera parte de los pacientes, a pesar de que fueron sometidos a tratamiento fibrinolítico y/o aspirina, desarrollaron insuficiencia ventricular izquierda, un potente predictor de mala evolución a medio plazo.

PROBLEMAS POTENCIALES DEL PACIENTE QUE HA SOBREVIVIDO A UN INFARTO

Afortunadamente, la gran mayoría de los pacientes que pudieron ser tratados en el hospital sobreviven al episodio de necrosis miocárdica. Sin embargo, estos enfermos, cuando menos, tienen un estigma de riesgo cardiovascular que puede dar origen a episodios futuros; por ello, todas las medidas sencillas de prevención secundaria (abandono del hábito tabáquico, control de la hipertensión arterial, etc.), forman parte integral del tratamiento. Lo mismo que un programa de rehabilitación socio-laboral en el que las medidas de apoyo psicológico tienen gran importancia.

Hay otros enfermos en los que, además del estigma de riesgo, se plantean problemas serios a corto o medio plazo. Uno de ellos es la *disfunción ventricular izquierda*, producto del tamaño del infarto y de los mecanismos de adaptación secundarios que conocemos bajo el nombre de *remodelado ventricular* (14). Se trata, este último, de un proceso que afecta no solo a los segmentos ventriculares asiento del infarto que quedan sin movimiento, sino también a los segmentos sanos que deben responder, siguiendo la ley de Starling, con dilatación compensadora. Esta dilatación progresiva conduce a disminución de la contractilidad y a una afectación de la relajación del ventrículo que, finalmente, puede generar insuficiencia cardíaca. Este complejo proceso, en el que la proliferación fibrótica del

intersticio parece tener un gran papel, está modulado por factores neuro-humorales como el sistema renina-angiotensina, la estimulación alfa y beta adrenérgica y la tiroxina. El sistema renina-angiotensina parece particularmente involucrado en el proceso. No en vano, la angiotensina II y la aldosterona están relacionadas con fenómenos vasoconstrictores, de hipertrofia de los miocitos y de proliferación colágena. Esto explica que fármacos como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina I en angiotensina II o los betabloqueantes, o ambos juntos, puedan ser eficaces para limitar la progresión perjudicial del remodelado y, en definitiva, para prevenir la insuficiencia cardíaca.

Otro de los problemas serios que, a corto plazo, pueden presentar algunos pacientes es la llamada *angina postinfarto*. Lo habitual, después del infarto, es que la necrosis dependiente del vaso ocluido sea completa; en consecuencia, se destruyen todas las aferencias nerviosas y el enfermo deja de tener dolor isquémico. Sin embargo, en algunos casos la necrosis miocárdica no es completa y quedan zonas viables, susceptibles de generar dolor si persiste isquemia. Imaginemos, por ejemplo, que el vaso responsable del episodio isquémico agudo tuvo un período de oclusión relativamente corto —fibrinólisis espontánea o terapéutica— que condujo a la necrosis de la zona subendocárdica pero que respetó la zona subepicárdica. Pues bien, si una vez reabierto el vaso persiste una lesión estenótica severa, es fácil comprender que se produzca isquemia en la misma zona del infarto con cualquier circunstancia que haga disminuir el calibre del vaso —aumento del tono coronario, trombo plaquetar, etc.— o incremente el consumo de oxígeno miocárdico —ejercicio, situación emocional, etc.—. En otras ocasiones, el vaso permanece ocluido pero el paciente tuvo la fortuna de desarrollar circulación colateral que limitó la extensión del vaso y permitió la existencia de miocardio viable. Esta útil circulación colateral puede, sin embargo, ser insuficiente cuando el miocardio, al aumentar su demanda, necesita mayor aporte sanguíneo.

Puede ocurrir, finalmente, que con ocasión de los cambios estructurales y hemodinámicos que sufre el ventrículo después del infarto y a los que hemos aludido con el nombre genérico de remodelado ventricular, aumente el consumo de oxígeno en zonas miocárdicas distintas de la del infarto y se desvelen lesiones coronarias de otros territorios que hasta aquel momento habían pasado desapercibidas desde el punto de vista clínico.

En cualquier caso, la angina postinfarto es un fenómeno clínico de mal pronóstico que exige una actitud decidida por parte del cardiólogo. Esta actitud, en síntesis, consiste en reforzar el tratamiento antianginoso e investigar mediante coronariografía selectiva la anatomía del árbol coronario para ver si es aconsejable una revascularización directa —angioplastia o cirugía de derivación coronaria— del miocardio isquémico.

Habitualmente, aunque el enfermo no haya tenido angina durante el período de hospitalización, el cardiólogo realiza una *prueba de esfuerzo graduada*, bajo

control electrocardiográfico y de la tensión arterial, para desvelar la posible existencia de isquemia miocárdica residual. Si ello es así, indica la realización de coronariografía con los fines anteriormente citados.

También suele estudiar mediante algún procedimiento de imagen —generalmente la *ecocardiografía*— la función del ventrículo izquierdo que, como veíamos antes, es dependiente del tamaño del infarto y del proceso de remodelación subsiguiente.

Ha caído en desuso, sin embargo, la costumbre de examinar la *densidad arrítmica* —el número y acoplamiento de los extrasístoles ventriculares en las 24 horas— que presentan los pacientes. Esto es debido a que, como veremos más adelante a propósito del estudio CAST, la terapéutica antiarrítmica específica es perjudicial en los pacientes que han tenido un infarto. De hecho, las arritmias ventriculares suelen ser un marcador de mala función ventricular con escaso poder predictivo pronóstico independiente. Ello no obsta para que algunos pacientes tengan arritmias graves a pesar de una función ventricular conservada. En estos casos, la *taquicardia ventricular* responde a mecanismos de reentrada originados en la zona donde conviven zonas de necrosis con islotes de células viables y se hace preciso investigar con métodos sofisticados —*estudio electrofisiológico*— la naturaleza de la arritmia y establecer el tratamiento apropiado que puede ser farmacológico, quirúrgico o mediante la técnica de *ablación por radiofrecuencia*. Puede suceder también que un insulto isquémico grave, en el curso del post-infarto, de lugar a una *fibrilación ventricular*. Esta arritmia, si no se trata de inmediato con un choque eléctrico, conduce a la muerte repentina. Algunos pacientes tienen la fortuna de recibir esta asistencia inmediata y son recuperados sin daño neurológico. Si esto es así y dado el carácter recidivante de la arritmia, está indicado implantar un dispositivo intracorporal que sea capaz de detectar la arritmia y administrar una descarga eléctrica que la suprima. Se trata del llamado *desfibrilador implantable* que se utiliza a condición de que la función ventricular no esté excesivamente deteriorada y, por sí misma, condicione un pronóstico adverso a corto plazo.

Así pues, los problemas que a corto, medio y largo plazo pueden aguardar a un paciente que ha tenido un infarto de miocardio, son los siguientes:

- a) Progreso de la enfermedad aterosclerótica que conduzca a nuevos episodios isquémicos.
- b) Disfunción sistólica del ventrículo si el infarto ha sido extenso y el proceso de remodelado inapropiado.
- c) Arritmias ventriculares que, generalmente, lo que expresan es la mala calidad del ventrículo izquierdo.
- d) Isquemia miocárdica persistente después del infarto.

Este largo preámbulo nos servirá para apreciar, en su justa medida, la

utilidad y limitaciones de los medicamentos que solemos utilizar en el paciente postinfarto. A ello vamos a dedicar el resto de este artículo.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERSORA DE LA ANGIOTENSINA

Estos fármacos, conocidos popularmente por el acrónimo IECA, se oponen a la acción deletérea del octapéptido angiotensina II, impidiendo su formación a partir del decapeptido angiotensina I que es inactivo desde el punto de vista biológico.

En un elegante estudio realizado en el animal de experimentación, Pfeiffer *et al.* (15) demostraron que el Captopril limitaba el desarrollo de insuficiencia cardíaca en ratas a las que se había provocado un infarto mediante la ligadura de una arteria coronaria. Este hecho experimental dio lugar a una serie de ensayos clínicos (16,17,18,19) con los que, después de estudiar a miles de pacientes, se han demostrado de forma consistente los siguientes hechos:

1. El empleo de un IECA, a partir de las 48-72 horas del infarto, en aquellos pacientes que presentan signos objetivos —clínicos o instrumentales— de disfunción ventricular izquierda, reduce la mortalidad.

2. Esta reducción de la mortalidad, al cabo de los 2 años de seguimiento, es aproximadamente de un 30% y se logra a través de una disminución en la incidencia de insuficiencia cardíaca.

3. El efecto se consigue con cualquiera de los IECA ensayados que, hasta la fecha, han sido captopril (estudio SAVE), ramipril, (estudio AIRE), zofenopril (estudio SMILE) y trandolapril (estudio TRACE).

4. En pacientes que no tienen disfunción ventricular izquierda, el pronóstico, ya de por sí bueno, no mejora (20,21) o incluso puede empeorar (22).

Así pues, estos fármacos se han convertido en agentes fundamentales para mejorar la supervivencia en los pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca después de un infarto. Con los datos del estudio AIRE (17) se estima que por cada 1.000 pacientes tratados, se salvan 21 vidas en el primer mes y 40 al cabo del año. Aún así, el problema de la disfunción ventricular izquierda postinfarto sigue siendo grave y de difícil solución puesto que algunos enfermos son insensibles a cualquier medida terapéutica.

BLOQUEANTES BETA-ADRENÉRGICOS

Los betabloqueantes han sido probados en numerosos ensayos clínicos efectuados en la década de los 80, habiendo demostrado su efectividad en la reducción de la mortalidad y el reinfarto. De este beneficio quedan excluidos los

agentes con actividad simpático mimética intrínseca —vg, oxprenolol— que no tienen efecto bradicardizante (23).

Hay dos estudios clásicos a largo plazo: el noruego efectuado con timolol (24) y el BHAT con propranolol (25). En ambos se demostró, a los 3 años, una reducción significativa de la mortalidad (-36 y -26%, respectivamente) que deja fuera de toda duda los beneficios aportados por la utilización del betabloqueante después del infarto. En el estudio noruego ha sido demostrado, además, que los beneficios se siguen manteniendo al cabo de 6 años (26).

Un tercer estudio, realizado en Suecia con metoprolol (27), no mostró diferencias significativas en la mortalidad cardíaca global; sin embargo, la reducción de la mortalidad fue muy marcada (-52%) en el subgrupo de pacientes con “infarto grande”. Algo similar a lo que sucedió en el estudio BHAT en el que el beneficio, en términos de reducción de muerte súbita y reinfarto, se obtuvo sobre todo en el subgrupo de pacientes de alto riesgo con disfunción ventricular izquierda moderada o severa (28).

Todos estos estudios apoyan con seriedad el empleo de betabloqueantes, especialmente en los pacientes de alto riesgo con isquemia residual o disfunción ventricular. En relación con esta última situación fisiopatológica, la administración simultánea de un IECA y un betabloqueante, aunque no haya sido estudiada formalmente, parece conveniente y está apoyada en bases fisiopatológicas sólidas.

ANTAGONISTAS DEL CALCIO

Los bloqueantes de los canales lentos del calcio de primera generación —verapamilo, nifedipino y diltiazem— son agentes con una elevada actividad anginosa. Producen vasodilatación coronaria, disminuyen las demandas miocárdicas de oxígeno, redistribuyen favorablemente el flujo coronario y tienen un efecto de protección celular frente a la isquemia. Con estos antecedentes farmacodinámicos, se formuló la hipótesis de que podían ser útiles en el tratamiento después del infarto.

Esta hipótesis, en líneas generales, no ha sido confirmada. Por lo que se refiere a nifedipino, dos estudios —TRENT (29) Y SPRINT I (30)— no demostraron diferencias en mortalidad al comparar fármaco con el placebo. Un tercer estudio —SPRINT II (31)— hubo de ser suspendido prematuramente porque se detectó un exceso de mortalidad en los pacientes tratados con nifedipino. El diltiazem, en el estudio MDPIT (32), mostró un efecto dual: empeoramiento de la mortalidad en los pacientes con disfunción ventricular izquierda y reducción de aquella en los que tenían la función preservada. El verapamilo, por último, ha mostrado en el DAVITT II (33) una reducción significativa de la mortalidad y del reinfarto en el subgrupo de pacientes sin insuficiencia cardíaca, siendo su efecto neutro en los pacientes con mala función ventricular.

Así pues, el nifedipino está claramente desaconsejado en los pacientes que han sufrido un infarto; el diltiazem puede ser beneficioso en los pacientes con buena función ventricular, pero claramente perjudicial en los que tienen disfunción sistólica. El verapamilo es, por tanto, el único agente que puede rendir beneficios globales y ser usado en aquellos pacientes que muestran efectos adversos a los betabloqueantes.

ASPIRINA Y DICUMARÍNICOS

Hemos visto que la trombosis sobreañadida a la placa de ateroma juega un papel relevante en el desencadenamiento de los síndromes de isquemia miocárdica aguda. Cabe, pues, hipotetizar que los citados agentes ejercen un efecto beneficioso en la prevención de nuevos accidentes agudos y han de ser prescritos a los pacientes que han sufrido un infarto.

La aspirina ha demostrado su eficacia en la prevención del primer infarto en los enfermos con angina, tanto estable (34) como inestable (35-38), y en las primeras semanas del infarto agudo (10). Sin embargo, los estudios a largo plazo (39-42) han sido decepcionantes y no se ha podido demostrar superioridad de la aspirina sobre el placebo en la prevención del reinfarto y la reducción de la mortalidad. No obstante, un meta-análisis de 8 ensayos, que reunía más de 16.000 pacientes, sugiere que la aspirina en el postinfarto reduce en un tercio el riesgo de nuevos eventos (43).

Por lo que respecta a los dicumarínicos, en el ensayo WARIS (44) se demuestra claramente la superioridad de la warfarina sobre el placebo en la reducción de la mortalidad global (-24%) y el reinfarto (-34%). Estos datos, por lo que se refiere a mortalidad global, no han sido confirmados por el reciente estudio ASPECT (45) en el que, sin embargo, se encontró una reducción significativa (-47%) del reinfarto.

ANTIARRÍTMICOS

Tal vez el estudio más significativo de los realizados hasta la fecha y que ha modificado nuestra actitud en la prescripción de fármacos antiarrítmicos en el paciente postinfarto, ha sido el famoso estudio CAST (46,47). En el mismo se compararon con placebo tres agentes de clase I —encainida, flecainida y moricizina— en pacientes que habían sufrido un infarto y tenían más de 6 extrasístoles por hora en la monitorización de Holter. Los 3 fármacos mostraron un exceso de mortalidad, especialmente en los pacientes con insuficiencia cardíaca. De este estudio, revolucionario para los conceptos de la época, surge el dato fundamental de que los antiarrítmicos de clase I son perjudiciales para la

supervivencia de los pacientes que han sufrido un infarto y que, por tanto, no deben ser prescritos, especialmente en aquellos que quedaron con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

Tal vez la amiodarona, aunque los estudios realizados hasta la fecha no hayan sido concluyentes (48-50), pueda rendir beneficios en la prevención de la muerte súbita, tal cual parece deducirse de algún meta-análisis (51). Dos estudios en marcha, uno canadiense (52) y otro europeo (53), seguramente que precisarán mejor su papel en la supresión de las arritmias y la reducción de la mortalidad después del infarto de miocardio. Otro estudio con un fármaco de clase III —el d-Sotalol— ha debido interrumpirse prematuramente por un exceso de mortalidad en los pacientes tratados (54).

AGENTES HIPOLIPEMIANTES

La relación epidemiológica entre las tasas elevadas de colesterol y la prevalencia de enfermedad coronaria está fuera de toda duda. Sin embargo, la gran mayoría de los ensayos realizados hasta fecha reciente, fracasaron en su intento de demostrar una reducción de la mortalidad con las terapias hipolipemiantes (55). Incluso en algún estudio, como el famoso del clofibrato patrocinado por la OMS (56), se encontró una mortalidad excesiva, explicada por una mayor incidencia de cánceres y muertes violentas en el grupo tratado con el fármaco.

Estos resultados negativos fueran atribuidos a que eran ensayos de corta duración y/o utilizaban estrategias de intervención con perfiles de baja seguridad y aceptabilidad y/o conseguían reducciones marginales en las tasas plasmáticas de colesterol (55).

En los estudios de regresión aterosclerótica, efectuados en la década de los 80, se puso de relieve que si bien los beneficios angiográficos, en términos de regresión estenótica, eran más bien modestos, los beneficios clínicos, en cuanto a reducción de acontecimientos adversos, eran manifiestos (57).

Un estudio muy reciente —el 4S— ha conmovido a la comunidad cardiológica (58). En él se demuestra de forma fehaciente que el tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa —la simvastatina en este caso— reduce de forma significativa la mortalidad y demás acontecimientos adversos en los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio. Si los hallazgos de este estudio se confirman con otros en curso, probablemente habrá que tratar a la mayoría de los pacientes postinfarto con una estatina para conseguir que los niveles de colesterol total no superen los 200 mg/dL y los de colesterol-HDL los 100-120 mg/dL.

Todavía no se conoce con exactitud el mecanismo mediante el cual la terapia hipolipemiente rinde estos beneficios. Se sabe que la reducción de la tasa plasmática de colesterol restituye el funcionalismo normal del endotelio vascular

dañado (59). Se piensa, además, que la reducción del núcleo colesteroólico —muy trombogénico en caso de complicación— y su sustitución por componente fibro-colágeno contribuye a *estabilizar la placa*, preservándola de la rotura y del epifenómeno trombótico. Esta estabilización, más que la regresión estenótica de la que se hablaba hace unos años, puede ser la clave para explicar los beneficios de la terapia con estatinas.

TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS

La idea del reemplazo estrogénico después de la menopausia viene abriéndose paso con fuerza en los últimos años. Es bien conocido el hecho de que las mujeres están fuertemente protegidas del desarrollo de enfermedad coronaria antes de la menopausia y que, sin embargo, el riesgo aumenta considerablemente cuando aquella sobreviene (60). En estudios epidemiológicos, las mujeres sometidas a terapia estrogénica tienen una reducción del 50% en la incidencia de acontecimientos coronarios, observándose el mayor beneficio en las que previamente tenían manifestaciones de enfermedad coronaria (61,62).

Los estrógenos pueden ser administrados por vía oral, de forma cíclica o continua, o por vía transdérmica mediante parche que libera una pequeña cantidad diaria de la hormona. En cualquier caso, la terapia debe ir acompañada de medroxiprogesterona para prevenir la hiperplasia y el cáncer endometrial. Es conveniente, además, que las pacientes efectúen revisiones ginecológicas periódicas, incluyendo mamografía, porque parece aumentar ligeramente el riesgo de cáncer de mama.

El mecanismo íntimo por el cual los estrógenos ejercen este efecto cardioprotector está aún por aclarar. Se sabe, no obstante, que restauran el perfil lipídico favorable que tienen las mujeres premenopáusica (63) y mejoran la capacidad dilatadora del endotelio disfuncionante (64), probablemente por la acción antioxidante de su anillo fenólico. Esta acción antioxidante hace más resistentes a la oxidación a las partículas de colesterol LDL —compuestos dañinos para el endotelio vascular— (65), al tiempo que se oponen a la inactivación que, sobre el óxido nítrico, ejercen los radicales libres derivados del oxígeno (66).

NITRATOS

Son unos fármacos muy empleados en el paciente postinfarto, a pesar de que no existe estudio alguno que avale su prescripción. Son útiles, no obstante, para el manejo agudo de la congestión pulmonar desencadenada por la disfunción ventricular izquierda y, sobre todo, caso de la nitroglicerina, para yugular las crisis de angina de pecho.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) BERLINER, J. A., NAVAB, M., FOGELMAN, *et al.*: "Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics". *Circulation* (1995), **91**:2488-2496.
- (2) MASERI, A., SEVERI, S., DE NES, M., *et al.*: "Variant" angina: one aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. Pathogenetic mechanisms, estimated incidence and clinical and coronary angiographic findings in 138 patients". *Am J Cardiol* (1978), **42**:1019-1035.
- (3) FLUGELMAN, M. Y., VIRMANI, R., CORREA, R., *et al.*: "Smooth muscle cell abundance and fibroblast growth factors in coronary lesions of patients with nonfatal unstable angina: a clue to the mechanism of transformation from the stable to the unstable clinical state". *Circulation* (1993), **88**:2493-2500.
- (4) FALK, E.: "Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis: characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi". *Br Heart J* (1983), **50**:127-134.
- (5) DAVIES, M. J., THOMAS, A. C.: "Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina". *Br Heart J* (1985), **53**:363-373.
- (6) FUSTER, V., BADIMON, L., COHEN, M., *et al.*: "Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes". *Circulation* (1988), **77**:1213-1220.
- (7) FUSTER, V., STEIN, B., AMBROSE, J. A., *et al.*: "Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis. Evolving concepts". *Circulation* (1990), **82**:II47-II59.
- (8) FUSTER, V., BADIMON, L., BADIMON, J. J., *et al.*: "The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes". *N Engl J Med* (1992), **326**:242-250, 310-318.
- (9) GISSI GROUP (GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DELLA STREPTOCHINASI NELL INFARTO MIOCARDICO): "Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction". *Lancet* (1986), **i**:397-402.
- (10) ISIS-2 (SECOND INTERNATIONAL STUDY OF INFARCT SURVIVAL) COLLABORATIVE GROUP: "Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2". *Lancet* (1988), **ii**:349-360.
- (11) THE GUSTO INVESTIGATORS: "An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction". *N Engl J Med* (1993), **329**:673-682.
- (12) TUSTALL-PEDOE, H., KUULASMAA, K., AMOUYEL, P., ARVEILER, D., RAJAKANGAS, A. M., PAJAK, A.: "Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents". *Circulation* (1994), **90**:349-353.
- (13) STEVENSON, R., RANJADAYALAN, K., WILKINSON, P., ROBERTS, R., TIMMIS, A. D.: "Short and long term prognosis of acute myocardial infarction since introduction of thrombolysis". *Br Med J* (1993), **307**:349-353.
- (14) TAN, L. B., BALL, S. G.: "Principles of cardiac remodelling". In: ACE inhibition after myocardial infarction (1994), pp. 15-27, Science Press, London.
- (15) PFEFFER, M. A., PFEFFER, J. A., STEINBERG, C., FINN, P.: "Survival after experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril". *Circulation* (1985), **72**:406-412.
- (16) PFEFFER, M. A., BRAUNWALD, E., MOYE, L. A., *et al.*: "Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial

- infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial". *N Engl J Med* (1992), **327**:669-677.
- (17) THE ACUTE INFARCTION RAMIPRIL EFFICACY (AIRE) STUDY INVESTIGATORS: "Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure". *Lancet* (1993), **342**:821-828.
 - (18) AMBROSIONI, E., BORGH, C., MAGNANI, B.: "The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction". *N Engl J Med* (1995), **332**:80-85.
 - (19) KØBER, L., TORP-PEDERSEN, C.: "Clinical characteristics and mortality of patients screened for entry into the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study". *Am J Cardiol* (1995), **76**:1-5.
 - (20) GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DELLA SOPRAVIVENZA NELL'INFARTO MIOCARDICO. GISSI-3: "Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction". *Lancet* (1994), **343**:1115-1122.
 - (21) ISIS-4 (FOURTH INTERNATIONAL STUDY OF INFARCT SURVIVAL STUDY) PILOT STUDY INVESTIGATORS: "Randomized controlled trial of oral captopril, of oral isosorbide mononitrate and of intravenous magnesium sulphate started early in acute myocardial infarction: safety and hemodynamic effects". *Eur Heart J* (1994), **15**:608-619.
 - (22) SWEDBERG, K., HELD, P., KJEKSHUS, J., *et al.*: "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.
 - (23) EUROPEAN INFARCTION STUDY GROUP (EIS): "A secondary prevention study with slow release oxprenolol after myocardial infarction: morbidity and mortality". *Eur Heart J* (1984), **4**:189-202.
 - (24) NORWEGIAN MULTICENTRE STUDY GROUP: "Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction". *N Engl J Med* (1981), **304**:801-807.
 - (25) BETA-BLOCKER HEART ATTACK TRIAL RESEARCH GROUP: "A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction". *JAMA* (1982), **247**:1707-1713.
 - (26) PEDERSEN, T. R. FOR THE NORWEGIAN MULTICENTRE STUDY GROUP: "Six-year follow-up of the Norwegian Multicentre Study on timolol after acute myocardial infarction". *N Engl J Med* (1985), **313**:1055-1058.
 - (27) OLSSON, G., REHNQVIST, N., SJÖGREN, A., ERHARDT, L., LUNDMAN, T.: "Long-term treatment with metoprolol after myocardial infarction: effect on 3 year mortality and morbidity". *J Am Coll Cardiol* (1985), **5**:1428-37.
 - (28) CHADDA, K., GOLDSTEIN, S., BYINGTON, R., CURB, J.D.: "Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure". *Circulation* (1986), **73**:503-510.
 - (29) WILCOX, R. G., HAMPTON, J. R., BANKS, D. C. *et al.*: "Trial of early nifedipine in acute myocardial infarction: the Trent study". *B Med J* (1986), **293**:1204-1208.
 - (30) THE ISRAELI SPRINT STUDY GROUP: "Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial (SPRINT). A randomized intervention trial of nifedipine in patients with acute myocardial infarction". *Eur Heart J* (1988), **9**:354-364.
 - (31) THE SPRINT STUDY GROUP: "Early administration of nifedipine in suspected acute myocardial infarction. The Secondary Prevention Reinfarction Israel Nifedipine Trial study". *Arch Intern Med* (1993), **153**:345-352.
 - (32) THE MULTICENTER DILTIAZEM POSTINFARCTION TRIAL RESEARCH GROUP:

- “The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction”. *N Engl J Med* (1988), **319**:385-392.
- (33) THE DANISH STUDY GROUP ON VERAPAMIL IN MYOCARDIAL INFARCTION: “Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II — Davitt II)”. *Am J Cardiol* (1990), **60**:779-785.
- (34) RIDKER, P. M., MANSON, J.
“Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina: a randomized, placebo-controlled clinical trial”. *Ann Intern Med* (1991), **114**:385-389.
- (35) LEWIS, H. D., DAVIS, J.
against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: results of a Veterans Administration cooperative study”. *N Engl J Med* (1983), **309**:396-403.
- (36) CAIRNS, J.
angina: results of a Canadian multicenter trial”. *N Engl J Med* (1985), **313**:1369-1375.
- (37) THEROUX, P., OUMET, H., MCCANS, J.
unstable angina”. *N Engl J Med* (1988), **319**:1105-1111.
- (38) THE RISC GROUP: “Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease”. *Lancet* (1990), **336**:827-830.
- (39) ELWOOD, P. C., SWEETNAM, P. M.: “Aspirin and secondary mortality and secondary mortality after myocardial infarction”. *Lancet* (1979), **ii**:1313-1315.
- (40) THE CORONARY DRUG PROJECT
disease”. *Circulation* (1980), **62** (suppl V):59-62.
- (41) THE ASPIRIN MYOCARDIAL INFARCTION STUDY RESEARCH GROUP: “The Aspirin Myocardial Infarction Study: final results”. *Circulation* (1980), **60** (suppl V):79-83.
- (42) KLIMT, C. R., KNATTERUD, G. L., STAMLER, J.,
Reinfarction Study. Part II. Secondary coronary prevention with persantine and aspirine”. *J Am Coll Cardiol* (1986), **7**:251-269.
- (43) ANTIPLATELET TRIALIST’ COLLABORATION: “Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy —I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients”. *Br Med J* (1994), **308**:81-106.
- (44) SMITH P., ARNESEN, H., HOLME, I.: “The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction”. *N Engl J Med* (1990), **323**:147-152.
- (45) ASPECT RESEARCH GROUP (Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis): “Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction”. *Lancet* (1994), **343**:499-503.
- (46) THE CAST INVESTIGATORS: “Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomised trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction”. *N Engl J Med* (1989), **321**:406-412.
- (47) THE CARDIAC ARRHYTHMIA SUPPRESSION TRIAL II INVESTIGATORS: “Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction”. *N Engl J Med* (1992), **327**:227-233.
- (48) BURKART, F., PFISTERER M., KIOWSKI W., FOLLATH, F., BURCKHARDT, D.: “Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival (BASIS)”. *J Am Coll Cardiol* (1990), **16**:1711-1718.
- (49) CEREMUZYNSKI, L., KLECZAR, E., KRZEMINSKA-PAKULA, M. *et al.*: “Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction: a double-blind, placebo controlled, pilot study”. *J Am Coll Cardiol* (1992), **20**:1056-1062.

- (50) NAVARRO-LOPEZ, F., COSIN, J., MARRUGAT, J., GUINDO, J., BAYES DE LUNA, A. FOR THE SSSD INVESTIGATORS: "Comparison of the effects of amiodarone versus metoprolol on the frequency of ventricular arrhythmias and on mortality after acute myocardial infarction". *Am J Cardiol* (1993), **72**:1242-1248.
- (51) ZAREMBSKI, D. G., NOLAN, P. E., SLACK, M. K., CARUSO, A. C.: "Empiric long-term amiodarone prophylaxis following myocardial infarction. A meta-analysis". *Arch Intern Med* (1993), **153**:2661-2667.
- (52) CAIRNS, J. A., CONNOLLY, S. J., GENT, M., ROBERTS, R.: "Postmyocardial infarction mortality in patients with ventricular premature depolarizations. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Study Trial pilot study". *Circulation* (1991), **84**:550-57.
- (53) SCHWARTZ, P. T., CAMM, A. J., FRANGIN, G., JANSE, M. J., JULIAN, D. G., SIMON, P. ON BEHALF OF THE EMIAT INVESTIGATORS: "Does amiodarone reduce sudden death and cardiac mortality after myocardial infarction?. The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial (EMIAT)". *Eur Heart J* (1994), **15**:620-624.
- (54) WALDO, A. L., CAMM A. J., DERUYTER H, *et al.*: Survival with oral d-sotalol in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: rationale, design, and methods (the SWORD trial). *Am J Cardiol* (1995), **75**:1023-1027.
- (55) FURBERG, C. D.: "Lipid-lowering trials: Results and limitations". *Am Heart J* (1994), **128**:1304-1308.
- (56) COMMITTEE OF PRINCIPAL INVESTIGATORS: "A cooperative trial in the primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate". *Br Heart J* (1978), **40**:1069-1118.
- (57) BROWN, BG, ZHAO, X-Q., SACCO, D. E., ALBERS, J. J.: "Lipid lowering and plaque regression: new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease". *Circulation* (1993), **87**:1781-1791.
- (58) SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP: "Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)". *Lancet* (1994), **344**:1383-1389.
- (59) TREASURE, C. B., KLEIN, J. L., WEINTRAUB, W. S. *et al.*: "Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease". *N Engl J Med* (1995), **332**:481-487.
- (60) BARRET-CONNOR, E., BUSH, T. L.: "Estrogen and coronary heart disease in women". *JAMA* (1991), **265**:1861-1867.
- (61) STAMPFER, M. J., COLDITZ, G. A., WILLET, W. C., *et al.*: "Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten year follow-up from the Nurses Health Study". *N Engl J Med* (1991), **325**:756-762.
- (62) GRADY, D., RUBIN, S. M., PETITTI, D. B.: "Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women". *Ann Intern Med* (1992), **117**:1016-1037.
- (63) WALSH, B. W., SCHIFF, I., ROSNER, B., GREENBERG, L., RAVNIKAR, V., SACKS, F. M.: "Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins". *N Engl J Med* (1991), **325**:1196-1204.
- (64) LIEBERMAN, E. G., GERHARD, M. D., YEUNG, A. C. *et al.*: "Estrogen improves endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in postmenopausal women". *Ann Intern Med* (1994), **121**:936-941.
- (65) STEINBERG, D.: "Antioxidants in the prevention of human atherosclerosis". *Circulation* (1992), **85**:2337-2344.
- (66) ROSELLI, M., IMTHURN, B., KELLER, P. J., JACKSON, E. K., DUBEY, E. K.: "Circulating nitric oxide (nitrite/nitrate) levels in postmenopausal women substituted with 17 β -estradiol and norethisterone acetate: a two-year follow-up study". *Hypertension* (1995), **25**:848-853.