

Inhibidor de la Enzima Conversora de la Angiotensina y Concentraciones del Péptido Natriurético de Tipo B, en Personas Adultas Mayores con Insuficiencia Cardíaca

Felicio Savioli Neto, Hélio M. Magalhães, Michel Batlouni, Leopoldo S. Piegas

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP - Brasil

Resumen

Fundamento: Ensayos clínicos revelaron los beneficios de los inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina (IECA) en la actividad neurohormonal y en la capacidad funcional de pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). La magnitud de esos efectos fue proporcional a la dosificación de esos agentes. Sin embargo, la sistemática exclusión de las personas adultas mayores, observada en la mayoría de esos estudios, ha conllevado al cuestionamiento de la validación e incorporación de dichos resultados en la población geriátrica.

Objetivo: Evaluar los efectos de diferentes dosis de quinapril, un IECA con vida media biológica >24 horas, en las concentraciones plasmáticas del péptido natriurético de tipo B (PNB), en las distancias recorridas en el test de marcha de 6 minutos (TM6m) y en la incidencia de reacciones adversas, en personas adultas mayores con IC sistólica.

Métodos: Se evaluaron a 30 pacientes ($76,1 \pm 5,3$ años; 15 mujeres), IC II-III (NYHA), fracción de eyección (FE) ventricular izquierda < 40% ($33,5 \pm 4,5\%$), en uso de diuréticos (30), digoxina (24) y nitratos (13). Las evaluaciones se realizaron a la inclusión (basal) y a cada dos meses, con la adición de 10, 20, 30 y 40 mg de quinapril.

Resultados: Completados ocho meses, las concentraciones del PNB fueron de un 67,4% menor y las distancias recorridas en el TM6m de un 64,9% mayor con relación a la condición basal. No se observaron hipotensión arterial con síntomas de bajo débito cerebral y/o disfunción renal, posibilitando así el empleo de la dosificación máxima de quinapril en todos los pacientes.

Conclusión: Los resultados revelaron los beneficios de los IECA en el perfil neurohormonal y en la capacidad funcional de personas adultas mayores con IC sistólica, así como la relación positiva entre la dosificación y el efecto de esos fármacos. (Arq Bras Cardiol 2009;92(5):336-343)

Palabras-clave: Péptido natriurético de tipo B, insuficiencia cardíaca congestiva, adulto mayor, inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina.

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) afecta a más de 22 millones de personas en todo el mundo¹, con aproximadamente 6 millones en la Europa², 5 millones en los Estados Unidos³ y 2 millones en el Brasil⁴. De ese total, 17,6 millones (80%) corresponden a individuos con edad \geq a 65 años⁵. Es un síndrome poco frecuente entre los más jóvenes, con su prevalencia e incidencia aumentadas exponencialmente a partir de la quinta década de vida, afectando sobre todo a personas adultas mayores. Importantes peculiaridades distinguen la IC en la población geriátrica, tales como una mayor proporción de mujeres; la hipertensión arterial como la etiología más común; manifestaciones clínicas atípicas; comorbilidades

frecuentes; modificaciones en las propiedades farmacológicas de los medicamentos; y mayor proporción de IC con función sistólica preservada^{6,7}. Además de ello, el proceso natural de envejecimiento está asociado a modificaciones cardiovasculares que pueden interferir en la fisiopatología de la IC, dificultando el diagnóstico clínico y complicando el tratamiento⁸. No obstante, los índices de la mortalidad, las hospitalizaciones y el riesgo combinado de ambos son substancialmente más elevados en pacientes adultos mayores con IC, en comparación con los más jóvenes⁹.

En el modelo fisiopatológico actual, la IC se caracteriza por una constante estimulación de los diversos sistemas neurohumorales, capaces de restaurar el gasto cardíaco en las fases iniciales del proceso. Sin embargo, a largo plazo, se vuelven ineficaces, nocivos y responsables de la progresión de la disfunción miocárdica^{10,11}. De esa manera, se sugiere la eficacia de la terapéutica farmacológica en bloquear –o aun atenuar– la actividad de esos sistemas como una nueva estrategia para el tratamiento de la IC. Entre dichos sistemas, los péptidos natriuréticos, por presentar buena correlación

Correspondencia: Felicio Savioli Neto •

Avenida Doutor Dante Pazzanese, 500 - Vila Mariana - 04012-909,

São Paulo, SP - Brasil

E-mail: felicioneto@cardiol.br

Artículo recibido el 27/03/08; revisado recibido el 07/10/08;

aceptado el 10/11/08.

Artículo Original

con la severidad de la disfunción ventricular y metodología consistente de sus análisis, han sido los más recomendados.

Este estudio tuvo por objeto principal evaluar los efectos del bloqueo del sistema renina-angiotensina, con diferentes dosificaciones de un Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), en las concentraciones plasmáticas del péptido natriurético de tipo B, en personas adultas mayores con IC sistólica. Secundariamente, se evaluaron los efectos de esas dosificaciones en variables hemodinámicas, en los niveles séricos de urea y creatinina, en el test de marcha de 6 minutos y en la incidencia de reacciones adversas. El clorhidrato de quinapril es un inhibidor de la ECA con posología que se iguala al enalapril, con la ventaja de emplearse en dosis única diaria.

Métodos

El estudio involucró el diseño de un ensayo clínico, abierto, no randomizado, prospectivo, con casuística constituida de pacientes adultos mayores con diagnóstico de IC, definido por los principios establecidos por la Sociedad Europea de Cardiología¹¹. Se incluyeron a pacientes con edad \geq a 70 años, con IC clase funcional II ó III de la *New York Heart Association* (NYHA), valores de fracción de eyección (FE) obtenidos mediante ecocardiografía $<$ 40%, sin terapéutica con inhibidores de la ECA en las últimas cuatro semanas. Se excluyeron a aquellos con enfermedades valvulares hemodinámicamente significantes, fibrilación atrial, angina de pecho, antecedente de infarto de miocardio en los últimos tres meses, enfermedades de la tiroide, niveles sistólicos de presión arterial inferiores a 100 mmHg, niveles séricos de creatinina superiores a 2,5 mg/dl enfermedades incapacitantes, terapéutica con bloqueantes beta-adrenérgicos y/o antagonistas de los receptores de la angiotensina en los últimos 30 días, e histórico de intolerancia a los inhibidores de la ECA.

En julio de 1999 y agosto de 2001, de los pacientes oriundos de la red pública de salud que no estaban en uso de inhibidores de la ECA hace cuatro semanas por lo menos, se seleccionaron a 54 pacientes con sospecha clínica de IC. Desde esa cantidad, se incluyeron a 30 pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo confirmada por el examen ecocardiográfico. Eran 15 varones y 15 mujeres, con edad entre 70 y 91 años, promedio de $76,2 \pm 5,3$ años, y FE del ventrículo izquierdo entre el 25% y el 39%, promedio de $33,5 \pm 4,5\%$. Las medicaciones previamente prescritas se mantuvieron en las mismas dosificaciones: diuréticos de asa en todos los pacientes, digoxina en 24 de ellos y nitratos en 12. Las características de los pacientes, los valores de las fracciones de eyección, la clase funcional (NYHA) y las probables etiologías de la IC están detalladas en la Tabla 1.

El ecocardiograma se realizó con equipo Hewlett Packard (MS, USA), y se obtuvieron las imágenes con el paciente en decúbito lateral izquierdo. La FE del ventrículo izquierdo (VI) se calculó por medio del método de Simpson. Inmediatamente tras el examen ecocardiográfico, los pacientes realizaron un electrocardiograma en reposo y una radiografía del tórax en las posiciones postero-anterior y lateral izquierda. Tras la inclusión, se orientaban a los pacientes a volver por la mañana

Tabla 1 – Características de los pacientes

Edad	76,2 \pm 5,3 (70-91)
> 75 años	15
Sexo	
Varones	15
Mujeres	15
Fracción de Eyección (%)	33,5 \pm 4,5 (25-39)
CF (NYHA) n;%	
	II: 7; 23,4%
	III: 23; 76,6%
Etiología (n)	
EAC	9
HAS	18
Ambas	3
Comorbilidades	
Diabetes	7(23,3%)
DPOC	5(16,6%)
Medicación Previa	
Digoxina	24
Furosemida	30
Nitratos	13
Rayo X Tórax	
Índice CT \geq 0,5	30(100%)
ECG	
Anormal	30(100%)

siguiente: en ayuno, para la colecta de muestras de sangre venosa; y tras una comida frugal, se les sometían a un examen clínico y al test de marcha. Al término de esa fase, se iniciaba la terapéutica con 10 mg de quinapril, en dosis única diaria, siempre por la mañana, durante dos meses, al final de los cuales, luego de repetirse las evaluaciones, se incrementaba la dosis en 10 mg. Se repitió dicho procedimiento a cada dos meses, hasta alcanzarse la dosis de 40 mg/día. De ese modo, se evaluaron a los pacientes en cinco diferentes condiciones: basal y con 10, 20, 30 y 40 mg de quinapril.

En la evaluación clínica, se registraron los síntomas y las señales clínicas asociados a la IC, así como también las eventuales reacciones adversas relacionadas al inhibidor de la ECA. La presión arterial y la frecuencia cardíaca se verificaron en la posición supina, tras reposo de cinco minutos. Al final de la consulta, la adherencia al tratamiento era apurada por el número de comprimidos de quinapril devueltos por los pacientes.

Se analizaron los niveles séricos de urea mediante el método automatizado de la ureasa, con valores de referencia entre 10 y 50 mg/dl, y los de creatinina con el método automatizado enzimático colorimétrico, con valores de referencia inferiores a 1,4mg/dl. Las concentraciones plasmáticas del péptido natriurético B se analizaron con

inmunoensayo fluorescente, utilizándose equipo Biosite Diagnostic (Triage BNP Test - Biosite, San Diego, CA, EE.UU.), capaz de cuantificar concentraciones entre 5 y 1300 pg/ml, con valores de referencia < 100pg/ml. Concentraciones superiores a 1300 pg/ml, por no cuantificarse con este método, se registraron como ≥ 1300 pg/ml. Se realizaban los exámenes en fechas preestablecidas, siempre entre las 8h y las 10h de la mañana, con el paciente en ayuno de 12 horas. Tras un período de 20 minutos en reposo, se colectaban muestras con 10 ml de sangre venosa, en tubo de ensayo conteniendo ácido etilendiaminotetracético (EDTA) y centrifugado a 2.500 rpm durante 15 minutos. Seguidamente, se depositaban las muestras en dispositivos específicos y se las analizaban con equipo Biosite Diagnostic.

Se realizó el test de marcha de 6 minutos (TM6m) al largo de un pasillo previamente conocido, poco transitable, con 50 metros de extensión, demarcado a cada dos metros, con señalizador en las extremidades. Los pacientes recibieron como orientación que caminaran en la mayor velocidad posible, durante 6 minutos y, caso hubiera la necesidad, podrían disminuir la velocidad o aun interrumpir la marcha. Las pruebas se realizaron en el período de la mañana con dos horas tras la ingestión del quinapril como mínimo, por el mismo operador, que caminaba al lado del paciente y le estimulaba a cada minuto. Al final de la prueba, se registraba la distancia recorrida (metros).

Análisis estadístico

Se efectuaron los análisis descriptivo, cuantitativo y comparativo. Los análisis comparativos entre los promedios se llevaron a cabo mediante el modelo de análisis de varianza (ANOVA), con mediciones repetidas con un factor (dosis) en cinco niveles (basal, 10, 20, 30 y 40mg), y por el método de las comparaciones múltiples de Bonferroni. Para evaluar la correlación entre los promedios de las concentraciones plasmáticas del PNB y de las distancias recorridas en el TM6m, se aplicó el test de correlación lineal de Pearson. Todas las pruebas fueron a dos colas, y se consideraron los valores de $p < 0,05$ como estadísticamente significantes. Se efectuaron los cálculos por programa SPSS para Windows, versión 10.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL).

Se condujo el estudio de acuerdo a la "Declaración de Helsinki", y las Comisiones de Ética del Instituto Dante Pazzanese de Cardiología y del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo (FMUSP) se lo aprobaron. Todos los pacientes recibieron las informaciones necesarias acerca del estudio y autorizaron por escrito sus concurrencias.

Resultados

Todos los pacientes evaluados en las cinco distintas condiciones concluyeron el estudio. Los valores de la presión arterial sistólica variaron de 105 a 180 mmHg ($141,2 \pm 19,7$) en la condición basal; 100 a 160 mmHg ($133,2 \pm 17,1$) con la dosis de 10mg; 100 a 160 mmHg ($130,2 \pm 19,2$) con 20 mg; 105 a 162 mmHg ($128,5 \pm 17,6$) con 30mg; y 100 a 156 mmHg ($127,3 \pm 16,1$) con 40 mg. En las comparaciones entre

las cinco fases, se observaron diferencias estadísticamente significantes solamente cuando comparadas la fase inicial con la de 10 mg de quinapril. Un descenso superior a 20 mmHg en los niveles sistólicos se observó en dos pacientes, con las dosis de 10 mg y 40 mg. Ambos eran asintomáticos y en ninguno de ellos la presión sistólica fue inferior a 100mmHg.

Los valores promedios de la presión arterial diastólica variaron de 50 a 93 mmHg ($78,6 \pm 10,3$) en la condición basal; 50 a 90 mmHg ($73,0 \pm 11,4$) con 10mg; de 50 a 90 mmHg ($73,1 \pm 11,2$) con 20mg; de 50 a 93 mmHg ($10,7 \pm 17,6$) con 30mg; y de 52 a 90 mmHg ($70,8 \pm 9,4$) con 40mg. En las comparaciones entre las distintas condiciones, se observó una diferencia estadísticamente significativa solamente cuando comparadas las condiciones inicial y de 10 de quinapril. Un descenso superior a 10 mmHg en los niveles diastólicos ocurrió en 7 pacientes, todos asintomáticos, 4 con 10mg y 1 en cada una de las otras fases. Sin embargo, en ningún de ellos la presión diastólica fue inferior a 50 mmHg.

Los valores de la frecuencia cardiaca variaron de 65 a 112 bpm ($90,7 \pm 11,7$) en la condición basal; de 64 a 120 lpm ($86,2 \pm 11,0$) con 10mg; de 72 a 106 lpm ($84,5 \pm 9,4$) con 20mg; de 70 a 108 lpm ($84,7 \pm 8,4$) con 30mg; y de 72 a 105 lpm ($86,8 \pm 7,8$) con 40mg. Se nota que, tanto la administración del agente farmacológico como los sucesivos aumentos en la dosis no estaban asociados a modificaciones estadísticamente significantes en la frecuencia cardiaca promedio.

Los niveles séricos de urea variaron de 36 a 82 mg/dl ($56,6 \pm 11,4$) en la condición basal; de 34 a 86 mg/dl ($55,8 \pm 12,3$) con 10 mg; de 37 a 81 mg/dl ($54,4 \pm 11,1$) con 20 mg; de 38 a 88 mg/dl ($56,1 \pm 10,3$) con 30 mg; y de 38 a 88 mg/dl ($57,4 \pm 12,6$) con 40 mg. Ya los niveles séricos de creatinina variaron de 0,8 a 2,2 mg/dl ($1,23 \pm 0,29$) en la condición basal; de 0,9 a 1,9 mg/dl ($1,24 \pm 0,30$) con 10 mg; de 0,8 a 2,1 mg/dl ($1,26 \pm 0,26$) con 20 mg; de 0,9 a 2,2 mg/dl ($1,28 \pm 0,28$) con 30 mg; y de 1,0 a 2,1 mg/dl ($1,28 \pm 0,28$) con 40 mg. En el análisis comparativo de las distintas condiciones, los niveles séricos de urea y creatinina no presentaron diferencias estadísticamente significantes. Los valores de las presiones sistólica y diastólica, de la frecuencia cardiaca, y de los niveles séricos de urea y de creatinina en las cinco condiciones están detallados en la Tabla 2.

Las concentraciones plasmáticas del PNB variaron de 165 a ≥ 1300 pg/ml ($603,3 \pm 417,3$) en la condición basal; de 101 a ≥ 1300 pg/ml ($402,5 \pm 337,8$) con 10 mg; de 50,5 a ≥ 1300 pg/ml ($293,5 \pm 311,2$) con 20 mg; de 32,3 a ≥ 1300 pg/ml ($224,3 \pm 278,7$) con 30 mg; y de 30,4 a ≥ 1300 pg/ml ($196,3 \pm 310,1$) con 40 mg. En las comparaciones entre las diferentes condiciones, se observa una reducción promedio de 200,8 pg/ml con 10 mg de quinapril (33,3%) con relación al basal; 108,98,9 pg/ml 20mg (27%) en relación con 10 mg; de 69,3 pg/ml con 30 mg (23,6%) en relación con 20 mg; y de 12,5 pg/ml con 40 mg (12,5%) en relación con 30 mg. Dichas diferencias fueron estadísticamente significantes en todas las comparaciones ($p < 0,001$), con respuesta del tipo dosis-dependiente (fig. 1). Al final de ocho meses, las concentraciones plasmáticas del PNB fueron un 67,4% menor en relación con la condición basal.

Tabla 2 – Valores promedios de las presiones sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca, urea y creatinina, en las distintas condiciones

	Basal	10mg	20mg	30mg	40mg
PAS	141,2 ±19,7	133,2±17,1	130,2±19,2	128,5±17,6	127,3±16,1
PAD	78,6 ±10,3	133,2±11,4	130,2±11,2	128,5±10,7	127,3±9,4
FC	90,7±11,7	86,2±11,0	84,5±9,4	84,7±8,4	86,8±7,8
Urea	56,6±11,4	55,8±12,3	54,4±11,1	56,0±10,3	57,4±12,6
Creatinina	1,23±0,29	1,24±0,30	1,26±0,26	1,28±0,28	1,28±0,28

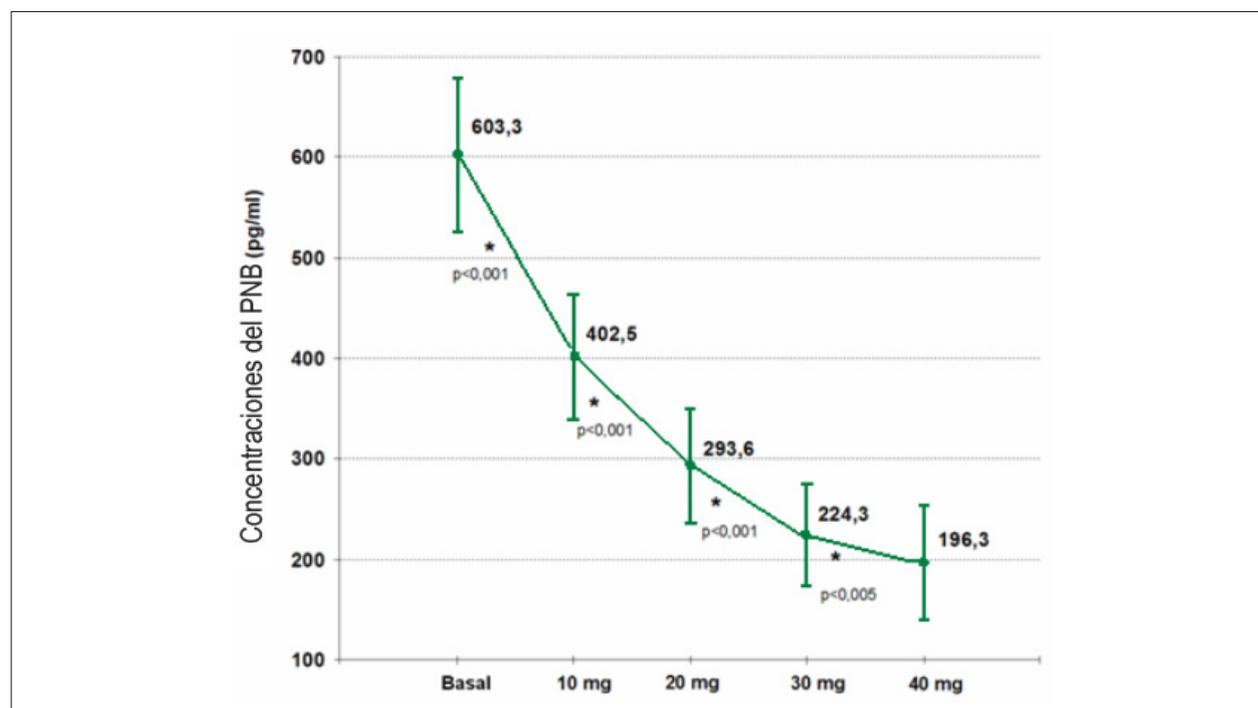


Figura 1 - Comparaciones de las concentraciones plasmáticas promedios del PNB, en las diferentes condiciones.

Al principio del estudio y tras dos meses de la administración de 10 mg de quinapril, todos los pacientes presentaban concentraciones plasmáticas arriba de los valores de referencia (> 100 pg/ml). A lo largo del estudio, la normalización de esas concentraciones ocurrió en 15 pacientes: 9 con la dosis de 20 mg de quinapril y 3 en cada una de las dosis subsiguientes.

Las distancias promedios recorridas durante el test de marcha variaron de 200 a 400 metros (285,0±75,6) en la condición basal; de 200 a 500 metros (350,0±89,0) con 10 mg; de 200 a 550 metros (396,7±93,7) con 20 mg; de 200 a 600 metros (445,0±110,1) con 30 mg; y de 200 a 700 metros (470,0±125,0) con 40 mg. En las comparaciones entre las distintas condiciones, dichas distancias aumentaron, en el promedio y progresivamente: 65 metros con 10 mg (22,8%); 46,7 metros con 20 mg (13,3%); 48,3 metros con 30 mg (12,2%); y 25 metros con 40 mg (5,6%). En el análisis comparativo, las diferencias entre las diversas condiciones fueron significantes ($p<0,05$), con respuesta del tipo dosis-dependiente (fig. 2). Se nota que, al final de 8 meses, las

distancias recorridas en el test de marcha fueron un 64,9% (185 metros) mayor en relación con la condición inicial.

En la figura 3, está detallada la correlación lineal significativa ($p=0,003$) entre los promedios de las concentraciones plasmáticas del PNB y de las distancias recorridas en el TM6m. Dicha correlación fue negativa e importante ($r = - 0,983$).

Todos los pacientes concluyeron el estudio y recibieron las cuatro diferentes dosis de quinapril. Entre las reacciones adversas asociadas al empleo del inhibidor de la ECA, tres pacientes refirieron tos no productiva, tras la primera dosis del quinapril, permaneciendo con poca intensidad a pesar del aumento de la dosis.

Discusión

Reducciones significantes de las concentraciones plasmáticas del PNB se asocian al uso de agentes terapéuticos reconocidamente eficaces en el tratamiento de la IC, incluyendo los inhibidores de la ECA, bloqueantes de los receptores de

la angiotensina, betabloqueantes y espironolactona¹²⁻¹⁴. Los inhibidores de la ECA, agentes con acciones vasodilatadora y diurética, reducen el volumen plasmático intravascular, la presión de relleno ventricular y, consecuentemente, las concentraciones plasmáticas del PNB. En el tratamiento de la IC, reducciones en las concentraciones plasmáticas del PNB, cuando detectadas por análisis secuenciales en el mismo paciente, se correlacionan con mejora de los síntomas, aumento de la

capacidad funcional, reducción de la tasa de desenlaces clínicos y mejor pronóstico. Por otro lado, concentraciones plasmáticas del PNB persistentemente elevadas, a pesar de la terapéutica, identifican los pacientes con peor pronóstico^{15,16}.

Los resultados de este estudio revelaron los efectos de la inhibición crónica de la enzima convertora de la angiotensina en las concentraciones plasmáticas del PNB en pacientes adultos mayores con IC sistólica, así como también la relación

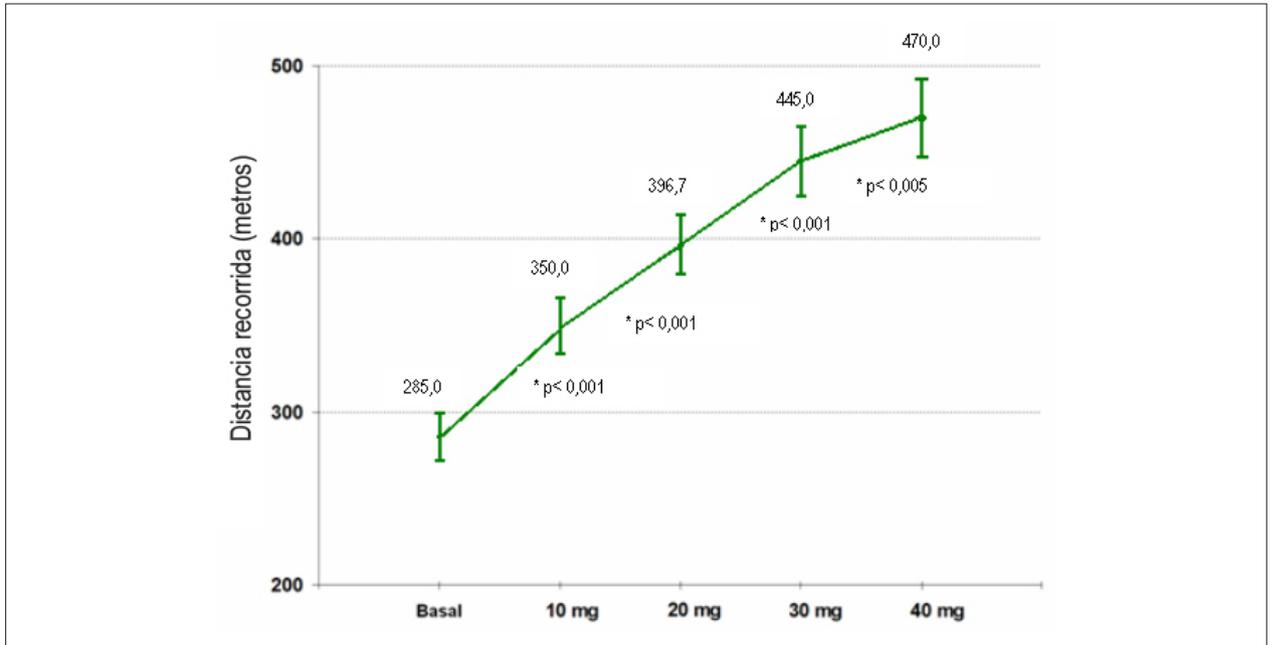


Figura 2 - Comparaciones de las distancias promedio recorridas en el TM6m, en las distintas condiciones.

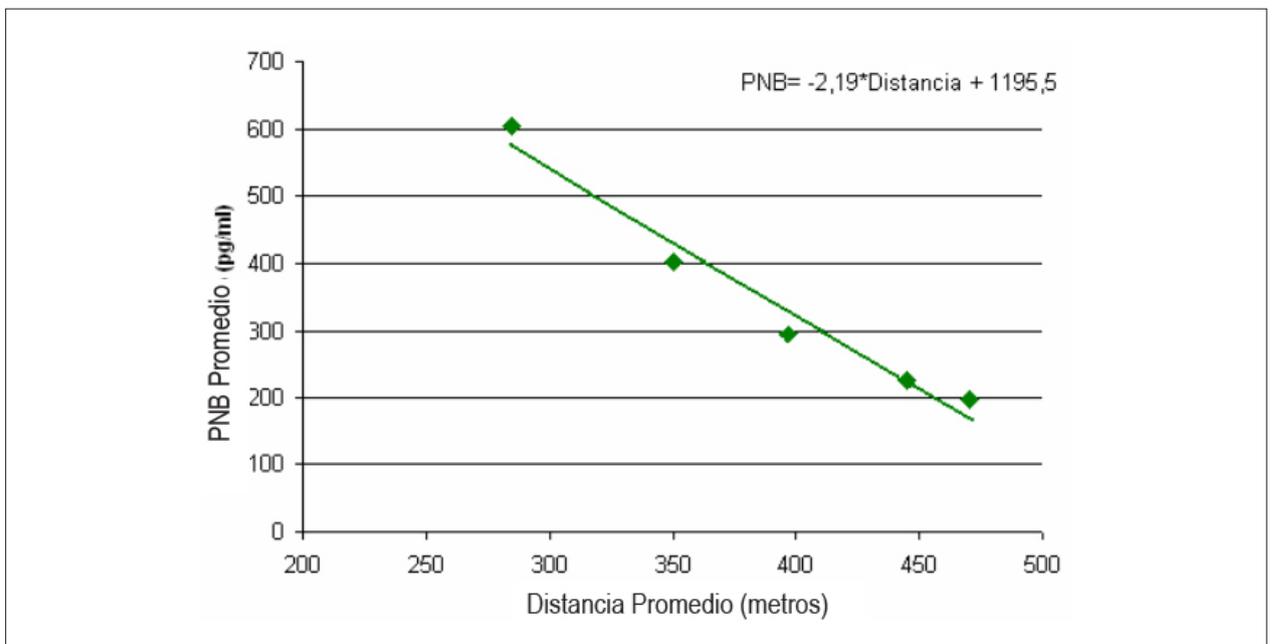


Figura 3 - Correlación lineal entre los promedios de las concentraciones plasmáticas del PNB y de las distancias recorridas en el TM6m.

positiva entre la dosis y el efecto de los inhibidores de la ECA. Además de ello, la tolerancia al esfuerzo físico, que se evaluó mediante la distancia recorrida en el TM6m, aumentó significativamente con la intervención farmacológica y con los sucesivos aumentos en las dosis de quinapril. De igual manera, todos los pacientes toleraron las cuatro diferentes dosis de quinapril, incluso dos octogenarios y dos nonagenarios. De ese modo, completados 8 meses de tratamiento con quinapril, las concentraciones plasmáticas del PNB fueron un 67,4% menor en relación con la condición basal, con reducciones estadísticamente significantes en todas las comparaciones. Tomando en consideración que ningún paciente utilizaba otros inhibidores de la ECA, betabloqueantes, bloqueantes de los receptores de angiotensina II o antagonistas de la aldosterona en las cuatro últimas semanas que precedieron el estudio, y que el tiempo de la terapéutica con cada dosis de quinapril fue relativamente largo (8 semanas), es posible admitir que dichos resultados correspondan a los efectos crónicos de la inhibición de la ECA.

A excepción de los diuréticos, los fármacos recomendados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca se deben utilizar con las dosis empleadas en los grandes ensayos clínicos, de acuerdo con la tolerancia individual, independientemente de la respuesta clínica o de las concentraciones neurohormonales¹⁷⁻¹⁹. Sin embargo, la sistemática exclusión de las personas adultas mayores de la gran mayoría de los ensayos clínicos puede conllevar al cuestionamiento de la validación e incorporación de esas recomendaciones en la población geriátrica. El envejecimiento está asociado a importantes modificaciones en las propiedades farmacológicas de los medicamentos que, al interactuar con procesos patológicos y sus respectivos tratamientos, aumentan la probabilidad de interacciones medicamentosas y reducen la tolerancia a las dosis-estándar, sobre todo a las dosis máximas recomendadas por los grandes ensayos clínicos⁸. En este estudio, se observaron los efectos inmediatos del quinapril cuando comparados los valores promedios de las presiones sistólica y diastólica, antes de la intervención terapéutica y tras 8 semanas con 10 mg de quinapril. Se observaron descensos acentuados de la presión arterial en 9 pacientes, 5 con la dosis de 10 mg, todos asintomáticos. Respecto a la función renal, ningún paciente presentó elevaciones significantes de los niveles séricos de urea o de creatinina durante el estudio. De esa manera, la ausencia de reacciones adversas severas, como hipotensión arterial asociada a síntomas de bajo débito cerebral y/o disfunción renal, posibilitó el empleo de la dosis máxima de quinapril (40 mg/día) en todos los pacientes, incluso dos octogenarios y dos nonagenarios. Entre las posibles razones de la ausencia de esas reacciones adversas están la no inclusión de pacientes con niveles basales de presión sistólica inferiores a 100 mmHg, el mantenimiento de la dosis previa de diuréticos, el aumento progresivo de la dosis del inhibidor de la ECA y la no asociación de otros agentes antihipertensivos.

Según los resultados del estudio *Valsartan Heart Failure Trial* (Val-HeFT)²⁰, las concentraciones plasmáticas del PNB se correlacionan directamente con la severidad de la insuficiencia cardíaca y con el diámetro interno del VI al final de la diástole, e inversamente con la FE del VI. Además de ello, con los resultados del presente estudio, es posible

sugerir la acción favorable de la intervención terapéutica en el proceso de remodelación ventricular tras dos meses del inicio del tratamiento. Tomando en cuenta los valores < 100 pg/ml como normales, es probable que la terapéutica con 20 mg de quinapril haya atenuado el proceso de remodelación ventricular en 9 pacientes (30%); con 3 mg, en 11 (36%); y con 40 mg en 15 (50%). No obstante, a pesar de la terapéutica con dosis plenas de quinapril, la activación neurohormonal persistió elevada en la mitad de los pacientes. En esos casos, es probable que la acentuada hiperactividad del SRAA supere los efectos supresores de la terapéutica con dosis plenas de inhibidores de la ECA. Además de ello, en la insuficiencia cardíaca severa la síntesis de angiotensina II es principalmente generada por vías alternativas que no dependen de la ECA²⁰.

En el tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca, análisis cuantitativos y secuenciales de las concentraciones plasmáticas del PNB han sido utilizados para orientar la terapéutica, con la supresión máxima de ese sistema hormonal representando uno de sus objetivos. Diversos estudios evidenciaron la superioridad del tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca orientado por las concentraciones plasmáticas del PNB en comparación al orientado por criterios clínicos, con mayor supresión neurohormonal y mayores reducciones en las tasas de mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardíaca²¹⁻²³. Sin embargo, a pesar de dichas evidencias, la magnitud de esas reducciones y los valores a alcanzarse todavía no se conocen. En el estudio STARS-BNP²³ – *Systolic Heart Failure Treatment Supported by BNP*, se observó la normalización de las concentraciones plasmáticas del PNB (< 100pg/ml) en solamente el 40% de los pacientes. Se observaron resultados semejantes en el presente estudio, con concentraciones plasmáticas del PNB inferiores a 100 pg/ml en el 50% de los pacientes, tras ocho meses de terapéutica con quinapril.

El PNB es una hormona secretada por pulsos con intervalos de aproximadamente 48 minutos, cuyas concentraciones plasmáticas varían de acuerdo con la ritmicidad circadiana de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, con valores máximos detectados entre las 8 y 10 horas²⁴. Bruins et al.²⁴ observaron, en pacientes con insuficiencia cardíaca estabilizada, variaciones considerables entre muestras analizadas en intervalos de dos horas, un día y una semana; respectivamente un 8,2%, el 25% y el 40%. Estudios recientes revelaron variaciones biológicas intraindividuales de las concentraciones plasmáticas del PNB entre el 30% y el 50%, a pesar del cuadro clínico estable, sugiriendo que solamente variaciones superiores al 30% tendrían relevancia clínica²⁵. Clerico et al.²⁶ sugieren la evaluación clínica como criterio para analizar la relevancia fisiopatológica de las variaciones de las concentraciones plasmáticas del PNB, independientemente de su magnitud. En nuestro estudio, se observaron reducciones superiores al 30% de las concentraciones plasmáticas del PNB sólo en las comparaciones entre la condición basal y las diferentes dosis de quinapril. No obstante, en todas las comparaciones, dichas reducciones estaban asociadas a substanciales aumentos en las distancias recorridas en el TM6m, aun cuando inferiores al 30%.

Respecto al valor a alcanzarse, algunos autores sugieren

como más adecuadas las concentraciones plasmáticas del PNB que son un poco superiores a 100 pg/ml, sobre todo en las personas adultas mayores. Según los investigadores del estudio *STARS-BNP*, los beneficios del tratamiento de la insuficiencia cardíaca, orientado para alcanzar concentraciones plasmáticas del PNB inferiores al 100 pg/ml, estaban atenuados en función de la mayor tasa de hospitalizaciones por causas no cardiovasculares²³. Entre ellas, hipovolemia, insuficiencia renal y caída, probablemente debido a la agresividad del régimen terapéutico. De ese modo, concentraciones plasmáticas del PNB un poco superiores a 100 pg/ml serían más adecuadas, específicamente en los pacientes adultos mayores.

Diversos autores en diferentes estudios²⁶ han descrito la correlación entre las concentraciones plasmáticas del PNB y la distancia recorrida en el TM6m. En la presente investigación, hubo una fuerte correlación negativa entre los promedios de las concentraciones plasmáticas del PNB y las de las distancias recorridas en el TM6m ($p=0,003$, $r=-0,983$).

Limitaciones y aplicaciones prácticas

Una de las posibles limitaciones de este estudio es el pequeño número de pacientes. Sin embargo, diferentemente de los grandes ensayos clínicos, las características de los pacientes incluidos en este estudio reflejan la práctica clínica. Además de ello, las reconocidas dificultades en la inclusión de personas adultas mayores en los ensayos clínicos son responsables del ingreso de sólo el 10% entre los adultos mayores específicamente seleccionados. En nuestro estudio, se incluyó el 55% de los pacientes seleccionados. El poder de la muestra en detectar diferencias de un 67,4% entre las concentraciones promedios del PNB en la condición basal, y en la dosis 40mg fue de un 99,5%. Como todavía no se

reconoce la magnitud de las diferencias entre concentraciones plasmáticas del PNB, obtenidas en análisis secuenciales, asociada a la relevancia clínica, nuestra opción fue establecer la diferencia estadística.

La ausencia de un grupo control podría representar otra limitación del estudio. La comparación con un grupo de pacientes más jóvenes podría elucidar las posibles interferencias del proceso de envejecimiento en los efectos de la inhibición crónica de la ECA.

Los resultados de este estudio comprobaron los beneficios de regímenes terapéuticos con altas dosis de inhibidores de la ECA en el perfil neurohormonal y en la capacidad funcional de personas adultas mayores con insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, el empleo de los inhibidores de la ECA con dosis progresivamente aumentadas, hasta alcanzar las recomendadas por los grandes ensayos clínicos, puede promover importantes beneficios adicionales sin aumentar la incidencia de reacciones adversas, aun en los pacientes adultos mayores en edad avanzada.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de Doctorado de Felício Savioli Neto, por la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo.

Referencias

1. Saxon LA, Ellenbogen KA. Resynchronization therapy for the treatment of heart failure. *Circulation*. 2003; 108: 1044-8.
2. Tendera M. Epidemiology, treatment, and guidelines for the treatment of heart failure in Europe. *Eur Heart J*. 2005; 7(Suppl J): J5-J9.
3. Heart and stroke statistical update. Dallas, TX: American Heart Association; 1997.
4. Albanesi F^o FM. Insuficiência cardíaca no Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 1998; 71: 561-2.
5. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation*. 1998; 98: 2282-9.
6. Rich MW. Epidemiology, pathophysiology and etiology of congestive heart failure in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 1997; 45: 968-74.
7. Barretto AC, Wajngarten M. Insuficiência cardíaca nos idosos: diferenças e semelhanças com os mais jovens. *Arq Bras Cardiol*. 1998; 71: 801-6.
8. Batlouni M, Savioli Neto F, Magalhães HM. Alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas relacionadas à idade: terapêutica cardiovascular no idoso. In: Batlouni M, Ramires JAF, (eds). *Farmacologia e terapêutica cardiovascular*. São Paulo: Atheneu; 1999. p. 27-46.
9. Bourassa MG, Gurné O, Bangdiwala SI, Ghali JK, Young JB, Rousseau M, et al. Natural history and patterns of current practice in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22 (Suppl A): 14A-19A.
10. Packer M. Pathophysiology of chronic heart failure. *Lancet*. 1992; 340: 92-5.
11. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20: 248-54.
12. Brunner-LaRocca HP, Weilenmann D, Kiowski W, Maly FE, Candinas R, Follath F. Within-patient comparison of effects of different dosages of enalapril on functional capacity and neurohormone levels in patients with chronic heart failure. *Am Heart J*. 1999; 138: 654-62.
13. Van Veldhuisen DJ, Genthzotz S, Brouwer J, Boomsma F, Netzer T, Manintveld AJ, et al. High-versus low-dose ACE inhibition in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of imidapril. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 1811-8.
14. Rousseau MF, Gurne O, Duprez D, Van Mieghem W, Robert A, Ahn S, et al. Beneficial neurohormonal profile of spironolactone in severe congestive heart failure: results from the RALES neurohormonal substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1596-601.
15. Cheng V, Kazanegra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, et al. A

- rapid bedside test for B-type natriuretic peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 386-91.
16. Packer M. Should B-type natriuretic peptide be measured routinely to guide the diagnosis and management of chronic heart failure? *Circulation*. 2003; 108: 2950-3.
17. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 79 (supl 4): 1-30.
18. Hunt SA. ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Writing Committee to Update the 2001 Guideline for the Evaluation and Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 1503-5.
19. Krum H. The Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005; 26: 2473-4.
20. Latini R, Masson S, Anand I, Judd D, Maggioni A, Chiang Y, et al. and Valsartan Heart Failure Trial Investigators. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2002; 106 (19): 2454-8.
21. Murdoch DR, McDonagh TA, Byrne J, Blue L, Farmer R, Morton JJ, et al. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *Am Heart J*. 1999; 138: 1126-32.
22. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma amino terminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet*. 2000; 355: 1126-30.
23. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 1733-9.
24. Bruins S, Fokkema MR, Römer JWP, Dejongster MJL, van der Dijs FPL, van den Ouweland JMW, et al. High intraindividual variation of B type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure. *Clin Chem*. 2004; 11: 2052-8.
25. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Friões F, Ferreira S, Ferreira A. N-Terminal-proBrain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation*. 2004; 110: 2168-74.
26. Clerico A, Lervasi G, Mariani G. Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Horm Metab Res*. 1999; 31: 487-98.