

## Revista Mexicana de Cardiología

Volumen  
Volume **10**

Número  
Number **1**




Enero-Marzo  
January-March **1999**

*Artículo:*




### El enalapril en la isquemia miocárdica de pacientes con síndrome X

Derechos reservados, Copyright © 1999:  
Asociación Nacional de Cardiólogos de México, AC

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in  
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



**Medigraphic.com**

## El enalapril en la isquemia miocárdica de pacientes con síndrome X

Ricardo Jáuregui Aguilar,\* María Dolores Fernández Lazo,\*  
David Skromne Kadlubik,\* Cándida Toledo Zárate,\* Eugenio Ruesga Zamora,  
Joel Estrada Gallegos,\* Antonio Palomo Villada

### RESUMEN

Los pacientes con angina microvascular o síndrome X tienen una presentación clínica muy variada, por lo que pueden permanecer asintomáticos, pero con isquemia miocárdica a pesar de tratamiento médico. **Objetivo:** analizar el efecto del enalapril sobre la isquemia miocárdica inducida por el esfuerzo en pacientes con síndrome X ya tratados con un calcioantagonista y un antiplaquetario. **Materiales y métodos:** Se estudió a 78 enfermos con este padecimiento y se eligieron 22 para su análisis. Tres continuaban con angina estable y 19 permanecían asintomáticos; sin embargo, todos tenían isquemia demostrada con prueba de esfuerzo convencional y con talio, por lo que se ingresaron al protocolo. Previo consentimiento escrito de los pacientes y con la aprobación del Comité de Investigación Clínica del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se procedió a realizarles parámetros de laboratorio convencionales, prueba de esfuerzo con protocolo de Bruce y ecocardiograma con Doppler codificado en color. Se les inició tratamiento con enalapril 10 mg por día, por vía oral, durante seis semanas y se repitieron los exámenes mencionados. **Resultados:** No se detectaron efectos colaterales del fármaco y los 22 pacientes culminaron el protocolo. No se observaron cambios en las variables bioquímicas por laboratorio. Se analizaron en la prueba de esfuerzo, la frecuencia cardíaca máxima que fue del  $86 \pm 6$  versus  $88 \pm 5\%$ ; tolerancia máxima al esfuerzo de  $418 \pm 176$  versus  $426 \pm 165$  seg; grado de depresión del segmento ST de  $1.8 \pm 0.9$  mV versus  $1.4 \pm 1.4$  mV y el tiempo de aparición de tal depresión fue de  $312 \pm 55$  versus  $348 \pm 54$  seg. Ninguna de estas medidas tuvo diferencia significativa. En el estudio ecocardiográfico se analizaron la movilidad global y segmentaria, así como la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y se encontró hipocinesia en tres pacientes, uno de cara anterior y dos de la inferior; después de tratamiento revirtió en uno de éstos, sin diferencia significativa en el análisis estadístico. **Conclusiones:** Los resultados sugieren que el empleo de enalapril en estos pacientes no produce efecto benéfico, aunque la muestra es pequeña y el tratamiento es a corto plazo.

**Palabras clave:** Enalapril, isquemia miocárdica, síndrome X.

### ABSTRACT

*Patients with microvascular angina or Syndrome X have a wide clinical presentation and they are able to remain asymptomatic however with myocardial ischemia even with medical treatment. The objective of this study is to analyze the effect of enalapril over myocardial ischemia stress induced in patients with Syndrome X and medical treatment. We studied 78 and selected 22 patients for our paper. Three of them have stable angina 19 without symptoms but everybody with myocardial ischemia across stress testing and thallium <sup>201</sup>. Previously they had signed a consent and the Investigational Committee of our Hospital had approved this protocol. After, we did laboratory parameters, stress testing agree Bruce's protocol and, Color Doppler echocardiography. Then 10 mg of enalapril was administered to patients across 6 weeks and the same parameters were done. **Results:** Collateral effects were no detected and all patients remained in the protocol. There aren't changes in laboratory parameters. In stress testing were reviewed heart rate  $86 \pm 6$  versus  $88 \pm 5\%$ ; maximum stress tolerance  $418 \pm 176$  versus  $426 \pm 165$ ; ST segment depress level  $1.8 \pm 0.9$  mV versus  $1.5 \pm 1.4$  mV and time of ST depress  $312 \pm 55$  versus  $348 \pm 54$  sec. There aren't significative difference between these measures. Echocardiographic study was useful to review functional changes and left ventricular ejection fraction; with this method three patients with hypokinesia were founded and, after of treatment one of them had not this trouble without significative difference. **Conclusions:** It's suggested that enalapril doesn't produce beneficial effects in these patients, however, it's a small sample and short time treatment.*

**Key words:** Enalapril, myocardial ischemia, Syndrome X.

### INTRODUCCIÓN

A pesar del manejo farmacológico múltiple, los pacientes con angina microvascular o síndrome X pueden cursar con angor pectoris en alguna de sus variedades o con isquemia asintomática. Esto último ocurre en la mitad de los enfermos que han sido caracterizados como poseedores de esta entidad, cuyo diagnóstico se basa en el cuadro

\* Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. México, D.F.

clínico, el electrocardiograma en reposo, la identificación de isquemia mediante pruebas inductoras convencionales y el cateterismo cardiaco. En una publicación previa,<sup>1</sup> se informó que 28 de 52 pacientes se mantuvieron asintomáticos en el seguimiento a tres años, pero con isquemia inducida. Se considera fundamental para el pronóstico de los individuos con cardiopatía isquémica que no existan defectos de la perfusión miocárdica, puesto que, aunque se encuentren asintomáticos, pueden influir desfavorablemente. De ahí la búsqueda de alguna terapia farmacológica que pueda proteger al sujeto con este síndrome. Se han ensayado: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, estrógenos y nuevos antagonistas del calcio que no existen en nuestro país, como la lidoflazina y la trimetazidina, al parecer con respuesta favorable.

Elegimos el enalapril con la intención de disminuir el trastorno neuroendocrino que ocurre en estos pacientes e influir en el tono simpático aumentado que condiciona una reactividad vascular anormal tanto en los vasos coronarios como en los sistémicos.<sup>2</sup> De acuerdo a Kaski y colaboradores, la utilización de 10 mg de enalapril al día como monoterapia en 10 pacientes, bajo un protocolo ciego simple, cruzado, controlado contra placebo, mostró mejoría en su capacidad funcional con menores cambios en el segmento ST inducidos por el ejercicio.<sup>3</sup>

También se han utilizado los estrógenos para mujeres en edad posmenopáusica con respuesta favorable.<sup>4</sup> Aunque este subgrupo de enfermas no es el más frecuente, ya que se describe una relación varones/mujeres de 1.6 :1, y en el estudio previamente señalado de 52 pacientes se encontraron 20 mujeres y sólo cuatro de ellas en periodo posmenopáusico.<sup>1</sup> El tratamiento médico convencional se basa en el empleo de un calcioantagonista y un antiagregante plaquetario.<sup>5</sup>

Se han señalado como aspectos fisiopatológicos para esta entidad el incremento de las resistencias vasculares coronarias y trastornos de coagulación con alteración del sistema plasminógeno-plasmina que disminuyen su anticoagulación y aumentan los factores procoagulantes, ocasionando, entre otras cosas, un trastorno hemorreológico. Se encontró fibrinógeno elevado en sangre en 21 pacientes con síndrome X, con significancia estadística al compararlos contra individuos con cardiopatía isquémica por aterosclerosis coronaria ( $635 \pm 279$  versus  $312 \pm 58$  mg/dL,  $p = 0.001$ , RR 6.5).<sup>6</sup>

El objetivo de este estudio fue analizar la eficacia del enalapril, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, para disminuir la isquemia miocárdica inducida por esfuerzo en pacientes con angina microvascular.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Protocolo de estudio.** Los pacientes firmaron un consentimiento para participar en este estudio y el protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación Clínica del Hospital. Se efectuó en el periodo comprendido entre diciembre de 1997 y julio de 1998.

**Diseño.** Estudiamos los efectos del enalapril a razón de 10 mg diarios, durante seis semanas, en un estudio ciego simple, prospectivo, longitudinal, cruzado, en el que los pacientes continuaron el tratamiento básico que ya tenían instalado con base en un calcioantagonista de primera generación (verapamilo o nifedipina) en tres tomas diarias y ácido acetil salicílico a dosis de 150 mg diariamente. La dosis de enalapril fue elegida sobre la base de información previa, de que ésta es suficiente para la isquemia asintomática.<sup>3,7</sup> Los pacientes tenían ya el diagnóstico de angina microvascular sobre la base de: angor pectoris, cambios electrocardiográficos y demostración de isquemia en prueba de esfuerzo convencional y con radio-núclidos. Además del cateterismo cardiaco que había definido la ausencia de lesiones obstructivas, pero con los signos angiográficos de Síndrome X.<sup>8</sup>

**Pacientes.** Analizamos a 78 enfermos con síndrome X, de los cuales 22, ocho mujeres y catorce varones, con edades comprendidas entre 20 y 67 años (media de 44), fueron elegidos para la inclusión en esta investigación al cumplir con los criterios del diagnóstico mencionados líneas antes y requisitos de ingreso: que hubiesen entregado su consentimiento escrito y que continuaran con isquemia inducible al esfuerzo perfectamente demostrada a pesar de tratamiento farmacológico. Se consideraron criterios de exclusión los siguientes: trastornos de la conducción, infarto del miocardio, valvulopatía asociada, negativa del paciente para participar en el seguimiento y se descartó durante el cateterismo diagnóstico la presencia de espasmo coronario mediante prueba de ergonovina intracoronaria.

**Estudios.** La primera fase consistió en la evaluación del paciente mediante una prueba de esfuerzo en banda sinfín con el protocolo de Bruce y un ecocardiograma bidimensional con Doppler codificado en color; también se analizaron los parámetros básicos de laboratorio: glucosa en ayuno, creatinina, fibrinógeno, colesterol total y sus fracciones. En la segunda etapa se inició la administración de enalapril a dosis de 10 mg por día durante seis semanas, al final de las cuales se repitieron los exámenes de laboratorio, la prueba de esfuerzo y el ecocardiograma.

Se evaluó la edad, sexo, factores de riesgo como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus e hipercolesterolemia, así como el cuadro clínico. En el ecocardiograma se estudió la función ventricular global y segmentaria que incluyó un análisis de la movilidad en forma cualitativa por un observador independiente no informado del protocolo. Se les midió la fracción de expulsión por los métodos convencionales, expresada en porcentaje y la movilidad. Esta última considerada como valor: 1. normal, 2. hipocinesia, 3. discinesia y 4. acinesia. En la prueba de esfuerzo se documentó la frecuencia cardiaca máxima expresada en porcentaje, la tensión arterial, el producto de la frecuencia por la tensión sistólica (expresada en latidos/minuto x mm Hg), el tiempo de tolerancia al máximo esfuerzo expresado en segundos y la magnitud de la depresión del segmento ST-T expresada en mV a los 0.08" del punto J, así como el tiempo de aparición de la depresión, siempre en comparación de ambas fases del estudio.

**Análisis estadístico.** Se utilizó valor medio y desviación estándar para el análisis comparativo y descriptivo de las variables. Para comparar los resultados de los estudios de la primera fase (sin enalapril) y la segunda (con el fármaco), se empleó la prueba de Wilcoxon, que ordena las variables del grupo en ambas etapas, obtiene un valor medio  $\pm$  la desviación estándar y considera un valor de  $p < 0.05$  como significativo.

**Cuadro I.** Resumen de los principales aspectos clínicos del grupo de estudio.

Edad	20 a 67 años, media de 44
Sexo	Ocho mujeres y 14 varones (total: 22)
Cuadro clínico	Tres con angina estable y 19 asintomáticos
Electrocardiograma en reposo	Anormal en 20 (90%)

**Cuadro II.** Resultados de pruebas de esfuerzo.

Parámetro	Pretratamiento	Postratamiento	p
Frecuencia cardiaca máxima (%)	86 $\pm$ 6	88 $\pm$ 5	NS
Tolerancia máxima (segundos)	418 $\pm$ 176	426 $\pm$ 165	NS
Grado de depresión (mV)	1.8 $\pm$ 0.9	1.5 $\pm$ 1.4	NS
Aparición de depresión (segundos)	312 $\pm$ 55	348 $\pm$ 54	NS

Muestra los resultados de las pruebas de esfuerzo practicadas, antes y después de seis semanas de terapia con enalapril.  
 Abreviaturas: mV = Milivoltios. NS = No significativa.

## RESULTADOS

Los 22 pacientes culminaron satisfactoriamente el estudio y no se observaron efectos colaterales del fármaco, si bien el periodo de tratamiento fue relativamente corto. Las variables bioquímicas medidas por laboratorio no cambiaron. Tampoco se modificó el peso corporal durante la investigación, ya que se mantuvo en 77.4  $\pm$  12.2 Kg. El 20% continuaban con su hábito tabáquico, si bien en el diagnóstico inicial el 80% del grupo global lo tenía. El 50% mostraba alteraciones en el nivel de colesterol total, ninguno era diabético. Tres pacientes manifestaron angor pectoris estable y el resto se mantuvo asintomático cardiovascular. El electrocardiograma en reposo registrado antes de iniciar la prueba de esfuerzo fue anormal en el 90% de los casos, por la presencia de lesión subendocárdica en tres de los individuos, isquemia subepicárdica anterior en 14 e isquemia subendocárdica en tres; resultó normal en dos de ellos.

**Prueba de esfuerzo.** La frecuencia cardiaca máxima en porcentaje fue del 86  $\pm$  6 *versus* 88  $\pm$  5 antes y después del tratamiento con enalapril, con rango del 80 al 100%, y valor de  $p = 0.823$ , por lo que se consideró que no exista diferencia significativa. Al medir el tiempo de tolerancia máxima al esfuerzo se encontró una media de 418  $\pm$  176 segundos *versus* 426  $\pm$  165 en el postratamiento con rango de 300 a 698, con una  $p = 0.489$ , que tampoco fue significativa. En el análisis del grado de depresión del segmento ST-T antes y después de manejo, se encontró una media de 1.8  $\pm$  0.9 *versus* 1.5  $\pm$  1.4 mV a 80 milésimas del punto J, con rango muy amplios de 0.9 a 3.5 mV con  $p = 0.676$ . El tiempo de aparición de la depresión del segmento ST-T tuvo un valor medio de 312  $\pm$  55 *versus* 348  $\pm$  54 segundos, rango de 198 a 522 con  $p = 0.775$  que tampoco es significativa. La tensión arterial sistólica fue menor en el periodo postratamiento con enalapril con variaciones de 138  $\pm$  4 frente a 126  $\pm$  9 mm Hg, con una  $p = 0.090$ . En los cuadros I y II se expresan estos resultados.

**Ecocardiografía.** El análisis cualitativo de la movilidad global y segmentaria del ventrículo izquierdo antes del tratamiento con enalapril fue normal en todos los pacientes, en ausencia de estrés físico o farmacológico con una fracción de expulsión del  $68 \pm 9\%$  que se mantuvo después de tratamiento con media de  $65 \pm 7\%$  con un valor de  $p = 0.575$ . La movilidad segmentaria con hipocinesia estuvo presente en tres pacientes solamente; en uno de cara anterior y en dos de la región inferior. En uno de éstos desapareció el trastorno. El análisis estadístico no mostró diferencia significativa ( $p = 0.375$ ).

### DISCUSIÓN

Con el propósito de hacer lo más homogéneo posible el grupo de estudio, decidimos excluir a los pacientes con trastornos de la conducción intraventricular ya que no permitirían una adecuada estimación de los cambios en el segmento ST-T, así como aquéllos que habían sufrido un infarto del miocardio, puesto que su curso clínico, la valoración ecocardiográfica y la prueba de esfuerzo podrían introducir muchas tendencias para la evaluación de la eficacia del manejo con enalapril en la angina microvascular.

El síndrome X puede ocasionar infarto del miocardio como se describió recientemente<sup>1</sup> en un informe ya publicado que incluía diez casos,<sup>9</sup> lo que traería aparejados cambios definitivos de la movilidad segmentaria del ventrículo izquierdo; razón por la cual se excluye a este tipo de pacientes. Algunos de nuestros resultados sugieren que hay mejoría de la isquemia miocárdica al utilizar enalapril en pacientes con angina microvascular, puesto que uno de los que tenía angor estable se tornó asintomático y se identificaron cambios favorables en cinco pacientes en prueba de esfuerzo, así como mejoría en la movilidad segmentaria en otro, pero no se alcanzó significancia estadística en ninguno de estos resultados. Estamos conscientes de que el grupo de estudio es pequeño, pero el trabajo que originalmente nos motivó a realizar esta investigación, incluyó a menos de la mitad de los que nosotros presentamos en este informe,<sup>3</sup> por lo que creemos que el reducido número de pacientes no le resta importancia a los resultados obtenidos.

Otro elemento de discusión es el beneficio teórico que el enalapril proporciona a los pacientes con esta patología, el cual ocurre a través de una disminución del descontrol neuroadrenérgico que es parte de la fi-

siopatología, ya que si bien el flujo coronario es regido por mecanismos autorregulables que son dependientes de las acciones endocrinas, paracrinas y autocrinas del endotelio, también dependen de una muy importante influencia neural o humoral. Sin embargo, no realizamos otro tipo de pruebas para comprobar esta alteración, como sería el análisis de la variabilidad miocárdica y determinación de niveles basales de catecolaminas o sus metabolitos, ni del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que se activa en pacientes con cardiopatía isquémica de cualquier etiología y que quedan como líneas para futuros trabajos.

Es evidente, por lo tanto, que esta investigación no sustenta el empleo de enalapril para los pacientes con síndrome X y debemos continuar en espera de mejores opciones de manejo, como la trimetazidina que está en estudio en otros países<sup>10</sup> o la lidoflazina, un derivado piperazínico que tiene actividad de antagonista del calcio y que también se encuentra en investigación para estos pacientes,<sup>11</sup> si bien se ha demostrado que tiene efecto proarrítmico lo que limita su empleo. Mientras tanto, el tratamiento convencional con un antagonista del calcio y un antiplaquetario al nivel de la ciclo-oxigenasa son los pilares del manejo de estos casos.

### CONCLUSIONES

Los resultados de nuestro trabajo sugieren que el empleo de enalapril en pacientes con síndrome X no produce efecto benéfico, si bien se acepta que la muestra es pequeña y de corto plazo. Se requiere de un estudio más amplio y con un grupo mayor de enfermos que, como se diseñó en nuestra investigación, sea homogéneo para mayor beneficio en la búsqueda del tratamiento óptimo de pacientes con este síndrome.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Jáuregui R, Skromne D, Toledo C, Ruesga E et al. El espectro clínico del síndrome X. *Rev Mex Cardiol* 1997; 8: 39-44.
2. Sax FL, Cannon RO, Hanson C, Epstein SE. Impaired forearm vasodilator reserve in patients with microvascular angina: Evidence of a generalized disorder of vascular function? *N Engl J Med* 1987; 317: 1366-1370.
3. Kaski JC, Rosano G, Gavrielides S, Chen L. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on induced angina and ST segment depress in patients with microvascular angina. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 652-657.
4. Godsland IF. Insulin resistance syndrome in postmenopausal women with cardiometabolic syndrome X. *Br Heart J* 1995; 74: 47-52.

5. Jáuregui R, Skromne D, Ruesga E. Transformación conceptual en síndrome X. *Rev Mex Cardiol* 1996; 7: 5-6.
6. Isordia I, Jáuregui R, Chávez A, Toledo C et al. Hiperfibrinogenemia como posible mecanismo hemorreológico de la angina microvascular. *Rev Mex Cardiol* 1997; 8: 10-14.
7. Gibbs JS, Crean PA, Mockus L, Wright C et al. The variable effects of angiotensin converting enzyme inhibition on myocardial ischaemia in chronic stable angina. *Br Heart J* 1989; 62: 112-117.
8. Nava G, Monteverde C, Jáuregui R. Síndrome X. Signos angiográficos. *Arch Inst Cardiol Méx* 1989; 59: 257-265.
9. Jáuregui R, Skromne D, Ruesga E, García A y cols. Síndrome X como etiología del infarto miocárdico. *Rev Mex Cardiol* 1996; 7: 45-48.
10. Rogacka D, Guzik P, Dziarmaga M, Rzezniczak J et al. The influence of trimetazidine therapy on clinical symptoms and exercise tolerance in patients with syndrome X. A pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 28 (suppl): C705
11. Cannon RO, Brush J, Schenke W, Tracy C, Epstein S. Beneficial and detrimental effects of lidoflazine in microvascular angina. *Am J Cardiol* 1990; 66: 37-41.

*Dirección para correspondencia:*

**Dr. Ricardo Jáuregui Aguilar**  
 Centro Médico Nacional Siglo XXI  
 Hospital de Cardiología  
 Cuauhtémoc 330  
 Col. Doctores  
 06725 México, D.F.