

Documento de Consenso de Expertos sobre el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en la enfermedad cardiovascular

Grupo de Trabajo sobre inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina de la Sociedad Europea de Cardiología

Miembros del Grupo de Trabajo, José López-Sendón* (Coordinador) (España), Karl Swedberg (Suecia), John McMurray (Reino Unido), Juan Tamargo (España), Aldo P. Maggioni (Italia), Henry Dargie (Reino Unido), Michal Tendera (Polonia), Finn Waagstein (Suecia), Jan Kjekshus (Noruega), Philippe Lechat (Francia), Christian Torp-Pedersen (Dinamarca).

Comité de la ESC para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica (GPC), Silvia G. Priori (Presidente) (Italia), María Angeles Alonso García (España), Jean-Jacques Blanc (Francia), Andrzej Budaj (Polonia), Martín Cowie (Reino Unido), Verónica Dean (Francia), Jaap Deckers (Países Bajos), Enrique Fernández Burgos (España), John Lekakis (Grecia), Bertil Lindahl (Suecia), Gianfranco Mazzotta (Italia), Keith McGregor (Francia), João Morais (Portugal), Ali Oto (Turquía), Otto A. Smiseth (Noruega).

Revisores del documento, María Ángeles Alonso García (Coordinadora de revisión del GPC, España), Diego Ardissino (Italia), Cristina Avendano (España), Carina Blomström-Lundqvist (Suecia), Denis Clément (Bélgica), Helmut Drexler (Alemania), Roberto Ferrari (Italia), Keith A. Fox (Reino Unido), Desmond Julian (Reino Unido), Peter Kearney (Irlanda), Werner Klein (Austria), Lars Köber (Dinamarca), Giuseppe Mancica (Italia), Markku Nieminen (Finlandia), Witold Ruzyllo (Polonia), Maarten Simoons (Países Bajos), Kristian Thygesen (Dinamarca), Gianni Tognoni (Italia), Isabella Tritto (Italia), Lars Wallentin (Suecia).

Con permiso de *The European Society of Cardiology (ESC)*.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Preámbulo	1213	Contraindicaciones	1219
Clases de recomendaciones	1214	Interacciones farmacológicas	1219
Grados de evidencia	1214	Dosificación	1219
Introducción	1214	Eficacia clínica y uso práctico	1220
Farmacología	1215	Insuficiencia cardíaca	1220
Definición	1215	Dosis diana	1222
Clasificación de los IECA	1216	Los IECA comparados con los inhibidores del receptor de la angiotensina	1222
Perfil farmacocinético	1216	Disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática	1223
Mecanismo de acción	1216	Insuficiencia diastólica	1223
Efectos de los IECA	1217	Infarto agudo de miocardio	1223
Efectos hemodinámicos	1217	Hipertensión	1226
Efectos neurohormonales	1217	Prevencción secundaria y riesgo elevado de enfermedad cardiovascular	1228
Efectos antiproliferativos	1217	Prevencción de la muerte súbita de origen cardíaco	1229
Otros efectos	1218	Bibliografía	1229
Efectos en el equilibrio fibrinolítico	1218		
Efectos colaterales	1218		

Los comentarios-anotaciones (*) incluidos en esta traducción de las Guías han sido realizados por el Dr. José L. López-Sendón (Madrid, España).

*Correspondencia: José López-Sendón.
 Cardiología. Área 1200. Hospital Universitario Gregorio Marañón.
 Doctor Equerdo, 46. 28007 Madrid. España.
 Teléfono: +34-91-586-8295/Fax: +34-91-586-6672.
 Correo electrónico: jlsendon@terra.es (J. López-Sendón)

PREÁMBULO

Las Guías de Práctica Clínica y los Documentos de Consenso de Expertos tienen como objetivo presentar todas las evidencias relevantes sobre un tema particu-

lar para ayudar a los médicos a sopesar los riesgos y los beneficios de un diagnóstico particular o de un procedimiento terapéutico. Deberían ser útiles para la toma diaria de decisiones clínicas.

En los últimos años, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y otras organizaciones y sociedades relacionadas han elaborado un gran número de Guías de Práctica Clínica y Documentos de Consenso de Expertos. Esta gran profusión puede poner en riesgo la autoridad y validez de las Guías, que sólo pueden estar garantizadas si se han desarrollado mediante un proceso incuestionable de toma de decisiones. Ésta es una de las razones por las que la ESC y otras sociedades han hecho pública una serie de recomendaciones para abordar y formular las Guías de Práctica Clínica y los Documentos de Consenso de Expertos.

A pesar de que los estándares para elaborar las Guías de Práctica Clínica y los Documentos de Consenso de Expertos están bien definidos, algunas evaluaciones recientes de las Guías de Práctica Clínica y los Documentos de Consenso de Expertos publicadas en revistas con evaluación por pares entre 1985 y 1998 han mostrado faltas en el cumplimiento de los estándares metodológicos en la mayoría de los casos. Por lo tanto, es de la máxima importancia que las Guías y las Recomendaciones se presenten en formatos que puedan ser fácilmente interpretados. Posteriormente, sus programas de implementación también deben ser correctamente realizados.

El Comité para las Guías de Práctica Clínica de la ESC supervisa y coordina la preparación de nuevas Guías de Práctica Clínica y Documentos de Consenso de Expertos elaborados por los Grupos de Trabajo, grupos de expertos o paneles de consenso. Se solicita a los expertos seleccionados para estos paneles que faciliten una declaración acerca de todas sus posibles relaciones que puedan ser consideradas como un conflicto de interés real o potencial. Estos formularios se guardan en forma de ficheros en la Casa Europea del Corazón, la oficina central de la ESC. El Comité es responsable también de la aprobación de estas Guías de Práctica Clínica y Documentos de Consenso de Expertos o de sus comunicados.

El Grupo de Trabajo ha clasificado y ordenado la utilidad o eficacia del procedimiento o tratamiento recomendados y el grado de evidencia, tal como se indica en las siguientes tablas:

CLASES DE RECOMENDACIONES

Clase I	Evidencia y/o acuerdo general de que un determinado procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y efectivo.
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad o la eficacia del procedimiento/tratamiento.
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia.

Clase IIb La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.

Clase III* Evidencia o acuerdo general de que el tratamiento no es útil o efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial.

*La ESC desaconseja el uso de la clase III.

GRADOS DE EVIDENCIA

Grado A de evidencia Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis.

Grado B de evidencia Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de estudios no aleatorizados.

Grado C de evidencia Consenso de opinión de expertos o pequeños estudios.

INTRODUCCIÓN

El sistema renina-angiotensina desempeña un papel importante en la enfermedad cardiovascular, y durante la pasada década se realizó un trabajo de investigación extenso para estudiar el posible beneficio clínico del uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) en diferentes condiciones clínicas. En consecuencia, estos agentes se han recomendado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la hipertensión y el infarto de miocardio agudo y crónico. El objetivo de este documento es revisar las bases y la evidencia clínica para el uso de IECA en pacientes con enfermedad cardiovascular.

Los miembros del Grupo de Trabajo de los Inhibidores de la Enzima de Conversión de la Angiotensina en la Enfermedad Cardiovascular fueron designados por el Comité de Guías de Práctica Clínica (GPC) de la ESC. Se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica específica de artículos originales aparecidos en revistas con evaluación por pares incluidas en Medline. Además, se han revisado cuidadosamente las guías de la ESC y de la American Heart Association/American College of Cardiology que hacían referencia al uso de IECA. La mayoría de las recomendaciones previas se ha mantenido; algunas se han actualizado y unas pocas son nuevas de acuerdo con las evidencias más recientes de la bibliografía.

El uso de recomendaciones clasificadas proporciona un método simple de orientación. Las clases de recomendación proceden de los estudios clínicos, realizados en grupos de pacientes seleccionados que pueden no ser representativos de poblaciones más amplias; de hecho, los pacientes con contraindicaciones son excluidos de los estudios clínicos. Además, el mismo grado de evidencia puede reflejar diferente beneficio clínico: mortalidad, morbilidad, síntomas clínicos o variables

combinadas; un beneficio grande o pequeño aunque estadísticamente significativo; un beneficio fácilmente obtenido, observado solamente, o perdido, después de varios años de tratamiento. Por último, en casos individuales la terapia recomendada debe ser sólo una opción terapéutica, y otras alternativas pueden ser igualmente aceptables o incluso más apropiadas. En este sentido, se ha realizado un esfuerzo para incluir esta información en un documento relativamente corto.

El documento preparado por el Grupo de Trabajo ha sido difundido al panel de revisores designado por la ESC y aprobado por el Comité de GPC de la ESC. El documento final fue enviado a la revista *European Heart Journal* para una revisión formal por pares.

Este documento de consenso representa la opinión de la ESC y se ha conseguido tras una consideración cuidadosa de las evidencias disponibles. Se espera que los profesionales de la salud lo tengan en cuenta cuando ejerzan su juicio clínico. No obstante, este docu-

mento de consenso no invalida la responsabilidad individual de los profesionales de la salud para tomar decisiones apropiadas en circunstancias particulares, consultando al paciente o, cuando sea necesario, a la persona que lo tenga a su cuidado.

FARMACOLOGÍA

Definición

Los IECA inhiben competitivamente la enzima de conversión de la angiotensina (ECA)¹⁻³, que es una enzima no específica involucrada en el metabolismo de muchos péptidos pequeños, incluida la conversión de la angiotensina I, un octapéptido inactivo, en angiotensina II. La cininasa, una enzima que cataliza la degradación de bradicinina y otros potentes péptidos vasodilatadores, también se inhibe competitivamente por los IECA. Los principales efectos de la angiotensina II se resumen en la tabla 1.

TABLA 1. Efectos de la angiotensina II

Vasos	Vasoconstricción Estimula la liberación de noradrenalina, aldosterona, vasopresina y endotelina 1
Corazón	Efectos inotrópicos y cronotrópicos Vasoconstricción coronaria
Glándula adrenal	Liberación de aldosterona y adrenalina
Cerebro	Liberación de vasopresina Liberación de sustancia P, LHRH y ACTH Estimulación del centro de la sed Aumento de la activación simpática
Riñón	Vasoconstricción (arteriola eferente > aferente) Contracción de las células mesangiales Aumento de la reabsorción de Na en el túbulo proximal Aumento de la excreción de K en la neurona distal Disminución de la liberación de renina
Plaquetas	Estimula la adhesión y agregación plaquetarias
Células endoteliales	Inactivación del NO (inhibe la sintasa del NO endotelial) Expresión del receptor de oxLDL endotelial (LOX-1)
Tono simpático	Aumento de la neurotransmisión noradrenérgica periférica Liberación de catecolaminas de la médula adrenal
Fibrinólisis	Aumento de la expresión de PAI-1 y 2
Inflamación	Activación y migración de macrófagos Aumento de la expresión de moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1, P-selectina), proteínas quimiotácticas (MCP-1) y citocinas (IL-6)
Efectos tróficos	Hipertrofia de miocitos cardíacos Estimulación de la migración, proliferación e hipertrofia de las células musculares lisas de la vasculatura Estimula protooncogenes (fos, myc, jun) y MAPKs (ERKs, JNK) Aumenta la producción de factores de crecimiento (PDGF, bFGF, IGF-1, TGF-β1) Aumenta la síntesis de proteínas de la matriz extracelular (fibronectina, colágeno tipo-I y III, laminina-β y β2) y metaloproteinasas
Aterosclerosis	Estimula la actividad oxidasa del NADH/NADPH y la producción de anión superóxido, produce peroxidación lipídica

ACTH: hormona adrenocorticotropa; bFGF: factor básico de crecimiento de fibroblastos; ERKs: proteínas cinasas reguladas por señales extracelulares; ICAM: molécula de adhesión intracelular; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina; IL-6: interleucina 6; JNK: cinasas de tipo Jun N-terminal; LHRH: hormona liberadora de hormona luteinizante; LOX-1: lipoxigenasa 1; MAPKs: proteínas cinasas activadas por mitógenos; MCP-1: proteína 1 de quimioatracción de monocitos; NADH/NADPH: dinucleótido de adenina nicotinamida/dinucleótido de adenina nicotinamida fosfato; NO: óxido nítrico; PAI: inhibidor del activador de plasminógeno; PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TGF: factor de crecimiento transformador; VCAM: molécula de adhesión celular vascular.

Clasificación de los IECA

Los IECA se clasifican en 3 categorías de acuerdo con el grupo que se une al átomo de cinc en la molécula de la ECA, como aquellos que contienen un grupo sulfhidrilo, carboxilo o fosforilo como ligando de cinc (tabla 2)⁴.

Perfil farmacocinético

La absorción es muy variable entre los IECA (25-75%), y la ingesta puede no tener efecto, o reducir la velocidad, pero no el grado de absorción. Algunos IECA son profármacos y permanecen inactivos hasta que son convertidos en metabolitos activos por hidrólisis en el hígado o en el tejido gastrointestinal¹⁻³. El pico de concentración plasmática del fármaco se alcanza de 1 a 4 h después de su ingestión. Los profármacos son más lipofílicos y tienen un acceso más fácil al tejido diana donde son convertidos en el compuesto activo. La mayoría de los IECA y sus metabolitos son excretados principalmente por vía renal, mientras que el fosinopril, zofenopril, trandolapril y espirapril presentan una eliminación repartida entre las vías renal y hepática⁵. El captopril se elimina más rápidamente del organismo, lo que explica su corta duración de acción (menor de 6 h), mientras que el ramiprilato (el metabolito activo del ramipril) y especialmente el tandrolaprilato se eliminan más lentamente que otros IECA (tabla 2).

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva la reducción en la absorción y la biotransformación puede retrasar el comienzo del efecto farmacológico. Debido a una disminución en la perfusión renal, la excreción renal puede estar reducida, lo que puede dar lugar a un

aumento en la concentración plasmática máxima del fármaco y a una prolongación en la duración de su acción. Por lo tanto, es necesario reducir la dosis cuando la función renal esté disminuida (cuando el aclaramiento de creatinina sea menor o igual a 30 ml/min)⁵. El fosinopril, el espirapril, el trandolapril y el zofenopril se excretan tanto por la orina como por la bilis, de manera que su aclaramiento no se encuentra significativamente alterado por la disfunción renal (tabla 2).

Mecanismo de acción

Los IECA inhiben competitivamente la conversión de la angiotensina I en angiotensina II, reduciendo la concentración local y circulante de la angiotensina II. Los IECA también reducen la secreción de aldosterona y vasopresina y disminuyen la actividad nerviosa simpática, así como los efectos tróficos de la angiotensina II. Sin embargo, no inhiben las acciones de la angiotensina II mediadas por la vía de la activación de los receptores AT1 y AT2 y no interactúan directamente con otros componentes del sistema renina-angiotensina^{1-4,6,7}. Además, los IECA pueden inhibir también la cininasa II y aumentar la concentración de bradixinina, lo que a su vez estimula a los receptores B2 y favorece la liberación de óxido nítrico (NO) y de prostaglandinas vasoactivas (prostaciclina y prostaglandina E2)^{8,9}.

La inhibición de la ECA plasmática parece ser menos importante en la administración crónica. En este contexto, la inhibición de la ECA en diferentes tejidos (vasos, riñón, corazón) puede ser más importante para determinar sus efectos farmacológicos¹⁰.

TABLA 2. Propiedades farmacológicas de varios IECA

Fármaco	Vida media de eliminación	Eliminación renal (%)	Dosificación estándar (mg)	Dosificación (mg) en insuficiencia renal (AclCr 10-30ml/min)
Inhibidores que contienen un grupo sulfhidrilo				
Benazepril ^a	11	85	2,5-20, 2 veces/día	2,5-10, 2 veces/día
Captopril	2	95	25-100, 3 veces/día	6,25-12,5 3 veces/día
Zofenopril ^a	4,5	60 ^b	7,5-30, 2 veces/día	7,5-30, 2 veces/día
Inhibidores que contienen un grupo carboxilo				
Cilazapril	10	80	1,25-5/día	0,5-2,5/día
Enalapril ^a	11	88	2,5-20, 2 veces/día	2,5-20, 2 veces/día
Lisinopril ^a	12	70	2,5-10/día	2,5-5/día
Perindopril ^a	> 24	75	4-8/día	2/día
Quinapril ^a	2-4	75	10-40/día	2,5-5/día
Ramipril ^a	8-14	85	2,5-10/día	1,25-5/día
Espirapril	1,6	50 ^b	3-6/día	3-6/día
Trandolapril	16-24	15 ^b	1-4/día	0,5-1/día
Inhibidores que contienen un grupo fosfinilo				
Fosinopril ^a	12	50 ^b	10-40/día	10-40/día

AclCr: aclaramiento de creatinina; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

^aProfármaco. ^bEliminación hepática significativa.

Como el mecanismo de acción de los IECA es el mismo, sus efectos se atribuyen a la clase en su conjunto. A pesar de esto, existen importantes diferencias en la afinidad de unión a la ECA de los tejidos, y en las propiedades farmacocinéticas de cada fármaco particular, que pueden dar lugar a diferencias considerables en la concentración tisular y en los efectos clínicos. No obstante, la relevancia clínica de estas diferencias nunca ha sido demostrada. De hecho, todos los IECA actualmente disponibles se pueden considerar igualmente efectivos en la reducción de la presión arterial. Por lo tanto, la elección y la dosificación de los IECA debe basarse en los resultados de los estudios clínicos que han demostrado beneficio.

Efectos de los IECA

Efectos hemodinámicos

Los IECA disminuyen la resistencia vascular periférica total y promueven la natriuresis, pero apenas causan cambios en la frecuencia cardíaca¹⁻⁴. En esta respuesta se encuentra involucrada la inhibición local de la ECA y de la formación de angiotensina II en órganos diana específicos, tales como la pared vascular.

En pacientes normotensos e hipertensos sin insuficiencia cardíaca congestiva, los IECA tienen poco efecto en el gasto cardíaco o en la presión capilar pulmonar. A diferencia de otros vasodilatadores, no se observa una taquicardia refleja, posiblemente debido a un efecto en la sensibilidad de los barorreceptores, la estimulación vagal y la disminución de la estimulación de la actividad nerviosa simpática. Los cambios en la frecuencia cardíaca durante el ejercicio o los cambios posturales no se ven afectados¹¹. Los IECA revierten la hipertrofia cardíaca en pacientes hipertensos¹² y disminuyen la disfunción endotelial en pacientes normotensos con enfermedad arterial coronaria, hipertensión, diabetes mellitus no dependiente de la insulina e insuficiencia cardíaca^{6,13-15}. La mejoría en la función endotelial se relaciona con la atenuación de la vasoconstricción y con el aumento de la producción de NO derivado de endotelio estimulado por la bradicinina^{14,15}.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva los IECA inducen una vasodilatación venosa y arterial¹⁻⁴. La vasodilatación venosa aumenta la capacidad venosa periférica, reduce la presión auricular derecha, la presión arterial pulmonar, la presión capilar pulmonar, y el volumen y presión de llenado ventricular izquierdo, lo que produce un alivio rápido de la congestión pulmonar. El efecto vasodilatador arterial reduce las resistencias vasculares periféricas y aumenta el gasto cardíaco.

Los IECA mejoran la relajación y la distensibilidad cardíacas de manera aguda y su uso a largo plazo reduce la hipertrofia y la presión sanguínea en la hipertensión^{3,4,6}.

Efectos neurohormonales

El tratamiento a corto plazo con IECA produce una disminución de la concentración de angiotensina II y aldosterona y un aumento de la liberación de renina y de la concentración de angiotensina I¹⁶⁻¹⁸. Puesto que la angiotensina II aumenta la liberación simpática periférica y central y estimula la liberación de catecolaminas desde la médula adrenal⁷, los IECA reducen la concentración plasmática de epinefrina, norepinefrina y vasopresina. Además, el aumento en la concentración de angiotensina I puede acompañarse de un aumento de la producción de bradicinina¹⁻⁷, que presenta propiedades vasodilatadoras, y de un aumento de la síntesis de angiotensina II mediante vías no mediadas por la ECA (p. ej., la cimasa)¹⁹. Durante la inhibición crónica de la ECA, las concentraciones de angiotensina II y aldosterona tienden a volver a los valores previos al tratamiento debido a la activación de rutas alternativas (fenómeno de «escape» de la aldosterona)²⁰. La secreción de aldosterona se mantiene por otros estímulos esteroideogénicos, tales como la hiperpotasemia, la hipermagnesemia y la hormona adrenocorticotropa^{21,22}. Por otra parte, los IECA aumentan la concentración de cininas, prostaciclina y NO, lo que puede explicar, en parte, sus efectos vasodilatadores, anti-trombóticos y antiproliferativos.

Efectos antiproliferativos

Los IECA también tienen efectos antiproliferativos (reducción de la hipertrofia vascular y cardíaca y de la proliferación de la matriz extracelular), y reducen el remodelado ventricular tras un infarto de miocardio^{23,24}. Revierten el remodelado ventricular disminuyendo la precarga/poscarga ventricular, previniendo los efectos proliferativos de la angiotensina II y de la actividad nerviosa simpática e inhibiendo la hipertrofia cardíaca y la fibrosis intersticial y perivascular inducidas por la aldosterona^{11,12}. En el corazón hipertrófico, los IECA reducen la hipertrofia cardíaca y mejoran la función diastólica. También previenen la apoptosis de los cardiomiocitos en corazones con sobrecarga de presión.

Efectos renales

Los IECA reducen la resistencia vascular renal, aumentan el flujo sanguíneo renal y promueven la excreción de Na⁺ y agua. Sin embargo, la tasa de filtración glomerular permanece invariable o cae ligeramente y, de esta forma, la fracción de filtración se reduce. Esto se debe al mayor efecto relativo que tienen en la dilatación de las arteriolas eferentes glomerulares respecto a las arteriolas aferentes, lo que conduce a una reducción de la presión hidrostática capilar glomerular y de la tasa de filtración glomerular²⁵. La natriuresis se

debe a la mejoría de la hemodinámica renal, a la reducción de la liberación de aldosterona y bradicinina que ejercen efectos tubulares directos, y a la inhibición de los efectos renales directos de la angiotensina II. Los IECA previenen la progresión de la microalbuminuria a una proteinuria manifiesta²⁶, atenúan la progresión de insuficiencia renal en pacientes con nefropatías diversas no diabéticas²⁷, y previenen o retrasan la progresión de nefropatía en pacientes con diabetes mellitus dependiente de la insulina²⁸.

Otros efectos

El sistema renina-angiotensina desempeña un papel importante en la patogenia y la progresión de la aterosclerosis⁶. En los modelos animales, los IECA pueden retrasar el desarrollo de aterosclerosis^{29,30}. Estas propiedades antiaterogénicas pueden estar relacionadas con la inhibición de la formación de angiotensina II, la potenciación de bradicinina y el aumento de la liberación de NO, lo que resulta en una menor migración y proliferación de las células musculares lisas vasculares, una reducción de la acumulación y una activación de las células inflamatorias, una disminución del estrés oxidativo y una mejoría de la función endotelial.

Los ensayos clínicos Survival and Ventricular Enlargement (SAVE)³¹ y Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)³², así como un gran metaanálisis clínico³³, han mostrado que los IECA reducen en un 20-25% el riesgo de angina inestable e infarto de miocardio recurrente en pacientes con disfunción ventricular izquierda o con insuficiencia cardíaca congestiva. El estudio Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)³⁴ ha demostrado que el ramipril es capaz de disminuir la morbilidad y la mortalidad en pacientes con riesgo elevado de padecer episodios cardiovasculares aterotrombóticos. Un estudio que ha evaluado con ultrasonidos los cambios de la carótida en pacientes tratados con ramipril y vitamina E (SECURE), que es un subestudio del ensayo HOPE, ha demostrado que el tratamiento a largo plazo con IECA retrasa la progresión de la aterosclerosis carotídea en pacientes con enfermedad vascular o diabetes, pero sin insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular izquierda³⁵.

Efectos en el equilibrio fibrinolítico

Los IECA también modulan el equilibrio fibrinolítico vascular al disminuir, por una parte, la angiotensina II, un estímulo potente para la síntesis del inhibidor del activador de plasminógeno de tipo 1 (PAI-1), y al aumentar, por otra, la concentración de bradicinina, un estímulo potente para el activador tisular del plasminógeno³⁶. De este modo, los IECA disminuyen la concentración de PAI-1 y la relación molar existente entre

PAI-1 y activador tisular del plasminógeno. Los IECA, además, contrarrestan la agregación plaquetaria inducida por la angiotensina II, ya que aumentan la producción de NO y prostaciclina.

Efectos colaterales

Aunque en la mayoría de los pacientes los IECA son bien tolerados, pueden ocurrir algunas reacciones adversas asociadas al tratamiento^{1,2,37}.

Hipotensión. La desaparición del tono vasoconstrictor mediado por la angiotensina II, especialmente después de la primera dosis de un IECA, puede causar una hipotensión sintomática, sobre todo en pacientes con una alta actividad de renina plasmática (p. ej., en pacientes deplecionados de sal por la toma de altas dosis de diuréticos o con insuficiencia cardíaca congestiva).

La *tos seca* aparece en un 5-10% de los pacientes³⁸⁻⁴⁰ y no siempre es fácil distinguirla de la que se asocia a congestión pulmonar o a otras enfermedades concomitantes, como la enfermedad respiratoria⁴¹. Se desconoce la etiología, pero puede estar relacionada con un aumento de la concentración de bradicinina o sustancia P en los pulmones. La tos no es dependiente de la dosis, es más frecuente en las mujeres y en la población asiática, suele desarrollarse entre la primera semana y los primeros meses de tratamiento, y algunas veces requiere la interrupción del tratamiento, incluso cuando algunos pacientes pueden tolerar el restablecimiento del IECA tras un período de descanso. Una vez que se interrumpe la terapia, la tos normalmente desaparece en 3-5 días. No hay diferencias en la propensión a producir tos entre los diferentes IECA.

La *hiperpotasemia* secundaria a la disminución de la secreción de aldosterona se produce raramente en los pacientes que tienen una función renal normal pero es relativamente común en los que padecen insuficiencia cardíaca congestiva y en los ancianos. La hiperpotasemia es más frecuente en pacientes con disfunción renal, diabetes, en los que reciben K⁺ o diuréticos ahorradores de K⁺, heparina o fármacos antiinflamatorios no esteroideos^{42,43}.

Insuficiencia renal aguda. Los IECA pueden aumentar la concentración sanguínea de nitrógeno de la urea o la concentración de creatinina. En la mayoría de los pacientes, la concentración de creatinina permanece estable o disminuye hasta alcanzar los valores previos al tratamiento a medida que se continúa el tratamiento. La insuficiencia renal aguda es más frecuente en pacientes con depleción del volumen debido a altas dosis de diuréticos, hiponatremia, estenosis arterial renal bilateral, estenosis de la arteria renal dominante o con un único riñón, o en los que han recibido un trasplante renal. En estas circunstancias la liberación de renina aumenta, lo que conduce a un aumento de la

concentración de angiotensina II que produce una constricción selectiva de las arteriolas eferentes y ayuda a mantener la tasa de filtración glomerular. Los IECA reducen la concentración de angiotensina II, producen una vasodilatación de las arteriolas eferentes y reducen la filtración glomerular, lo que lleva a un aumento de la concentración de creatinina. Los pacientes de más edad con una insuficiencia cardíaca congestiva son particularmente susceptibles a que se desarrolle una insuficiencia renal aguda inducida por el tratamiento con IECA. Sin embargo, en casi todos los casos se produce una recuperación de la función renal tras la interrupción del tratamiento⁴⁴.

Proteinuria. Los IECA pueden producir proteinuria. A pesar de ello, la proteinuria previa al tratamiento no constituye una contraindicación para el tratamiento con IECA, ya que se ha visto que ejercen efectos nefroprotectores en las enfermedades renales que se asocian a proteinuria (como la nefropatía diabética).

El *angiedema* es un efecto colateral raro, pero puede poner en peligro la vida del paciente. Los síntomas varían desde trastornos gastrointestinales leves (náuseas, vómitos, diarrea, cólico) a una disnea severa por edema de laringe y fallecimiento. Es más frecuente durante el primer mes de tratamiento y en pacientes de raza negra. Desaparece en horas tras la interrupción del tratamiento con IECA^{41,45}. El mecanismo parece estar relacionado con la acumulación de bradicinina y de su metabolito, la desarginina-bradicinina, y con la inhibición del inactivador de la esterasa del complemento I.

Efectos teratogénicos. Los IECA pueden producir anomalías fetales si se administran durante el segundo o tercer trimestre de gestación (oligohidramnios, hipoplasia pulmonar, retraso en el crecimiento fetal, disgenesia renal, anuria neonatal y muerte neonatal)⁴⁶.

Otros efectos colaterales, no relacionados con la inhibición de la ECA, incluyen ageusia y otras anomalías del sentido del gusto (especialmente en los ancianos); neutropenia y erupción maculopapular. La neutropenia es rara y ocurre más frecuentemente en pacientes con enfermedad renal o con enfermedad del colágeno vascular.

Contraindicaciones

Está absolutamente contraindicado iniciar un tratamiento con IECA en los casos en que exista una historia de edema angioneurótico, alergia y estenosis arterial renal bilateral. Aunque los IECA no están contraindicados en mujeres en edad reproductiva, el tratamiento debe ser interrumpido en cuanto se sospeche o diagnostique una gestación^{4,46-48}. La hipotensión arterial (presión arterial sistólica < 90 mmHg) durante el tratamiento con IECA es aceptable siempre que el

paciente esté asintomático. Si el potasio aumenta por encima de 6,0 mmol/l o la creatinina se incrementa más del 50% o por encima de 3 mg/dl (256 μmol/l) se debe interrumpir la administración de IECA. Una insuficiencia renal moderada (creatinina sérica de 3 mg/dl o hasta 265 μmol/l), una hiperpotasemia ligera (menor o igual a 6,0 mmol/l) y una presión sanguínea relativamente baja (presión arterial sistólica de 90 mmHg) no son contraindicaciones para el tratamiento con IECA, pero se debe controlar cuidadosamente la función renal mientras se mantiene el tratamiento. El riesgo de hipotensión y de disfunción renal aumenta con las dosis altas, en pacientes ancianos o en pacientes con una insuficiencia cardíaca grave, en aquellos que reciben dosis altas de diuréticos, que tengan disfunción renal o hiponatremia. Los IECA, al igual que otros vasodilatadores, deben evitarse en pacientes con obstrucción dinámica del tracto de salida ventricular izquierdo⁴⁹.

Interacciones farmacológicas

Los antiácidos pueden disminuir la disponibilidad de los IECA. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos pueden reducir los efectos vasodilatadores de los IECA. Los diuréticos ahorradores de K⁺, los suplementos de K⁺ o los sustitutos de sal con bajo Na⁺ que tienen un alto contenido en K⁺ pueden exacerbar la hiperpotasemia inducida por los IECA y, por lo tanto, estas combinaciones deben ser evitadas. Sin embargo, con un control cuidadoso, la combinación de un IECA y espironolactona puede ser ventajosa. Si la urea o la concentración de creatinina aumentan excesivamente, se debe considerar la interrupción del uso de fármacos nefrotóxicos concomitantes (como los antiinflamatorios no esteroideos, la ciclosporina). Los IECA pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina y litio. Los pacientes que tomen diuréticos pueden ser particularmente sensibles a los efectos vasodilatadores de los IECA. En algunos estudios, la administración concomitante de salicilato reduce la eficacia de los IECA en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. No obstante, en un metaanálisis reciente que ha incluido más de 20.000 pacientes, se ha obtenido poca evidencia que sugiera la reducción del beneficio del tratamiento con IECA en presencia de aspirina⁴⁷.

Dosificación

La dosis de los IECA depende del contexto clínico y de la respuesta clínica individual. En la tabla 2 se indican las dosis medias diarias de los diferentes agentes y en la tabla 4 se resumen las dosis iniciales y las dosis diana en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

EFICACIA CLÍNICA Y USO PRÁCTICO

Los beneficios y las indicaciones clínicas del tratamiento con IECA han sido claramente definidos en muchas condiciones cardiovasculares, y existe acuerdo acerca de su potencial utilidad en la insuficiencia cardíaca crónica, la disfunción ventricular izquierda asintomática, el infarto agudo de miocardio, la hipertensión y en pacientes que se encuentran en una situación de alto riesgo de padecer episodios cardiovasculares. La diabetes en las situaciones clínicas que se acaba de mencionar identifica a un subgrupo de pacientes que puede beneficiarse particularmente de este tratamiento. Las recomendaciones generales para el uso de IECA incluyen el control de la presión arterial, de la función renal y del K⁺ sérico; la dosis inicial debería ser baja para ir subiendo progresivamente, especialmente en pacientes con hipotensión o insuficiencia cardíaca.

Insuficiencia cardíaca

Los IECA están indicados como terapia de primera línea en pacientes con una función sistólica ventricular izquierda reducida (fracción de eyección ventricular izquierda < 40-45%), con o sin síntomas de insuficiencia cardíaca, en ausencia de contraindicaciones (indicación de clase I, grado de evidencia A) (tabla 3)^{50,51}. El beneficio clínico incluye una reducción de la mortalidad, la rehospitalización y la progresión de la insuficiencia cardíaca, y se ha observado tanto en varones como en mujeres, de raza blanca o negra, diabéticos y no diabéticos, aunque el beneficio es menor en las mujeres^{52,53}. La dosis de IECA no debe ser titulada basándose en la mejoría sintomática únicamente, sino incrementada hasta alcanzar las dosis que han demostrado ser efectivas en los grandes estudios clínicos controlados de insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular izquierda (tabla 4) (clase I, grado de evidencia A)^{50,51}. Aunque existe un efecto de clase, no todos los IECA han sido probados para la insuficiencia cardíaca y no siempre se conoce la dosis más apropiada.

Dos estudios clínicos fundamentales, el Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)⁵⁴ y el SOLVD⁵⁵ han demostrado que los IECA aumentan la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica de cualquier grado de se-

veridad (clases I-IV de acuerdo con la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]). Tanto la muerte súbita como la defunción debida a insuficiencia cardíaca progresiva se reducen en los pacientes sintomáticos con insuficiencia cardíaca que reciben tratamiento con un IECA. En el estudio CONSENSUS⁵⁴, los pacientes en clase IV de la NYHA tuvieron un seguimiento medio de 188 días. La mortalidad a los 6 meses se encontraba significativamente reducida en el grupo que recibió un IECA (enalapril) (el 44 frente al 26%). En el estudio SOLVD⁵⁵, los pacientes en clases II y III de la NYHA tuvieron un seguimiento medio de 3,45 años. La mortalidad total fue del 39,7% en el grupo placebo comparado con el 35,2% en el grupo que recibió tratamiento. Esto equivale a 45 defunciones menos por cada 1.000 pacientes tratados, o a un número de pacientes que deben ser tratados de 22, durante 3,5 años, para prevenir o posponer una muerte prematura. En los grandes ensayos clínicos los IECA reducen claramente la tasa de ingreso hospitalario (ingresos de cualquier clase, pero especialmente las relacionadas con un agravamiento de la insuficiencia cardíaca). Por ejemplo, en el estudio SOLVD, el número de pacientes que debe ser tratado fue de 4,5 durante 3,5 años para prevenir una hospitalización por insuficiencia cardíaca y de 3,0 para prevenir una hospitalización de cualquier causa.

En el segundo estudio clínico llamado Vasodilator Heart Failure Trial (VheFT-II)⁵⁶ se comparó el efecto del enalapril con el de una combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida en varones con insuficiencia cardíaca. La mortalidad después de 2 años fue significativamente menor en el grupo que recibió enalapril que en el grupo que recibió hidralazina-dinitrato de isosorbida (el 18 frente al 25%). La menor mortalidad en el grupo de enalapril era atribuible a una reducción en la incidencia de muerte súbita, y este efecto beneficioso era más prominente en pacientes con síntomas menos graves (clases I o II de la NYHA). Por el contrario, el consumo de oxígeno durante el ejercicio máximo aumentó sólo con el tratamiento de hidralazina-dinitrato de isosorbida.

En el estudio clínico Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE)⁵⁷ se investigó el efecto del ramipril en pacientes con insuficiencia cardíaca clínica desarrollada poco después de un infarto agudo de miocardio, y se

TABLA 3. Uso de IECA en la insuficiencia cardíaca: guías de práctica clínica

Contexto clínico/indicación	Clase	Grado	Referencia
Todos los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática y fracción de eyección ventricular izquierda reducida, clase funcional II-IV	I	A	50,51
DSVI con/sin síntomas tras IAM	I	A	50,51
DSVI (fracción de eyección ventricular izquierda reducida, < 40-45%), sin síntomas, sin IAM previo	I	A	50,51
Insuficiencia cardíaca diastólica	IIa	C	50,51

IAM: infarto agudo de miocardio; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; DSVI: disfunción sistólica ventricular izquierda.

TABLA 4. Guía práctica acerca del uso de IECA en la insuficiencia cardíaca⁶⁴**Quién tiene que recibir un IECA**

- Todos los pacientes con insuficiencia cardíaca o con disfunción ventricular izquierda asintomática
- Sin contraindicaciones (historia de edema angioneurótico, gestación, estenosis arterial renal bilateral)
- Con precaución en:
 - Disfunción renal significativa (creatinina > 2,5 mg/dl o > 221 mmol/l)
 - Hiperpotasemia (K > 5,0 mmol/l)
 - Hipotensión sintomática (presión arterial sistólica < 90 mmHg)
- Interacciones medicamentosas que hay que vigilar: suplementos de K, diuréticos ahorradores de K (incluida la espironolactona), sustitutos de la sal con bajo Na y alto contenido en K, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores del receptor de la angiotensina

Qué se puede prometer a los pacientes

- La principal razón para iniciar la terapia farmacológica debería ser una indicación profiláctica (evitar la muerte y las hospitalizaciones). El paciente puede experimentar o no una mejoría de la clase funcional y de la tolerancia al ejercicio

Cuándo debe comenzarse

- Lo antes posible después del diagnóstico y la exclusión de las contraindicaciones

IECA y dosificación

	Dosis de inicio (mg)	Dosis diana (mg)	Referencia
Captopril	6,25/8 h	50-100/8 h	31
Enalapril	2,5/12 h	10-20/día	54-56
Lisinopril	2,5-5/día	30-35/día	62
Ramipril	2,5/día	5/12 h o 10/día	57
Trandolapril	1,0/día	4/día	73

- Empezar con una dosis baja
- Doblar la dosis a intervalos de 2 semanas (se puede hacer más rápidamente en la disfunción ventricular izquierda asintomática, la insuficiencia cardíaca moderada, la hipertensión y en pacientes hospitalizados)
- El objetivo es alcanzar la dosis diana o la dosis máxima tolerada

Monitorización

- Estado clínico, presión arterial a intervalos frecuentes durante la fase de titulación
- Función renal: creatinina y K sérico
- Infomar al paciente de los beneficios
- Aconsejar al paciente que informe de los episodios adversos: mareo, hipotensión sintomática, tos

Cómo solucionar los problemas*Hipotensión sintomática*

- Reconsiderar la posibilidad de utilizar otros fármacos para reducir la presión arterial: nitratos, inhibidores de los canales del calcio, otros vasodilatadores
- Si no hay retención de fluidos, considerar la posibilidad de reducir o interrumpir los diuréticos
- Reducir la dosis

Tos

- Excluir otras causas de tos (enfermedad pulmonar/bronquial, edema pulmonar)
- Si es muy molesta y recurrente después de interrumpir el tratamiento con IECA y volver a probar, considerar los inhibidores del receptor de la angiotensina

Empeoramiento de la función renal

- Un cierto aumento de la creatinina < 3 mg/dl (266 mmol/l) y del K (< 6 mmol/l) es esperable al iniciarse el tratamiento. No hay que hacer nada si es leve y asintomático. Continuar con la monitorización
- Reconsiderar la interrupción de fármacos nefrotóxicos concomitantes (antiinflamatorios no esteroideos), suplementos de K, diuréticos ahorradores de K. Si no hay signos de congestión, reducir los diuréticos
- Si persisten las concentraciones elevadas de creatinina/K, reducir a la mitad la dosis del IECA. Revalorar. Buscar consejo de un especialista

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

La dosificación de los IECA está indicada sólo para los fármacos que se han usado en los grandes estudios clínicos de insuficiencia cardíaca controlados por placebo. Otros IECA también se han aprobado para la insuficiencia cardíaca en algunos países europeos.

demonstró una reducción significativa de la mortalidad observada de manera muy temprana tras el inicio del estudio.

En resumen, hay una evidencia clara de que los IECA prolongan la supervivencia, reducen la progre-

sión de la insuficiencia cardíaca y mejoran la calidad de vida, aunque no se ha podido demostrar de manera consistente una mejoría de la clase funcional. En la mayoría de los estudios controlados por placebo, la terapia con IECA se ha asociado a un aumento en la ca-

pacidad de ejercicio y a una mejoría de los síntomas^{58,59}; sin embargo, este beneficio no se ha podido constatar en todos los estudios^{60,61}, lo que indica que el efecto a largo plazo de los IECA en la insuficiencia cardíaca se explica probablemente por mecanismos diferentes que no desempeñan necesariamente un papel importante en el control de los síntomas y en la mejoría de la capacidad funcional.

Dosis diana

Los estudios clínicos previamente mencionados han utilizado altas dosis diana de los IECA (tabla 4) y la dosificación empleada ha variado considerablemente de un paciente a otro. Es importante insistir en que los regímenes de dosificación utilizados en los grandes estudios clínicos deben ser empleados también en la práctica clínica diaria. Otro gran estudio clínico, el Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival (ATLAS)⁶², ha explorado el asunto de la dosificación comparando dosis bajas con altas del IECA en pacientes con clase II-IV de la NYHA. La mortalidad de cualquier causa no fue diferente en los 2 grupos de tratamiento, pero la variable de estudio combinada de mortalidad de cualquier causa y hospitalización de cualquier causa fue significativamente menos frecuente en los pacientes que recibieron la dosis alta del tratamiento, como también lo fue el número total de hospitalizaciones (el 24% de reducción). Por esta razón, las dosis diana más elevadas de IECA que se han seleccionado en los estudios clínicos más relevantes son las que se recomiendan en la práctica clínica, aunque probablemente sólo exista un beneficio pequeño si se comparan las dosis intermedias con las dosis altas de los IECA.

En el estudio NETWORK⁶³ se aleatorizó a los pacientes en clase II-IV de la NYHA con insuficiencia cardíaca a recibir 2,5 mg de enalapril 2 veces al día, 5 mg 2 veces al día, o 10 mg 2 veces al día. Sin embargo, no se encontró ninguna relación entre la dosis de enalapril y el resultado clínico durante un seguimiento de 24 semanas. Las defunciones en cada grupo fueron del 4,2, el 3,3 y el 2,9%, respectivamente ($p = \text{NS}$). La variable combinada compuesta por defunción, hospitalización relacionada con la insuficiencia cardíaca o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca fue también similar en todos los grupos (el 12,3, el 12,9 y el 14,7%, respectivamente; $p = \text{NS}$).

Es notable que ni en el ensayo ATLAS ni en el NETWORK se encontraron diferencias en las variables de estudio entre las dosis intermedia y alta. En conclusión, los cardiólogos clínicos deben intentar alcanzar las dosis diana definidas en los estudios clínicos más relevantes, siempre que la dosis sea bien tolerada.

En la tabla 4 se proporciona una guía práctica del uso de los IECA en la insuficiencia cardíaca⁶⁴.

Los IECA comparados con los inhibidores del receptor de la angiotensina

La eficacia clínica de los IECA ha sido comparada con los antagonistas directos del receptor de la angiotensina II en varios ensayos clínicos. En la mayoría de los estudios, los inhibidores de la angiotensina II no fueron superiores al IECA con el que se comparaban. En el segundo estudio clínico de supervivencia del losartán en la insuficiencia cardíaca (ELITE-2)⁶⁵ la mortalidad, en 3.152 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, fue similar en los grupos aleatorizados a recibir losartán o captopril después de un seguimiento de 555 días (el 11,7 frente al 10,4%, respectivamente). En el estudio Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAL)⁶⁶, 5.447 pacientes con insuficiencia cardíaca tras un infarto fueron aleatorizados a recibir losartán o captopril. La mortalidad después de 2,7 años de seguimiento fue similar en los 2 grupos de tratamiento (el 18 y el 16%, respectivamente). En el estudio Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT)⁶⁷, 15.703 pacientes con un infarto de miocardio complicado con disfunción sistólica ventricular izquierda, con insuficiencia cardíaca o con ambas fueron aleatorizados a recibir captopril, valsartán o una combinación de los 2 fármacos. Durante los 24,7 meses de seguimiento no se encontraron diferencias entre los 3 grupos en cuanto a la mortalidad u otros resultados clínicos. Por el contrario, en el estudio Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-added trial⁶⁸, la adición de candesartán a un IECA condujo a una importante reducción clínica en algunos episodios cardiovasculares relevantes, aunque la mortalidad no se redujo.

Puesto que no se han demostrado hasta la fecha diferencias significativas entre los IECA y los inhibidores de los receptores de la angiotensina II, los IECA deben mantenerse como tratamiento de primera elección en pacientes con insuficiencia cardíaca. La investigación clínica que está en marcha en nuevos subgrupos de pacientes, así como en pacientes con insuficiencia cardíaca que tienen una función sistólica preservada, permitirá definir el papel relativo de los 2 grupos de fármacos en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca.

De igual manera, los IECA han sido comparados con el omapatrilato en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. En el gran estudio clínico Omapatrilat Versus Enalapril Randomised Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE)⁶⁹, se compararon los resultados clínicos de 5.570 pacientes tratados con enalapril o omapatrilato (un fármaco con un efecto combinado de inhibidor de la ECA y de endopeptidasa neutra). Después de un seguimiento de 14,5 meses no se pudo demostrar diferencias significativas entre el omapatrilato y el enalapril en cuanto a su capacidad

para reducir la variable principal combinada de muerte u hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática

Los pacientes con una disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática (fracción de eyección ventricular izquierda < 40-45%) deben recibir tratamiento con un IECA cuando no existan contraindicaciones (clase I, grado de evidencia A) (tabla 3)^{50,51}.

Un gran estudio clínico, la rama sobre prevención del estudio SOLVD (SOLVD-P)⁷⁰, aleatorizó a pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda baja (menor o igual a 0,35), pero sin signos de insuficiencia cardíaca, a recibir placebo o enalapril. La mayoría de los pacientes tenía cardiopatía isquémica y un infarto de miocardio previo. Después de un seguimiento medio de 3,12 años, la terapia activa redujo el riesgo de muerte u hospitalización por aparición de insuficiencia cardíaca o por empeoramiento de la existente del 24,5 al 20,6%. Hubo aproximadamente 70 hospitalizaciones menos por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca por cada 1.000 pacientes tratados (número que es necesario tratar [NNT] para 3 años = 14). El riesgo de desarrollar una insuficiencia cardíaca se redujo desde el 38,6 al 29,8%, y el tiempo medio para el desarrollo de una insuficiencia cardíaca aumentó de 8,3 meses en el grupo placebo a 22,3 meses en el grupo que recibió el IECA. Ni la muerte por cualquier causa ni las hospitalizaciones por cualquier causa se redujeron significativamente por el tratamiento con el IECA en el estudio SOLVD-P durante el seguimiento original de 3,2 años. Sin embargo, Jong et al⁷¹ han descrito recientemente una reducción significativa en la mortalidad (el 50,9 frente al 56,4%) durante una prolongación del seguimiento de 11,3 años en el estudio SOLVD-P. Es interesante señalar que el enalapril redujo significativamente la incidencia de diabetes en pacientes con disfunción ventricular izquierda, especialmente en aquellos con alteración de las concentraciones de glucosa plasmática durante el ayuno⁷².

Los efectos de los IECA en los pacientes con disfunción ventricular izquierda desarrollada poco des-

pués de un infarto de miocardio se han estudiado en dos grandes estudios clínicos, el Survival And Ventricular Enlargement (SAVE)³¹ y el Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE)^{73,74}, y han demostrado una reducción en la mortalidad y la rehospitalización en los pacientes que recibieron captopril y trandolapril, respectivamente.

Insuficiencia diastólica

Existe controversia en cuanto a la terapia farmacológica para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca diastólica, principalmente debido a la ausencia de estudios en esta forma de insuficiencia cardíaca^{75,76}. Los IECA pueden mejorar la relajación y la distensibilidad cardíacas, y se puede obtener un beneficio adicional por la reducción de la activación neuroendocrina y por la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda durante la terapia a largo plazo⁷⁷⁻⁷⁹. De acuerdo con esto, los IECA están recomendados para el tratamiento de los pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca y con función ventricular sistólica preservada (clase IIa, grado de evidencia C) (tabla 3)^{50,51}. Los inhibidores del receptor de la angiotensina II parecen ser una opción alternativa, respaldada por los beneficios descritos recientemente del candesartán en esta población (estudio CHARM-preservada)⁸⁰. En cualquier caso, se necesita más información de los estudios que están en marcha para definir el papel de las diferentes opciones terapéuticas en pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica.

Infarto agudo de miocardio

Los IECA por vía oral son beneficiosos en pacientes con infarto agudo de miocardio cuando se administran dentro de las primeras 36 h (clase IIa, grado de evidencia A), especialmente en presencia de infartos anteriores, fracción de eyección reducida o insuficiencia cardíaca ligera-moderada (clase I, grado de evidencia A) (tabla 5)^{81,82}. Después de un infarto agudo de miocardio, los pacientes con insuficiencia cardíaca clínica o con disfunción ventricular izquierda asintomática deben ser tratados a largo plazo con un IECA (clase I,

TABLA 5. Uso de IECA en el infarto de miocardio: guías de práctica clínica

Contexto clínico/ indicación	Clase	Grado	Referencia
IAM, primeras 24 h			
Riesgo elevado (insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda, infartos extensos)	I	A	81, 82
Todos los pacientes	IIa	A	81, 82
IAM en evolución (> 24 h), post-IAM			
Insuficiencia cardíaca clínica, disfunción ventricular izquierda asintomática (fracción de eyección ventricular izquierda < 45%)	I	A	81, 82
Diabetes o pacientes con otros factores de riesgo	I	A	81

IAM: infarto agudo de miocardio; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

grado de evidencia A), así como los pacientes de alto riesgo o con diabetes (clase I, grado de evidencia A)^{50,51,81,82} (tabla 5). El tratamiento con IECA tras un infarto agudo de miocardio parece ser particularmente beneficioso en pacientes diabéticos⁸³.

Se han llevado a cabo 2 tipos de grandes estudios clínicos para valorar los resultados de los IECA en pacientes con infarto agudo de miocardio: estudios de intervención temprana y estudios de intervención tardía. Un importante número de estudios de tratamiento a corto plazo con intervención temprana ha incluido a pacientes relativamente poco seleccionados. Entre ellos se encuentra el segundo estudio del Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS-2)⁸⁴, el cuarto estudio del International Study of Infarct Survival (ISIS 4)⁸⁵, el tercer estudio del Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI-3)⁸⁶ y el primer estudio del Chinese Cardiac Study (CCS-1)⁸⁷. Por el contrario, otros estudios aleatorizados han seleccionado a pacientes de alto riesgo con un tratamiento iniciado más tardíamente y administrado a largo plazo: el estudio SAVE³¹, el estudio AIRE⁵⁷ y el estudio TRACE⁷³. En estos últimos estudios clínicos, se considerará a los pacientes de alto riesgo de acuerdo con la presencia de signos clínicos de insuficiencia cardíaca (AIRE) o con evidencia de disfunción sistólica ventricular izquierda (SAVE, TRACE). Ambos tipos de estudios clínicos han demostrado que los IECA pueden reducir la mortalidad después de un infarto de miocardio.

Los estudios clínicos de intervención temprana (< 24-36 h) han descrito un pequeño beneficio respecto a la mortalidad, lo que probablemente refleja un menor riesgo de los pacientes incluidos y un tiempo de tratamiento corto. Es discutible si este beneficio es lo suficientemente significativo desde el punto de vista clínico como para recomendar el uso de IECA en el tratamiento de grupos grandes de pacientes poco seleccionados y de bajo riesgo.

En el estudio ISIS-4 se trató a 58.050 pacientes con captopril o placebo dentro de las primeras 8 h como media desde el comienzo del infarto agudo de miocardio⁸⁵. Durante las primeras 5 semanas la mortalidad fue ligera pero significativamente menor en el grupo que recibió captopril (el 7,2 frente al 7,7%), lo que corresponde a una diferencia absoluta de 4,9 muertes menos por 1.000 pacientes tratados con captopril durante 1 mes. Los beneficios del tratamiento persistieron por lo menos 1 año (5,4 muertes menos por 1.000), con un beneficio pequeño, no significativo, después del primer mes. Los beneficios absolutos parecen ser mayores en grupos de más alto riesgo, como los que tienen una historia de infarto de miocardio previo (18 muertes menos por 1.000) o de insuficiencia cardíaca clínica (14 muertes menos por 1.000), y en pacientes con infarto de miocardio anterior. Por el

contrario, no se observó ningún beneficio cuando la localización del infarto no era anterior. Las tasas de reinfarto, angina postinfarto, shock cardiogénico y accidente cerebrovascular fueron similares en ambos grupos. El captopril se asoció a un aumento en los episodios de hipotensión lo suficientemente graves como para requerir una interrupción del tratamiento (el 10,3 frente al 4,8%).

El estudio GISSI-3⁸⁶ incluyó a 19.394 pacientes aleatorizados a recibir lisinopril o placebo. La mortalidad a las 6 semanas fue menor en el grupo de lisinopril (el 6,3 frente al 7,1%), y esta diferencia se mantuvo a los 6 meses. Las tasas de reinfarto, angina postinfarto, shock cardiogénico y accidente cerebrovascular no fueron diferentes entre los pacientes que recibieron lisinopril y los pacientes del grupo control.

En el estudio CCS-1⁸⁷ se aleatorizó a 13.634 pacientes con infarto agudo de miocardio a recibir captopril o placebo. Se observó una tendencia hacia una disminución de la mortalidad a los 35 días (el 9,1 frente al 9,6%, p = NS).

En el estudio CONSENSUS-2⁸⁴, se aleatorizó a 6.090 pacientes a recibir enalapril o placebo dentro de las primeras 24 h desde el comienzo del infarto agudo de miocardio. La terapia se inició con una infusión intravenosa de enalapril seguida por enalapril por vía oral. Las tasas de mortalidad de los 2 grupos al primer mes y a los 6 meses no fueron significativamente diferentes (el 6,3 y el 10,2% en el grupo placebo frente al 7,2 y el 11,0% en el grupo de enalapril). La hipotensión temprana tuvo lugar en el 12% de los casos del grupo de enalapril y en el 3% del grupo placebo. Por lo tanto, se concluyó que la terapia con enalapril iniciada dentro de las primeras 24 h desde el inicio del infarto agudo de miocardio no mejora la supervivencia a los 180 días.

Por último, en el estudio Survival of Myocardial Infarction Long term Evaluation (SMILE)⁸⁸, se incluyó a 1.556 pacientes que se encontraban dentro de las primeras 24 h desde el inicio de los síntomas de un infarto agudo de miocardio y no habían recibido trombólisis, y se los aleatorizó a recibir zofenopril o placebo. La incidencia de muerte o insuficiencia cardíaca congestiva grave a las 6 semanas fue significativamente menor en el grupo de zofenopril (el 7,1 frente al 10,6%), con una reducción no significativa en la mortalidad. Sin embargo, después de 1 año la mortalidad fue significativamente menor en el grupo de zofenopril (el 10,0 frente al 14,1%).

En el metaanálisis del uso de los IECA realizado por el Grupo de Colaboración para el Infarto de Miocardio (Myocardial Infarction Collaborative Group), y que incluyó a más de 100.000 pacientes⁸⁹, la mortalidad a los 30 días se redujo del 7,6% en el grupo placebo al 7,1% en el grupo que recibió un IECA. Esto equivale a alrededor de 5 muertes menos por 1.000 pacientes tratados durante 4-6 semanas (NNT para pre-

venir 1 muerte = 200). El beneficio fue mayor (hasta 10 vidas salvadas por 1.000 casos) en ciertos grupos de más alto riesgo, como los que tienen insuficiencia cardíaca o infarto anterior. Por el contrario, no se observó beneficio en grupos de riesgo bajo, que incluían a pacientes con infarto de miocardio inferior sin insuficiencia cardíaca, y se observó sólo una tendencia hacia el beneficio en pacientes diabéticos. Los IECA también redujeron la incidencia de insuficiencia cardíaca no fatal (el 14,6 frente al 15,2%), pero no el reinfarto o los accidentes cerebrovasculares. Además el tratamiento con IECA se asoció a una mayor incidencia de hipotensión persistente (el 17,6 frente al 9,3%) o disfunción renal (el 1,3 frente al 0,6%). Este análisis también confirmó que la mayor parte del beneficio se observaba durante la primera semana; de un total de 239 vidas salvadas por el tratamiento temprano, 200 fueron salvadas en la primera semana después del infarto agudo de miocardio.

Estos datos sugieren que los IECA pueden tener un papel en el manejo temprano así como en la fase de convalecencia del infarto agudo de miocardio, pero sólo en grupos de alto riesgo. Si el tratamiento se inicia precozmente, se debe evitar la administración de enalapril intravenoso; la dosis inicial debe ser baja e ir aumentándose progresivamente durante 48 h con una monitorización de la presión sanguínea y de la función renal.

Estudios clínicos con intervención tardía. Los estudios que han incluido a pacientes de alto riesgo en los que el tratamiento se ha iniciado más tarde (> 48 h) después del inicio del infarto agudo de miocardio, y que se ha continuado durante un período largo, han demostrado que el tratamiento con IECA se asocia a un mayor beneficio.

En el estudio SAVE³¹ se aleatorizó a 2.230 pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda < 40% a recibir captopril o placebo 3-16 días tras el infarto. Después de un seguimiento medio de 42 meses, la mortalidad fue menor en el grupo que recibió captopril (el 20 frente al 25%). Además, la incidencia de episodios cardiovasculares mayores fatales o no fatales también se redujo en el grupo de captopril, incluido el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, hospitalización y reinfarto. Estos beneficios se observaron tanto en pacientes que recibieron tratamiento trombolítico, aspirina o bloqueadores beta como en los que no lo recibieron.

El estudio TRACE⁷³ incluyó a 1.749 pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección ventricular izquierda < 35%), con o sin insuficiencia cardíaca, que recibieron trandolapril por vía oral o placebo a los 3-7 días del infarto agudo de miocardio. Durante el seguimiento de 24-50 meses, la mortalidad fue menor en el grupo de trandolapril (el 34,7 frente al 42,3%; $p < 0,001$). El trandolapril también se asoció a una reducción en el riesgo de muerte sú-

bita y en la progresión a insuficiencia cardíaca grave, pero no en el riesgo de reinfarto. La mortalidad a largo plazo también se investigó después de un mínimo de 6 años tras la inclusión⁷⁴. La esperanza de vida de los pacientes fue de 4,6 años para los que recibieron placebo frente a 6,2 años para los que recibieron trandolapril. Por lo tanto, la mediana de la esperanza de vida se incrementó en 15,3 meses o el 27% en los pacientes aleatorizados a trandolapril durante el período de estudio, lo que indica que el tratamiento durante un período crítico se asocia a un beneficio a largo plazo.

En el estudio AIRE⁵⁷ se seleccionó a 1.986 pacientes con evidencia clínica de insuficiencia cardíaca, desarrollada en cualquier momento después de un infarto de miocardio, y se los aleatorizó a recibir ramipril o placebo desde el tercer día hasta el décimo día después del infarto. El seguimiento se continuó durante un mínimo de 6 meses y una media de 15 meses. La mortalidad fue significativamente más baja en los pacientes que recibieron ramipril (el 17 frente al 23%). También se observó una reducción de la variable combinada de muerte, insuficiencia cardíaca grave/resistente, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Este beneficio fue aparente desde los 30 días y consistente en un amplio rango de subgrupos.

En un metaanálisis de estos estudios de intervención tardía⁵³, la mortalidad se redujo del 29,1 al 23,4% con tratamiento con un IECA después de un seguimiento medio de 2,6 años. Esto equivale a 57 muertes menos por 1.000 pacientes tratados (o un NNT de 18, para 2,5 años aproximadamente, para prevenir o posponer una muerte prematura). Estos estudios también han demostrado que los IECA reducen el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca y la necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca. El tratamiento con IECA también reduce el riesgo de reinfarto del 13,2 al 10,8% y el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca del 15,5 al 11,9%.

Como resultado de estos estudios se ha establecido un debate acerca de cómo deben usarse los IECA en el infarto de miocardio. Una aproximación ha abogado por el tratamiento de todos los pacientes desde el principio, con tratamiento continuado sólo en los casos en los que haya evidencia clínica de insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica ventricular izquierda. Otros han sostenido que el pequeño beneficio de la terapia aguda en pacientes no seleccionados estaba, de hecho, concentrado en pacientes de alto riesgo, y que sólo éstos deben ser tratados, aunque el tratamiento debería administrarse de forma indefinida. Este debate ha sido superado después de la finalización de los estudios HOPE³⁴ y EUROPA⁹⁰, ya que ambos han demostrado un beneficio de los IECA en pacientes con enfermedad arterial aterosclerótica establecida (o que tienen un riesgo alto de padecerla) (véase la sección de prevención secundaria).

Hipertensión

Los IECA están indicados en el tratamiento de la hipertensión (clase I, grado de evidencia A) (tabla 6)⁹¹. Las guías de actuación clínica actuales recomiendan enérgicamente la reducción de la presión arterial a valores diferentes de acuerdo con el perfil de riesgo (a mayor riesgo, menor debe ser la presión arterial ideal)^{91,92}. El objetivo principal en los pacientes hipertensos es el control de los valores de presión arterial, que puede alcanzarse con otros fármacos que también reducen la morbilidad cardiovascular durante el tratamiento a largo plazo: diuréticos, bloqueadores beta, IECA, inhibidores de los canales de calcio y antagonistas de la angiotensina II. El control de la presión arterial sólo puede alcanzarse con una combinación de fármacos. Numerosos estudios clínicos amplios y con seguimiento a largo plazo han comparado las diferentes estrategias terapéuticas sin que se haya podido demostrar una diferencia inequívoca a favor de un tratamiento particular. Estos estudios tienen que ser interpretados con precaución; algunos no tienen la suficiente potencia para el objetivo del estudio, y las pequeñas diferencias en la presión arterial durante la aleatorización pueden tener un impacto significativo en el resultado y el tratamiento de la hipertensión durante el seguimiento a largo plazo. La elección de un fármaco específico puede hacerse de acuerdo con el perfil del paciente⁹² y no sólo basándose en los resultados de los estudios acerca de la hipertensión, sino considerando también la información disponible procedente de otras fuentes (p. ej., estudios sobre insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, etc.). En este sentido, los IECA pueden considerarse como una terapia de primera elección en pacientes con insuficiencia cardíaca, fracción de eyección sistólica ventricular izquierda reducida o diabetes, infarto de miocardio previo o accidente cerebrovascular, y en pacientes que tienen un riesgo elevado de tener cardiopatía isquémica, teniendo en cuenta la eficacia de estos fármacos en estas poblaciones de pacientes^{91,93} (tabla 6).

En el segundo estudio clínico sueco llamado Swedish Trial in Old Patients with hypertension (STOP-2)⁹⁴ se aleatorizó a 6.614 pacientes hipertensos con edades comprendidas entre los 70 y los 84 años a recibir un fármaco antihipertensivo convencional (atenolol, metoprolol, pindolol o hidroclorotiazida más amilorida) o fármacos más recientes (enalapril o lisinopril,

o felodipina o isradipina). La presión arterial disminuyó de manera similar en todos los grupos de tratamiento. La variable principal combinada de accidente cerebrovascular fatal, infarto de miocardio fatal y otra enfermedad cardiovascular fatal fue similar en los diferentes grupos de tratamiento. La variable combinada de accidente cerebrovascular fatal y no fatal, infarto de miocardio fatal y no fatal, y otra causa de mortalidad cardiovascular también fue similar.

Uno de los objetivos secundarios del estudio Appropriate Blood pressure Control Diabetes (ABCD)⁹⁵ fue comparar la nisoldipina con el enalapril como agente antihipertensivo de primera línea en cuanto a la prevención y progresión de las complicaciones de la diabetes a lo largo de 5 años de seguimiento en 470 pacientes. Mediante un modelo de regresión logística múltiple con ajuste para factores de riesgo cardíaco, la nisoldipina se asoció a una incidencia mayor de infarto de miocardio fatal y no fatal que el enalapril, pero el número de episodios de infarto fue sencillamente demasiado bajo para alcanzar ninguna conclusión. La mortalidad fue similar en ambos grupos.

El estudio Captopril Prevention Project (CAPP)⁹⁶ comparó los efectos de la inhibición de la ECA con la terapia convencional (diuréticos, bloqueadores beta) en la morbilidad y mortalidad cardiovasculares en 10.985 pacientes con hipertensión. El captopril y el tratamiento convencional no fueron diferentes en su eficacia para prevenir la morbilidad cardiovascular (una combinación de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y mortalidad cardiovascular), pero la incidencia de accidentes cerebrovasculares fue mayor en el grupo de captopril. Por el contrario, la incidencia de diabetes durante el seguimiento fue menor en el grupo de captopril. En el subgrupo de pacientes diabéticos la variable cardiovascular combinada también fue favorable para el uso del IECA.

El UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)^{97,98} es un estudio controlado, aleatorizado, que ha comparado un IECA (captopril) con un bloqueador beta (atenolol) en pacientes con diabetes tipo 2. Según los resultados de este estudio, el captopril y el atenolol fueron igualmente efectivos para reducir la presión arterial y el riesgo de acontecimientos macrovasculares, incluida la mortalidad, pero es probable que el estudio no tuviera la suficiente potencia estadística. Una proporción similar de pacientes en los 2 grupos mostró un deterioro de la retinopatía después de 9 años, y desarrolló albumi-

TABLA 6. Uso de IECA en la hipertensión: guías de práctica clínica

Contexto clínico/ indicación	Clase	Grado	Referencia
Para controlar la presión arterial	I	A	91, 92
Pacientes con insuficiencia cardíaca, disfunción sistólica ventricular izquierda, diabetes, infarto de miocardio previo o accidente cerebrovascular, riesgo elevado de cardiopatía isquémica	I	A	91, 92

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

nuria. La proporción de pacientes con ataques hipoglucémicos no fue diferente entre los grupos. La conclusión del estudio fue que la reducción de la presión arterial con captopril o atenolol tiene una eficacia similar para reducir la incidencia de complicaciones diabéticas. Este estudio proporcionó evidencia de que ninguno de los 2 fármacos presentó un efecto beneficioso o deletéreo específico, lo que sugiere que la reducción de la presión arterial por sí misma puede ser más importante que el tratamiento utilizado.

En el estudio Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study (PROGRESS)⁹⁹ se aleatorizó a 6.105 pacientes hipertensos y normotensos, con una historia clínica de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, a recibir un tratamiento activo (perindopril, con adición de indapamida a discreción del facultativo) o placebo. La variable principal estudiada fue la incidencia de accidentes cerebrovasculares totales. Después de un seguimiento de 4 años, el tratamiento activo redujo la incidencia de accidentes cerebrovasculares (el 10 frente al 14%) y también el riesgo total de episodios vasculares mayores. La reducción de la incidencia de accidentes cerebrovasculares fue similar en los hipertensos y en los normotensos. La terapia combinada de perindopril e indapamida se acompañó de una reducción mayor de la presión arterial y de una reducción mayor del riesgo (el 43%) comparada con la terapia con perindopril solo. La terapia de un único fármaco produjo una reducción clínicamente relevante del riesgo de accidentes cerebrovasculares.

En un metaanálisis realizado por el grupo de investigadores para el tratamiento hipotensor (The blood pressure lowering treatment trialists' collaboration)¹⁰⁰, una perspectiva general de los estudios clínicos controlados con placebo sobre el uso de IECA (4 estudios, 12.124 pacientes, la mayoría con cardiopatía isquémica) ha revelado una reducción de los accidentes cerebrovasculares en un 30%; de la cardiopatía isquémica, en un 20%, y de los episodios cardiovasculares mayores, en un 21%. Existe una evidencia más débil respecto a las diferencias que pueda haber entre los distintos regímenes de tratamiento con intensidades variables, o con diferentes clases de fármacos. Entre los estudios que han comparado los regímenes basados en IECA con los regímenes basados en diuréticos o bloqueadores beta, no hubo diferencias detectables entre los grupos aleatorizados en cuanto a los riesgos de cualquiera de las variables estudiadas. Solamente 2 estudios han comparado directamente los regímenes basados en IECA con los basados en antagonistas del calcio, los estudios STOP-2 y el subgrupo hipertenso del ABCD. El análisis combinado indicó una reducción en el riesgo de cardiopatía isquémica en los pacientes asignados a recibir tratamiento con el IECA, pero no hubo ninguna evidencia clara de que hubiera diferencias entre los grupos aleatorizados en cuanto al riesgo de accidente cerebrovascular, defunción por causa cardiovascular o

mortalidad total. Respecto a la insuficiencia cardíaca, hubo una tendencia próxima al límite de la significación estadística hacia una reducción del riesgo asociada a la terapia con IECA.

En otro metaanálisis¹⁰¹ que ha incluido 9 estudios aleatorizados que comparaban fármacos convencionales (diuréticos y bloqueadores beta), inhibidores de los canales de calcio e IECA en 62.605 pacientes hipertensos, no se encontraron diferencias en los resultados entre los distintos tratamientos.

El segundo estudio clínico australiano, llamado Australian National Blood Pressure (ANBP-2)¹⁰², se diseñó para conocer los resultados clínicos en 6.083 pacientes hipertensos aleatorizados a recibir un IECA (enalapril) o un diurético (hidroclorotiazida). Se recomendó la adición de bloqueadores beta, inhibidores de los canales de calcio y bloqueadores alfa en ambos grupos para un correcto control de la presión arterial a lo largo del estudio. La reducción de la presión arterial fue idéntica en ambos grupos pero, tras un período de seguimiento de 4,1 años, el riesgo acumulado de defunción y episodios cardiovasculares fue menor en el grupo que recibió el IECA (el 56,1 frente al 59,8 por 1.000 pacientes-año), principalmente como consecuencia de la disminución en la incidencia de infarto de miocardio, mientras que la incidencia de accidentes cerebrovasculares fue similar.

Unos resultados diferentes se obtuvieron en el Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)¹⁰³, un estudio clínico aleatorizado que incluyó a 33.357 pacientes hipertensos con al menos algún otro factor de riesgo cardiovascular. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos que recibieron clortalidona, amlodipino o lisinopril. La variable principal del estudio fue la aparición de defunción de causa cardiovascular o el infarto de miocardio no fatal. Las variables secundarias incluyeron la mortalidad de cualquier causa, los accidentes cerebrovasculares y otros episodios cardiovasculares combinados como la revascularización coronaria, angina con hospitalización, insuficiencia cardíaca y enfermedad vascular periférica. El período de seguimiento fue de 4,9 años. Aunque la variable principal no fue capaz de demostrar una diferencia significativa entre los tratamientos respecto a la mortalidad de cualquier causa, que fue similar para el lisinopril y la clortalidona, el lisinopril se asoció a una tasa mayor de enfermedad cardiovascular combinada (el 33,3 frente al 30,9%), accidentes cerebrovasculares (el 6,3 frente al 5,6%) e insuficiencia cardíaca (el 8,7 frente al 7,7%) a los 6 años. Esto cuestiona el uso de los IECA como terapia de primera línea en pacientes hipertensos que no tengan un perfil de riesgo alto o insuficiencia cardíaca.

En resumen, parece ser que el grado de reducción de la presión arterial es más importante que el tratamiento específico que se utilice, aunque la evidencia obtenida a partir de los estudios clínicos en otras condiciones

cardiovasculares indica una superioridad de los IECA en pacientes con insuficiencia cardíaca, diabetes o con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

Prevención secundaria y riesgo elevado de enfermedad cardiovascular

El tratamiento a largo plazo con IECA en pacientes sin insuficiencia cardíaca es beneficioso en los casos en los que se sabe que existe enfermedad cardiovascular o diabetes y algunos otros factores de riesgo (clase I, grado de evidencia A) (tabla 7).

Varios estudios han investigado si los IECA también son beneficiosos en pacientes con cardiopatía isquémica en ausencia de insuficiencia cardíaca congestiva a través de un mecanismo antiaterosclerótico. En el estudio PART-2¹⁰⁴, que incluyó a 600 pacientes con enfermedad coronaria, cerebrovascular o enfermedad arterial periférica, el ramipril comparado con el placebo redujo ligeramente la presión arterial (6 mmHg) y la masa ventricular izquierda, pero no el grosor de la pared de la carótida o los episodios cardiovasculares mayores durante un seguimiento de 2 años. Estos resultados sugieren que la reducción de la presión arterial puede ser más importante que otras acciones de los IECA para explicar su posible beneficio clínico. En el estudio Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET)¹⁰⁵ los pacientes con una función ventricular izquierda normal que iban a someterse a una angiografía coronaria fueron aleatorizados a recibir quinapril o placebo, y se les hizo un seguimiento de 3 años para estudiar las variables cardíacas. No se encontraron diferencias en la progresión de las lesiones arteriales coronarias en los estudios angiográficos. El estudio, que incluyó a 1.750 pacientes sin insuficiencia cardíaca, no tuvo la suficiente potencia para demostrar diferencias en cuanto a episodios clínicos. El estudio Simvastatin/enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT)¹⁰⁶ evaluó los efectos de la reducción del colesterol (simvastatina) y de la inhibición de la ECA (enalapril) en la aterosclerosis coronaria en 460 pacientes normocolesterolémicos. El enalapril no fue capaz de reducir la gravedad de las lesiones coronarias con relación al placebo.

Varios estudios multicéntricos grandes han sido diseñados para probar si los IECA reducen la incidencia de episodios cardiovasculares mayores en poblaciones con cardiopatía isquémica u otras enfermedades vasculares. En esta línea se encuentran los estudios HOPE, EUROPA, PEACE (Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition) y ON-

TARGET (Telmisartan alone And in combination with Ramipril Global Endpoint Trial).

El estudio HOPE^{34,107-109} incluyó a 9.297 varones y mujeres con enfermedad arterial confirmada (cardiopatía isquémica conocida, enfermedad arterial periférica, accidente cerebrovascular) o diabetes y con otro factor de riesgo (hipertensión, tabaquismo, microalbuminuria o dislipemia). Conviene indicar que el 80% de los pacientes tenía cardiopatía isquémica, el 55% tenía historia de angina, el 52% había sufrido un infarto de miocardio previo, el 43% tenía enfermedad arterial periférica, el 25% tenía angina inestable previa, el 26% se había sometido a una cirugía de revascularización coronaria, el 18% había recibido una revascularización coronaria percutánea y el 11% había tenido un accidente cerebrovascular o un ataque isquémico transitorio. Casi la mitad tenía historia de hipertensión y aproximadamente el 40% tenía diabetes mellitus. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir placebo o un IECA (ramipril) y se les hizo un seguimiento medio de 5 años. La variable principal del estudio (muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) se alcanzó en el 17,8% de los pacientes tratados con placebo y en el 14% de los pacientes tratados con el IECA, es decir, hubo 38 episodios mayores menos por cada 1.000 pacientes tratados (NNT para 5 años = 26,3). Cada uno de los componentes de esta variable combinada se redujo por la terapia activa, así como un gran número de variables secundarias, incluida la mortalidad por cualquier causa (del 12,2 al 10,4% en 5 años), necesidad de revascularización, complicaciones diabéticas, inicio de diabetes, paro cardíaco, empeoramiento de la angina o insuficiencia cardíaca. Curiosamente, la reducción de la presión arterial en el grupo que recibió ramipril fue relativamente pequeña (3,3 mmHg, sistólica) y el beneficio en los resultados no puede ser atribuido únicamente a este efecto¹¹⁰.

Otras evidencias acerca del uso a largo plazo de los IECA en la prevención secundaria proceden del estudio EUROPA⁹⁰. En este estudio, una gran población de 13.566 pacientes con riesgo relativamente bajo y cardiopatía isquémica coronaria estable sin insuficiencia cardíaca recibió perindopril o placebo durante un seguimiento medio de 4,2 años. Los pacientes del grupo de perindopril tuvieron menos episodios cardiovasculares (mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio y muerte súbita), una diferencia del 8 frente al 10% durante el período de tratamiento, lo que equivale a que 50 pacientes necesitan ser tratados durante 4,2

TABLA 7. Uso de IECA en la prevención secundaria: guías de práctica clínica

Contexto clínico/ indicación	Clase	Grado	Referencia
Pacientes de alto riesgo (evidencia de enfermedad cardiovascular o diabetes y otro factor de riesgo)	I	A	34, 90

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

TABLA 8. Uso de IECA para prevenir la muerte súbita: guías de práctica clínica

Contexto clínico/ indicación	Clase	Grado	Referencia
Pacientes con insuficiencia cardíaca	I	A	112, 113
Pacientes con infarto de miocardio previo	I	A	112, 113
Pacientes con miocardiopatía dilatada	I	B	112, 113

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

años para prevenir un episodio cardiovascular mayor. Los beneficios del tratamiento con el IECA se observaron en todos los subgrupos examinados.

Considerados junto con los estudios de insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio, los estudios HOPE y EUROPA abogan persuasivamente por la presencia de un efecto protector vascular general de los IECA en pacientes con enfermedad coronaria y otras formas de enfermedad arterial aterosclerótica.

Siguiendo las mismas líneas de los estudios HOPE y EUROPA, el estudio PEACE está probando la eficacia de un IECA (trandolapril) en la prevención de episodios cardiovasculares en pacientes con enfermedad arterial coronaria documentada con función sistólica preservada. La investigación que está en marcha también incluye la comparación y la combinación de los IECA con los inhibidores de los receptores de la angiotensina II (como en el estudio ONTARGET)¹¹¹. Los resultados de estos grandes estudios clínicos en curso van a proporcionar un mejor conocimiento del tratamiento de los pacientes que tienen un riesgo alto de padecer complicaciones derivadas de la aterosclerosis.

Prevención de la muerte súbita de origen cardíaco

El uso de IECA para prevenir la muerte súbita de origen cardíaco en pacientes con disfunción ventricular izquierda o con insuficiencia cardíaca tras un infarto de miocardio se considera una indicación de clase I, grado de evidencia A (tabla 8)^{112,113}. En pacientes con una disfunción ventricular izquierda asintomática, o con insuficiencia cardíaca moderada o avanzada, el tratamiento con IECA se ha asociado a una reducción de la mortalidad por muerte súbita de origen cardíaco. Esta reducción ha variado del 20 al 54% y ha sido estadísticamente significativa en algunos estudios de insuficiencia cardíaca, aunque la muerte súbita de origen cardíaco no fuera la variable principal en estos estudios^{112,113}.

(*) Las guías terapéuticas tienen como objeto proporcionar recomendaciones simples y prácticas para ayudar a tomar decisiones en la práctica clínica cotidiana. Uno de los problemas de las guías de práctica clínica es la posible confusión debida a distintas recomendaciones en diferentes guías. Para evitar repeticiones y confusiones, la Sociedad Española de Cardiología avala las guías de la Sociedad Europea de Cardiología, incluido el documento de consenso acerca de los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) en las enfermedades cardiovasculares. Durante los últimos 20 años se ha recopilado una información extraordinaria relacionada con los IECA en enfermedades

cardiovasculares; primero en insuficiencia cardíaca crónica y, posteriormente, en otras situaciones clínicas, incluyendo la hipertensión arterial, el infarto de miocardio y más recientemente la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares y la muerte súbita. Como consecuencia, las recomendaciones acerca del empleo de los IECA se fueron incluyendo progresivamente en numerosas guías clínicas. Este documento de consenso tiene por objeto proporcionar una información comprensiva y de interés práctico y se basa fundamentalmente en las recomendaciones previas de la European Society of Cardiology y la American Heart Association/American College of Cardiology, con la actualización adecuada en caso de que haya información más reciente.

Las recomendaciones incluidas en el documento son claras, con comentarios respecto a otras opciones de tratamiento en casos específicos. Sin embargo, el lector debe ser consciente de que en este documento de consenso no se discute en detalle todas las opciones posibles de tratamiento de cada situación clínica. Por ejemplo, la recomendación y nivel de evidencia para usar IECA en la hipertensión arterial es I-A, pero obviamente hay otras formas de tratamiento de la hipertensión que también reciben una recomendación tipo I-A y no utilizar IECA en todos los pacientes no puede ni debe considerarse mala práctica.

Otro aspecto importante, no discutido en profundidad en las guías, es la relación coste/beneficio, ilustrado en este otro ejemplo: los IECA reducen la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática grave, así como en los pacientes con disfunción ventricular sistólica grave pero asintomática y en el comparativamente amplio grupo de pacientes de alto riesgo cardiovascular sin insuficiencia cardíaca ni disfunción sistólica. En los 3 grupos mencionados la recomendación para el empleo de IECA es de tipo I-A, pero el número de pacientes que es necesario tratar durante 1 año para obtener el mismo beneficio es mucho mayor en prevención primaria que en la insuficiencia cardíaca. Dicho de otro modo, el beneficio está demostrado en las 3 situaciones, pero el empleo de IECA puede ser diferente dependiendo de la capacidad económica de quien tiene que pagar el coste del tratamiento; una decisión más bien política que médica.

Finalmente, aunque no menos importante, con frecuencia se atribuye un efecto de clase a los IECA y, probablemente como consecuencia de este concepto no probado, no existen estudios que comparen el beneficio relativo de distintos IECA. ¿Cuál es entonces la mejor opción? En algunas situaciones clínicas, como la hipertensión arterial, hay un objetivo principal claro, el control de la presión arterial, y las diferencias entre distintos IECA pueden ser, en la práctica, insignificantes. Sin embargo, en otras situaciones (como es el caso de la insuficiencia cardíaca o la prevención primaria o secundaria), la falta de un indicador adecuado de efecto para ajustar la dosis correcta impide la recomendación de otros IECA diferentes de los que se emplearon en los estudios clínicos en los que se demostró el beneficio. En cualquier caso, hay evidencia de la infratutilización de IECA en los pacientes con enfermedades cardiovasculares en España y en Europa.

BIBLIOGRAFÍA

- Williams GH. Converting-enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. *N Engl J Med* 1988;319:1517-25.
- Kostis JB. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Emerging differences and new compounds. *Am J Hypertens* 1989;2:57-64.
- Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1998;97:1411-20.
- Jackson EK. Renin and angiotensin. En: Hardman JG, Limbird LE, editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001; p. 809-41.
- Hoyer J, Schulte KL, Lenz T. Clinical pharmacokinetics of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in renal failure. *Clin Pharmacokinet* 1993;24:230-54.

6. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994;90:2056-69.
7. Zimmerman BG, Sybertz EJ, et al. Interaction between sympathetic and renin-angiotensin system. *J Hypertens* 1984;2:581-92.
8. Hornig H, Kohler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997;95:1115-8.
9. Linz W, Wohlfart P, Schoelkens BA, et al. Interactions among ACE, kinins and NO. *Cardiovasc Res* 1999;43:549-61.
10. Dzau VA. The relevance of tissue angiotensin-converting-enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001;88:1-20.
11. Giannettasio C, Grassi G, Seravalle G, et al. Investigation of reflexes from volume and baroreceptors during converting-enzyme inhibition in humans. *Am Heart J* 1989;117:740-5.
12. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996;275:1507-13.
13. Thadei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998;16:447-56.
14. Hornig B, Landmesser U, Kohler C, et al. Comparative effect of ACE inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism on bioavailability of nitric oxide in patients with coronary artery disease: role of superoxide dismutase. *Circulation* 2001;103:799-805.
15. Hornig B, Arakawa N, Drexler H. Effect of ACE inhibition on endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl G):G48-53.
16. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al, for the SOLVD Investigators. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990;82:1724-9.
17. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 1990;82:1730-6.
18. Swedberg K. Importance of neuroendocrine activation in chronic heart failure. Impact on treatment strategies. *Eur J Heart Fail* 2000;2:229-33.
19. Husain A. The chymase-angiotensin system in humans. *J Hypertens* 1993;11:1155-9.
20. Lee AF, MacFadyen RJ, Struthers AD. Neurohormonal reactivation in heart failure patients on chronic ACE inhibitor therapy: a longitudinal study. *Eur J Heart Fail* 1999;1:401-6.
21. Boon WC, McDougall JG, Coghlan JP. Hypothesis: aldosterone is synthesized by an alternative pathway during severe sodium depletion. «A new wine in an old bottle». *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998;25:369-78.
22. Lotshaw DP. Role of membrane depolarization and T-type Ca²⁺ channels in angiotensin II and K⁺ stimulated aldosterone secretion. *Mol Cell Endocrinol* 2001;175:157-71.
23. Paul M, Ganten D. The molecular basis of cardiovascular hypertrophy: the role of the renin-angiotensin system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19(Suppl 5):S51-8.
24. Schiffrin E, Deng L. Comparison of effects of angiotensin I-converting enzyme inhibition and β -blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension* 1995;25:699-703.
25. Matsuda H, Hayashi K, Arakawa K. Zonal heterogeneity in action of angiotensin-converting enzyme inhibitor on renal microcirculation: role of intrarenal bradykinin. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2272-82.
26. Keane WF, Shapiro BE. Renal protective effects of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Cardiol* 1990;65:491-531.
27. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies and non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999;354:359-64.
28. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
29. Pitt B. Potential role of angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of atherosclerosis. *Eur Heart J* 1995;16:49-54.
30. Schoelkens BA, Landgraf W. ACE inhibition and atherosclerosis. *Can J Physiol Pharmacol* 2002;80:354-9.
31. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
32. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fraction. *Lancet* 1993;340:1173-8.
33. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, et al, for the ACE Inhibitors Collaborative Group. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002;360:1037-43.
34. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (HOPE). Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
35. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001;103:919-25.
36. Vaughan D. The renin-angiotensin system and fibrinolysis. *Am J Cardiol* 1997;79(Suppl 5):12-6.
37. DiBianco R. Adverse reactions with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Med Toxicol* 1986;1:122-41.
38. Visser LE, Stricker BH, Van der Velden J, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor associated cough: a population-based case-control study. *J Clin Epidemiol* 1995;48:851-7.
39. Wood R. Bronchospasm and cough as adverse reactions to the ACE inhibitors captopril, enalapril and lisinopril. A controlled retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:265-70.
40. Charlon V, Dollow S, Fidel J, et al. Reproducibility of angiotensin converting enzyme inhibitor induced cough: a double-blind randomised study. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:125-9.
41. Israilli ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Ann Intern Med* 1992;117:234-42.
42. Ahuja TS, Freeman D, Mahnken JD, et al. Predictors of the development of hyperkalemia in patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Nephrol* 2000;20:268-72.
43. The RALES investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure. (The randomized aldactone evaluation study: RALES). *Am J Cardiol* 1996;78:902-7.
44. Wynckel A, Ebikili B, Melin JP, et al. Long-term follow-up of acute renal failure caused by angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertens* 1998;11:1080-6.
45. Brown N, Ray W, Snowden M, et al. Black Americans have an increased rate of angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:8-13.
46. Sedman AB, Kershaw DB, Bunchman TE. Recognition and management of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Pediatr Nephrol* 1995;9:382-5.
47. Brent RL, Beckman DA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, an embryopathic class of drugs with unique properties: information for clinical theratology counselors. *Teratology* 1991;43:543-6.
48. Oakley C, Child A, Iung B, Prebitero P, Tornos P, for the Task force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003;24:761-81.

49. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al, for the Task force on hypertrophic cardiomyopathy. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2003;25:1965-91.
50. Remme WJ, Swedberg K, et al for the task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60.
51. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult 2002. Disponible en: <http://www.acc.org>
52. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status. A meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1529-38.
53. Flather M, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murria G, et al, for the ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355:1575-781.
54. The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316:1429-35.
55. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
56. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-10.
57. Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy. *Lancet* 1993;342:821-8.
58. Narang R, Swedberg K, Cleland JG. What is the ideal study design for evaluation of treatment for heart failure? Insights from trials assessing the effect of ACE inhibitors on exercise capacity. *Eur Heart J* 1996;17:120-34.
59. Northridge DB, Rose E, Raftery ED, et al. A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of quinapril in mild, chronic heart failure. *Eur Heart J* 1993;14:403-9.
60. Gundersen T, Swedberg K, Amtorp O, et al. Absence of effect on exercise capacity of 12-weeks treatment with ramipril in patients with moderate congestive heart failure. Ramipril Study Group. *Eur Heart J* 1994;15:1659-65.
61. Gundersen T, Wiklund I, Swedberg K. Effects of 12 weeks of ramipril treatment on the quality of life in patients with moderate congestive heart failure: results of a placebo-controlled trial. Ramipril Study Group: Cardiovasc Drugs Ther (United States), Aug 1995;9:589-94.
62. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al, on behalf of the ATLAS study group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:2312-8.
63. The NETWORK investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure, a dose comparison. *Eur Heart J* 1998;19:481-9.
64. MacMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers and spironolactone in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Failure* 2001;3:495-502.
65. Pitt B, A Poole-Wilson PA, Segl R, on behalf of the ELITE II investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial –the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7.
66. Dickstein K, Kjekshus J, and the OPTIMAAL Steering Committee for the OPTIMAAL Study Group Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752-60.
67. Pfeffer MA, McMurray JVV, Velasquez EJ, et al, for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
68. McMurray JVV, Östergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362: 767-71.
69. Packer M, Califf RM, Konstam MA, for the OVERTURE Study Group. Comparison of Omapatrilat and Enalapril in Patients With Chronic Heart Failure, The Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002;920:106-26.
70. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327:685-91.
71. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, et al. Effect of nealapril on 12 year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003;361:1843-8.
72. Vermees E, Ducharme A, Bourassa MG, et al. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure. Insight from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 2003;107:1291-6.
73. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al, for thetrandolapril cardiac evaluation (TRACE) study group: a clinical trial of the angiotensin converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;33:1670-6.
74. Torp-Pedersen C, Kober L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. *Lancet* 1999;354:9-12.
75. Philbin EF, Rocco TA, Lindenmuth NW, et al. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 2000;109:605-13.
76. Cleland JG. ACE inhibitors for «diastolic» heart failure? Reasons not to jump to premature conclusions about the efficacy of ACE inhibitors among older patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:637-9.
77. Effects of cardiac versus circulatory angiotensin-converting enzyme inhibition on left ventricular diastolic function and coronary blood flow in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1998;97:1342-7.
78. Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, et al. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension: the prospective randomized enalapril study evaluating regression of ventricular enlargement (preserve) trial. *Circulation* 2001; 104:1248-54.
79. Beltman F, Heesen W, Smit A, et al. Two-year follow-up study to evaluate the reduction of left ventricular mass and diastolic function in mild to moderate diastolic hypertensive patients. *J Hypertens* 1998;16:S15-9.
80. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger KB, Held P, McMurray JVV, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-81.
81. Van de Werf, Ardissino D, Betriu A, Cokkino DV, Falk E, Fox KAA, et al, for the task force of the management of acute myo-

- cardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
82. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction) ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction American College of Cardiology; September 1999. Disponible en: www.acc.org
 83. Gottlieb S, Leor J, Shotan A, Harpaz D, Boyko V, Rott D, et al. Comparison of effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction in diabetic versus nondiabetic patients. *Am J Cardiol* 2003;92:1020-5.
 84. Swedberg K, Held P, Kjeksus J, et al. Effects of early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSESSUS II). *N Engl J Med* 1992;327:678-84.
 85. Fourth International Study of Infarct Survival Collaborative Group. ISIS-IV: a randomised factorial trial assessing early oral captopril. Oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-85.
 86. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza 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;343:1115-22.
 87. Chinese Cardiac Study Collaborative group. Oral captopril versus placebo among 13634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study. *Lancet* 1995;345:686-7.
 88. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B, for the survival of myocardial infarction long term evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332:80-5.
 89. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998;97:2202-12.
 90. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
 91. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K, et al, for the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention: European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, European Society of Hypertension, International Society of Behavioural Medicine, European Society of General Practice/Family Medicine, European Network. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1998;19:1434-503.
 92. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289:2560-72.
 93. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.
 94. Hansson L, Lindholm L, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
 95. Estacio R, Jeffers B, Hiatt W, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on outcomes in patients with non-insulin dependant diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-52.
 96. Hansson L, Lindholm L, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
 97. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-20.
 98. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
 99. Collaborative Group Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
 100. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;355:1955-64.
 101. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-15.
 102. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-92.
 103. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *JAMA* 2002;288:2981-97.
 104. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, et al. Randomised, placebo controlled trial of the angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:438-43.
 105. Cashin-Hemphill L, Holmvang G, Chan R, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy: no answer yet. *Am J Cardiol* 1999;83:43-7.
 106. Teo K, Burton J, Buller C, et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: the Simvastatin/enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). *Circulation* 2000;102:1748-54.
 107. Arnold JMO, Yusuf S, Young J, et al, on behalf of the HOPE Investigators. Prevention of heart failure in patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. *Circulation* 2003;107:1284-90.
 108. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
 109. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002;324:699-702.
 110. Sleight P, Yusuf S, Pogue J, et al. Blood-pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE study. *Lancet* 2001;358:2130-1.
 111. Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol* 2002;89:18A-25A.
 112. Priori SG, Aliot E, Blomström-Lundqvist C, et al, for the Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1374-450.
 113. Priori SG, Aliot E, Blomström-Lundqvist C, et al, for the Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Update on the guidelines for sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:13-5.