

# El ramipril reduce significativamente la mortalidad y los eventos vasculares en pacientes de alto riesgo

Effect of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000; 342:145-153.

## Objetivo

Evaluar los efectos de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), ramipril, en la prevención de eventos cardiovasculares en una población de alto riesgo.

## Diseño

Estudio factorial (2x2)\*, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado contra placebo.

## Lugar

Estudio multicéntrico internacional, realizado en 267 centros: 129 de Canadá, 27 de EE.UU., 76 de Europa Occidental, 14 de Argentina y Brasil y 5 de México.

## Pacientes

Se incluyeron 9541 pacientes >55 años con evidencia de enfermedad vascular (enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica o diabetes más otro factor de riesgo cardiovascular). Se excluyeron aquellos con insuficiencia cardíaca, una fracción de eyección reducida (<40%), tratamiento previo con vitamina E o IECA o eventos agudos las 4 semanas previas.

## Intervención

Luego de una fase inicial (run-in\*) se aleatorizó a los pacientes a recibir ramipril (10 mg/día, a alcanzar en 4 semanas) o placebo y vitamina E 400UI/día o placebo (diseño 2x2 factorial), con un seguimiento medio de 5 años.

## Medición de los Resultados Principales

El punto final primario fue la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Los puntos finales secundarios incluyeron separadamente cada componente del punto primario.

Fuente de financiamiento: Medical Research Council of Canada, Heart and Stroke Foundation of Ontario y Laboratorios farmacéuticos productores de Ramipril y Vitamina E.

mario, revascularización, desarrollo de insuficiencia cardíaca o angina inestable y complicaciones de la diabetes.

## Resultados Principales

El estudio terminó prematuramente a los 4,5 años de seguimiento debido al beneficio definitivo observado en la rama de pacientes asignados a tratamiento con ramipril.

El tratamiento con ramipril se asoció con un beneficio clínicamente relevante tanto en el punto primario como en los secundarios (ver tabla). Además se detectó un efecto beneficioso en el desarrollo de complicaciones de la diabetes (6,4% vs. 7,6; RR 0,84 IC95% 0,72-0,98; p=0,03) y sobre el requerimiento de procedimientos de revascularización (16% vs. 18,4% RR 0,85 IC 95% 0,77-0,94; p=0,002). No existió efecto favorable en la hospitalización por angina inestable o insuficiencia cardíaca. Si bien se observó beneficio en la mortalidad por todas las causas, no se objetivó efecto en la mortalidad no cardiovascular. La diferencia de las tasas del punto final primario se comenzaron a evidenciar a partir del primer año de seguimiento y las curvas de supervivencia continuaron separándose hasta el final del seguimiento (4 años). El beneficio con ramipril fue consistente en todos los principales subgrupos.

Evento	Ramipril	Placebo	RR [IC95%]	NNT
Primario	14%	17,8%	0,78 [0,7, 0,86]	27
Muerte CV	6,1%	8,1%	0,74 [0,64, 0,87]	50
IAM	9,9%	12,3%	0,80 [0,7, 0,9]	42
ACV	3,4%	4,9%	0,68 [0,57, 0,79]	67
Mortalidad global	10,4%	12,2%	0,84 [0,75, 0,95]	56

## Conclusiones

El tratamiento con 10 mg/día de ramipril reduce significativamente la ocurrencia de muerte, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en pacientes de alto riesgo que no presentan baja fracción de eyección o insuficiencia cardíaca.

## COMENTARIO

Datos epidemiológicos y experimentales habían sugerido que la activación del sistema renina-angiotensina presentaba un importante rol en el incremento del riesgo de los eventos cardiovasculares. En un reciente meta-análisis de 3 estudios<sup>1-3</sup> que incluyó más de 9000 pacientes con fracción de eyección reducida, el tratamiento con IECA redujo el riesgo de infarto de miocardio un 23%. A su vez este beneficio fue independiente de la fracción de eyección, causa de la enfermedad cardíaca, uso concomitante de medicaciones, estado diabético y presión arterial. Sin embargo, esta extensión del beneficio no fue ampliamente aceptada.

En este estudio el tratamiento con ramipril demostró un beneficio clínico relevante en pacientes de alto riesgo con fracción de eyección normal o sin historia de insuficiencia cardíaca, que se extiende a todos los subgrupos estudiados y que comienza a manifestarse a partir del primer año de seguimiento: tratando 1000 pacientes con ramipril durante 4 años se previenen 150 eventos en 70 pacientes.

La rápida y sostenida respuesta al ramipril y la continua divergencia con los resultados del grupo placebo sugieren que el tratamiento a largo plazo podría ser efectivo.

\*Ver Glosario

## Dr. Rodolfo Pizarro

Servicio de Cardiología. Hospital Italiano de Buenos Aires.

## Referencias

1. Yusuf S, Pepine CJ, Garces, y col. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fraction. Lancet 1992; 340: 1173-1178.
2. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, y col. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. N Engl J Med 1992; 327: 669-677.
3. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, y col. Emerging role of angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. Circulation 1994; 90: 2056-2069.
4. Tung Ch J, Mark D. Cost-effectiveness in cardiovascular prevention. In Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, y col. Evidence based cardiology. London: BMJ Books; 1998; 303-315.
5. Antiplatelets Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994; 308: 81-106.
6. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. N Engl J Med 1992; 327: 685-691.
7. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, y col. A clinical trial of trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 1995; 333: 1670-1676.
8. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high risk patients N Engl J Med 2000; 342:154-160.

Esta magnitud de efecto del ramipril es comparable a otros beneficios en prevención secundaria, p.ej. aspirina, beta-bloqueantes o hipolipemiantes.<sup>4-5</sup> A su vez, los beneficios fueron observados en pacientes tratados con aspirina, beta bloqueantes e hipolipemiantes, indicando que la inhibición de la enzima convertidora podría presentar beneficios adicionales en la prevención de complicaciones ateroscleróticas.

Se observó una reducción de la incidencia de falla cardíaca en pacientes sin evidencia de disfunción sistólica, siendo este dato complementario a los estudios que evaluaron los IECA en pacientes con fracción de eyección reducida y post-infarto agudo de miocardio.<sup>6-7</sup>

Por el contrario el tratamiento con vitamina E, reportado en otro artículo,<sup>8</sup> no se asoció a ningún beneficio clínico ni estadísticamente significativo (punto final primario de 16% con vitamina E vs 15,4% con placebo). Tampoco fueron encontrados efectos favorables en el punto final primario considerado en forma separada, en algunos de los puntos secundarios. Ni en subgrupos específicos.

Por lo tanto, este estudio demuestra claramente que un IECA como el ramipril reduce el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, muerte, revascularización, falla cardíaca, complicaciones de la diabetes, nuevos casos de diabetes y paro cardíaco en un espectro amplio de pacientes de alto riesgo > 55 años.