

## Estado actual de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) como fármacos antihipertensivos

### Present status of the converting enzyme inhibitors (Ace Inhibitors) as anti-hypertensive medications

GUSTAVO MÁRQUEZ SALOM, IVÁN DARÍO SIERRA,  
CARLOS OLIMPO MENDIVIL BOGOTÁ, D.C.

#### Resumen

En los últimos años se ha presentado una proliferación sin precedentes de evidencia científica acerca de la eficacia y efectividad de los fármacos antihipertensivos. Sin embargo, las publicaciones que abordan de manera global la efectividad de una familia de fármacos antihipertensivos y trazan conclusiones aplicables en la práctica clínica son escasas. En la presente revisión se hace una documentación concisa y objetiva de la efectividad y la utilidad clínica de los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) en el tratamiento de la hipertensión arterial, tanto en el grupo de pacientes sin circunstancias dominantes como en aquellos con circunstancias dominantes u obligantes. (*Acta Med Colomb* 2004; 29: 88-94)

**Palabras clave:** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, IECA, hipertensión, tratamiento, diabetes, falla cardíaca, enfermedad coronaria.

#### Abstract

The last years have witnessed an unprecedented proliferation of scientific evidence regarding efficacy and effectiveness of antihypertensive drugs. However, medical literature with a global and clinical approach that summarizes the effectiveness of a family of antihypertensive drug treatment and that draws clinically useful conclusions is scarce. In this paper we present a concise and objective documentation on the effectiveness and clinical usefulness of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEs) in the treatment of hypertension, both in patients with and without compelling conditions. (*Acta Med Colomb* 2004; 29: 88-94)

**Key words:** angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEs, hypertension, treatment, diabetes, cardiac failure, coronary heart disease.

#### Introducción

Aconsejamos al lector que antes de iniciar la lectura de esta revisión consulte la Tabla 1, en la cual se describen las principales características de los diferentes estudios citados a lo largo del artículo, con excepción de sus resultados, que se mencionan en el texto.

De igual manera, la Tabla 1 ha sido incluida con la idea de que el lector pueda consultar cualquier dato que considere pertinente durante la lectura del artículo.

El informe del VII Comité Nacional Conjunto de Estados Unidos sobre prevención, detección y tratamiento de la hipertensión arterial (VII Joint National Committee), incluye a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) como alternativa farmacológica cuando está indicado el uso de fármacos, tanto en el grupo de pacientes sin circunstancias dominantes, como en aquellos con circunstancias dominantes u obligantes (28).

Dr. Gustavo Márquez Salom, M.D., F.A.C.P (Hon)\*: Médico Especialista en Medicina Interna. Postgrado en Nutrición y Diabetes, Miembro de la Sociedad Iberoamericana de Aterosclerosis (SILAT), Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis (SOLAT), Fellow Honorario American College of Physicians, Presidente de la Asociación Colombiana de Medicina Interna; Dr. Iván Darío Sierra A.: Médico Especialista en Diabetes y Nutrición, Profesor Titular y Maestro Universitario, Coordinador División de Lípidos y Diabetes, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Presidente de la Sociedad Iberoamericana de Aterosclerosis (SILAT), Miembro Honorario Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI); Dr. Carlos Olimpo Mendivil A.: Médico con Entrenamiento en Lípidos y Diabetes, Especialización en estadística, Secretario de la Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis (SOLAT), Capítulo Colombiano, Docente e Investigador División de Lípidos y Diabetes, Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D.C.

Parte de este trabajo fue posible gracias al generoso apoyo de Laboratorios Pfizer Colombia

Correspondencia: Dr. Carlos Olimpo Mendivil A.. Calle 83 No 78-20 Bloque B Apartamento 101, Barrio Afidro. Bogotá, Colombia, Tels.: 316 5000 Ext 15054-15118. 223 6104-536 0881 Celular: 300 2016243, Fax: 316 5000 Ext 15114

E-mail: carlosolimpohotmail.com o comendivila@unal.edu.co

Recibido: 29/03/04. Aceptado: 10/06/04.

Si reunimos las indicaciones sugeridas para el uso de IECA por el VII Comité Nacional Conjunto (VII JNC) con las de las Guías de 2003 de las Sociedades Europeas de Hipertensión (29), encontramos recomendaciones especiales para pacientes con:

- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Disfunción ventricular izquierda
- Infarto agudo del miocardio
- Alto riesgo de enfermedad coronaria
- Diabetes mellitus
- Nefropatía no diabética
- Nefropatía diabética (especialmente en pacientes con diabetes tipo 1)

Proteinuria  
Historia de ataque cerebrovascular (ACV)

### Insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad cardíaca coronaria

Los betabloqueadores, IECA y compuestos antialdosterona han demostrado prevenir eventos cardiovasculares y prolongar la vida en pacientes después de un infarto miocárdico y con insuficiencia cardíaca (30-34).

El estudio SOLVD es un ensayo clínico controlado, con placebo, aleatorizado y con doble enmascaramiento (doble ciego), que investigó el impacto de enalapril sobre la supervivencia en pacientes con disfunción ventricular izquierda,

**Tabla 1.** Principales estudios que incluyeron IECA's o fueron incluidos en la revisión por tener relevancia en el tratamiento de la hipertensión arterial.

Estudio	Ref.	Significado de la sigla	n=	Características de los pacientes	Intervención	Seguimiento
HOPE	1	Heart Outcomes Prevention Evaluation Study	9297	>55 años, ECV o DM + 1 FR adicional	Ramipril 10 mg/d vs placebo	5 años
PART2	2	Prevention of Atherosclerosis with Ramipril Trial	617	ECV clínica previa	Ramipril 5-10 mg o placebo	4 años
QUIET	3	Quinapril Ischemic Event Trial	1750	Postangiografía/angioplastia	Quinapril 20 mg/d vs placebo	2,3 años
SCAT	4	The Simvastatin and Coronary Atherosclerosis Trial	460	ECV angiográfica	Enalapril 5 mg/d o placebo	4 años
STOP2	5	Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2	6614	70-84 años, TA > 180/105	Betabloqueadores + diuréticos vs IECA vs Calcioantagonistas (atenolol 50 mg), metoprolol 100 mg, pindolol 5 mg, o HCTZ 25 mg + amilorida 2.5 mg/d) vs antihipertensivos "nuevos" (enalapril 10 mg o lisinopril 10 mg, o felodipino 2.5 mg o isradipino 2-5 mg/d)	5 años
UKPDS-HDS	6	United Kingdom Prospective Diabetes Study-Hypertension in Diabetes Study	1148	25 a 65 años, DM2 e HTA	Control estricto (TA menor a 150/85) iniciando con Captopril o atenolol vs control menos estricto (TA menor a 180/105)	8,4 años
CAPPP	7	Captopril Prevention Project	10985	25-66 años, TAD >100	Captopril vs diuréticos/betabloqueadores	6,1 años
ABCD	8	Adequate Blood Pressure Control in Diabetes Trial - Hypertensive	470	40 a 74 años, DM2 e HTA	Control estricto (meta de TAD menor a 75 mmHg) vs control menos estricto (meta de TAD 80-89 mmHg). También nisoldipino vs enalapril	5 años
ALLHAT	9	The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial	33357	> 55 años, HTA + 1 FRCV adicional	Clortalidona 12,5-25 mg/d; Amlodipine 2,5-10 mg/d; Lisinopril 10-40 mg/d	4,9 años
CONVINCE	10	Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints	16602	> 55 años, HTA + 1 FRCV adicional	Verapamilo de inicio controlado y liberación extendida (COER) vs atenolol o hidroclorotiazida	3 años
INSIGHT	11	Intervention as a Goal in Hypertension Treatment	6321	55-80 años, HTA + 1 FRCV adicional	Nifedipina GITS 30 mg vs combinación de amilorida 2.5 mg+HCTZ 25 mg	4,2 años
NICS-EH	12	National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives	414	>60 años, TA >160/115	Nicardipina 40 mg/día vs triclormetiazida 2 mg/día	4,5 años
NORDIL	13	Nordic Diltiazem Study	10881	50-74 años, TAD >100	Diltiazem vs diurético ± betabloqueador	4,5 años
VHAS	14	Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study	1414	HTA, edad prom. 53,2 años	Verapamilo de liberación controlada 240 mg/d vs clortalidona 25 mg/d	2 años

ECV: enfermedad cerebro vascular, DM: diabetes mellitus, FR: factor de riesgo, TA: tensión arterial, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, HCTZ: hidroclorotiazida, HTA: hipertensión arterial, TAD: tensión arterial diastólica, FRCV: factor de riesgo cardiovascular.

con y sin historia de enfermedad coronaria agregada, demostrando una reducción del riesgo de muerte de 16% (IC 95%=5-26%), en el grupo que recibió enalapril (15). La mayor reducción se obtuvo en el número de muertes atribuidas a insuficiencia cardíaca progresiva. En el grupo de enalapril hubo una reducción significativa de 37% en el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca agregada. Además, se demostró reducción de la masa ventricular izquierda y de la dilatación del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, y reducción drástica de la mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardíaca.

El estudio AIRE (16) comparó los efectos de ramipril, vs placebo, sobre la mortalidad en pacientes sobrevivientes de infarto agudo del miocardio y con evidencia temprana de insuficiencia cardíaca. La mortalidad de todas las causas fue 27% menor para los pacientes que recibieron ramipril (IC

95%= 11-40%). También se produjo una reducción significativa de la progresión de la insuficiencia cardíaca a severa o resistente, en un 19% (p=0.008). Resultados parecidos se obtuvieron en el estudio TRACE (18), de diseño similar, al comparar trandolapril con placebo: la mortalidad de todas las causas se redujo en un 22% (IC 95%=9-33%). Los estudios SOLVD, AIRE y TRACE fundamentan la recomendación del VII Comité Nacional Conjunto para el empleo de IECA en pacientes con falla cardíaca.

El estudio SAVE evaluó la eficacia de Captopril, iniciado 3-16 días después de un infarto miocárdico, en mejorar la supervivencia y prevenir el deterioro de la función ventricular izquierda. La mortalidad se redujo en 19% en el grupo de Captopril (IC 95%=3-32%). La incidencia de eventos fatales y no fatales se redujo consistentemente en el grupo de Captopril (17). La gran mayoría de los partici-

**Tabla 1 (Continuación).** Principales estudios que incluyeron ÆCAÆ o fueron incluidos en la revisión por tener relevancia en el tratamiento de la hipertensión arterial

Estudio	Ref.	Significado de la sigla	n=	Características de los paciente	Intervención	Seguimiento
SOLVD	15	Studies of Left Ventricular Dysfunction	2569	HTA + Falla cardíaca	Enalapril 2.5-20 mg vs placebo	3.5 años
AIRE	16	Acute Infarction Ramipril Efficacy Study	2006	3 a 10 días post IAM, falla cardíaca no severa	Ramipril 1.25-5 mg/d vs placebo	1,3 años
SAVE	17	Survival and Ventricular Enlargement Trial	2231	3 a 16 días post IAM, fracción de eyección menor al 40%	Captopril vs placebo	3,5 años
TRACE	18	Trandolapril Cardiac Evaluation Study	1749	3 a 7 días post IAM, fracción de eyección menor al 35%	Trandolapril 1-4 mg/d vs placebo	2-4,2 años
LIFE	19	Losartán Intervention for Endpoint Reduction Study	9193	55 a 80 años, HTA, HVI	Tratamiento basado en losartán vs Tratamiento basado en atenolol	4,8 años
CALM	20	Candesartán and Lisinopril Microalbuminuria Study	199	DM2, HTA y microalbuminuria	Candesartán 16 mg/d monoterapia vs lisinopril 20 mg/d monoterapia vs combinación de ambos	6 meses
AASK	21	African American Study of Kidney Disease and Hypertension	1094	Afroamericanos, 18-70 años con nefropatía hipertensiva	Meta de TA media 102 a 107 mmHg vs menor a 92 mmHg. Además metoprolol 50-200 vs ramipril 2.5-10 vs amlodipino 5-10 mg/d	4 años
ATLANTIS	22	ACE-Inhibitor Trial to Lower Albuminuria in Normotensive Insulin-Dependent Subjects	140	DM1, 18-65 años, microalbuminuria persistente, no HTA	Ramipril 1,25 o 5 mg/d vs placebo	2 años
PROGRESS	23	Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study	6105	Con o sin HTA, ACV en los 5 años anteriores	Perindopril 4 mg/d +/- indapamida vs placebo	4 años
IDNT	24	Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial	1715	30 a 70 años, DM2, HTA y proteinuria	Irbesartan 300 mg/d vs amlodipino 10 mg/d vs placebo	2,6 años
RENAAL	25	Reduction of Endpoints in NIDDM Patients with the Angiotensin II Antagonist Losartán	1513	31 a 70 años, DM2, proteinuria + creatininemia 1,5-3,0 mg/dL	Losartán 50-100 mg/d vs placebo	3,4 años
FACET	26	Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial	380	DM2, HTA y sin ECV	Fosinopril 20 mg/d, amlodipino 10 mg/d o ambas	3,5 años
VALIANT	27	Valsartán in acute Myocardial Infarction	14.703	IAM complicado por falla cardíaca / disfunción sist. ventricular izquierda	Captopril 6.25-50 mg 3/d vs valsartán 20-160 mg 2/d vs Captopril + valsartán	2,1 años

IAM: infarto agudo de miocardio, HVI: hipertrofia ventricular izquierda, ACV: ataque cerebrovascular.

pantes del estudio HOPE (80%) tenía enfermedad cardíaca coronaria. En estos pacientes el tratamiento con ramipril redujo significativamente eventos cardiovasculares y muertes, comparados con placebo (1).

Los recientes resultados del estudio VALIANT indican que los Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) pueden tener eficacia similar a los IECA en pacientes con infarto miocárdico agudo, complicado por falla cardíaca o disfunción sistólica ventricular izquierda (27). En este estudio se encontró tan efectivo a valsartán como a Captopril en pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares postinfarto agudo del miocardio, particularmente en la reducción de la mortalidad. Por consiguiente, si nuevos estudios como éste demuestran resultados similares, podrá afirmarse que en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM), falla cardíaca o disfunción sistólica ventricular izquierda, los ARA II poseen beneficios comparables a los IECA.

Los resultados descritos sustentan la recomendación del VII JNC: en pacientes con síndromes coronarios agudos (angina inestable o infarto miocárdico), la hipertensión debería tratarse inicialmente con betabloqueadores e IECA con adición de otras drogas en la medida en que se necesiten para el control de la presión arterial. Los IECA, beta-bloqueadores y antagonistas de la aldosterona han demostrado ser beneficios en los pacientes postinfarto miocárdico. En individuos asintomáticos con disfunción ventricular demostrable, los IECA y los betabloqueadores están recomendados y para aquellos sujetos con disfunción ventricular o enfermedad cardíaca muy avanzada, los IECA, beta-bloqueadores, ARA II y antagonistas de la aldosterona están recomendados con diuréticos de asa.

### Diabetes

En el estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido (United Kingdom Prospective Diabetes Study - UKPDS), los betabloqueadores e IECA parecieron tener eficacia comparable. Sin embargo, existen ensayos clínicos controlados que han demostrado recientemente que la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) confiere protección contra la enfermedad cardiovascular, lo que ha llevado a que se prefieran como agentes antihipertensivos en pacientes con diabetes e hipertensión (35). En un subanálisis del estudio CAPPP, se demostró reducción de la mortalidad y la morbilidad cardiovascular en pacientes diabéticos hipertensos empleando Captopril como terapia de primera línea, comparado con un régimen de diurético y betabloqueador. El punto final primario del estudio fue la combinación de infarto miocárdico y accidente cerebrovascular fatal y no fatal, así como otras muertes de origen cardiovascular. Entre los pacientes diabéticos, al grupo tratado con Captopril le fue mucho mejor comparado con el de tratamiento convencional en cuanto al punto final primario ( $p < 0.02$ ), así como en cuanto a todos los infartos de miocardio, todos los eventos cardíacos y la mortalidad total ( $p = 0.034$ ). El beneficio claro se observó

exclusivamente en la población diabética, y especialmente, en aquellos con descompensación metabólica. Adicionalmente, la incidencia de diabetes entre quienes no la tenían al inicio del estudio se redujo en aproximadamente 20% en el grupo que recibió Captopril (7).

En el estudio HOPE, que comparó ramipril con placebo en pacientes con diabetes o enfermedad cardiovascular, se encontró una reducción de la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular en hipertensos a favor del grupo con inhibición de la ECA. Hubo reducciones significativas del riesgo de:

- Infarto miocárdico (IM) 22%, (IC 95%: 14-30%)
- ACV 32%, (IC 95%: 16-44%)
- Muerte de causa cardiovascular 26%, (IC 95%: 13-36%)
- Mortalidad total (16%, IC 95%: 5-25%)

Es importante resaltar que estos hallazgos se dieron a pesar de que la diferencia de presión arterial entre los tratados con ramipril y con placebo fue muy pequeña (2.4/1.0 mmHg), lo cual pone de manifiesto que los IECA deben tener propiedades que van más allá de la reducción de la presión arterial y son responsables de gran parte del beneficio obtenido.

La combinación de los inhibidores de la ECA con otros agentes antihipertensivos con el fin de llevar la presión arterial a cifras menores de 140/90 parece ser una excelente estrategia para reducir eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos. Así lo demostró el estudio FACET (26), en el cual el grupo que recibió fosinopril, o fosinopril más amlodipino, tuvo un riesgo significativamente menor del punto combinado de ACV, infarto miocárdico y hospitalización por angina que el grupo asignado a amlodipino (reducción del riesgo relativo 51%, IC 95%: 5-74%). Los IECA siguen bien posicionados en pacientes diabéticos hipertensos, aportando beneficios especiales y tienen ese reconocimiento, si bien es cierto que casi siempre es necesario combinarlos con una o más drogas para conseguir la meta de presión arterial menor de 130/80 mmHg. Los resultados del estudio LIFE (19) despiertan la inquietud sobre beneficios equivalentes con los antagonistas del receptor ATI de la angiotensina II (ARA II), y están en marcha importantes trabajos que comparan IECA con ARA II, en búsqueda de ventajas o equivalencias relativas entre ellos en pacientes hipertensos, diabéticos.

### Enfermedad renal no diabética

En pacientes con enfermedad renal no diabética, un metaanálisis reciente de 11 estudios aleatorizados que comparan regímenes antihipertensivos, incluyendo o excluyendo un IECA, demostró una progresión más lenta de la nefropatía en pacientes que lograron presión arterial de 139/85, en contraste con los que lograron 144/89 (36). Sin embargo, no está claro si el beneficio es atribuible a IECA o al nivel más bajo de presión arterial. En el estudio AASK se demostró que, aunque la mejoría de la disfunción renal en hipertensos afroamericanos con nefrosclerosis no se logró reduciendo

la presión arterial a 128/78, en contraste con 141/85, los IECA fueron más efectivos que los betabloqueadores o calcioantagonistas en reducir la declinación de la tasa de filtración glomerular (21). Por consiguiente, parece que en pacientes con enfermedad renal no diabética, el uso de un IECA puede ser más importante que la reducción agresiva de la presión arterial, mientras que en pacientes diabéticos el control agresivo de la presión arterial puede ser tan importante como el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

### **Diabetes tipo 1 y nefropatía**

En la diabetes tipo 1 la inhibición de la ECA se ha convertido en la elección estándar en la prevención y tratamiento de nefropatía. Los IECA pueden influir selectivamente la célula mesangial (37-38), así como reducir la entrada de macromoléculas al mesangio, la proteinuria y la formación de endotelina y varias citoquinas: factor de crecimiento transformante beta, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, entre otras (39). Diversos estudios durante los años noventa demostraron que el tratamiento con IECA previene el desarrollo de microalbuminuria o la reduce, estabiliza la tasa de filtración glomerular y previene la transición de la nefropatía incipiente a manifiesta (40-42). De interesante mención resulta el estudio ATLANTIS para resolver el interrogante de si los IECA pueden prevenir o reducir la microalbuminuria sin cambios en la presión arterial sistémica. Se tomaron 134 pacientes con diabetes tipo 1 con microalbuminuria y presión arterial normal, se distribuyeron al azar para recibir placebo o ramipril en dosis baja o alta (1.25 o 5.0 mg/día) y se siguieron durante dos años. En los grupos de ramipril se demostraron disminuciones similares en la albuminuria, mientras que en el grupo placebo se encontró elevación de la misma (22). La tasa de filtración glomerular no se modificó. Hubo reducción de la presión arterial sistólica y media, de tal manera que la reducción de la microalbuminuria no se pudo independizar totalmente del descenso de la presión arterial.

Hasta ahora no hay evidencia de que el efecto nefroprotector de los bloqueadores del receptor ATI de la angiotensina II sea superior al de los IECA en diabéticos de tipo 1, pero hay indicios que obligan a realizar estudios a largo plazo, y de mayor tamaño, para establecer diferencias. Mientras tanto, y aunque parece que la nefroprotección ocurre con ambos, los IECA siguen siendo indicación y recomendación para diabéticos tipo 1 con nefropatía.

### **Diabetes tipo 2 y nefropatía**

Con base en las observaciones epidemiológicas, el agente o agentes que se emplean en el tratamiento de pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 tiene que ir dirigido a un espectro más amplio de puntos finales que en los diabéticos tipo I. Con respecto a este concepto, se ha demostrado que los IECA reducen el riesgo de complicaciones y muerte cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2.

Tomando en forma conjunta los resultados de diversos estudios, se observa que los IECA presentan beneficio sobre la presión arterial, la proteinuria y la tasa de filtración glomerular (TFG) pero no se ha estudiado adecuadamente su efecto sobre puntos finales como el tiempo para requerir diálisis o trasplante renal.

En contraste, los estudios realizados con ARA II han aportado resultados definitivos sobre el pronóstico renal de estos pacientes: los estudios IDNT y RENAAL (24-25), dos grandes ensayos clínicos controlados, han demostrado protección frente a la progresión de la enfermedad renal y reducción de la necesidad de diálisis en pacientes con diabetes tipo 2. Por lo tanto, en presencia de nefropatía y diabetes tipo 2, las evidencias disponibles apoyan más el tratamiento con ARA II, si bien se especula sobre la posibilidad futura de tener beneficios mayores al combinarlos con IECA. En ese sentido existen estudios que han valorado el efecto de la combinación ARA II + IECA en variables intermedias como la progresión de la microalbuminuria; el estudio CALM (20) demostró que la combinación era superior a monoterapia con ARA II en reducción de microalbuminuria en pacientes con diabetes tipo 2.

### **Prevención de ACV recurrente**

El estudio PROGRESS fue también diseñado para determinar los efectos de un régimen reductor de la presión arterial en hipertensos y no hipertensos con historia de ACV o isquemia cerebral transitoria en condiciones clínicas estables. El tratamiento activo de perindopril con adición de indapamida a discreción del médico tratante, redujo la recurrencia del ACV en un 28% (IC 95%: 17-38%). La reducción fue similar en subgrupos de hipertensos y no hipertensos (23). Esta conclusión sustenta la opción terapéutica de tiazidas e IECA cuando la condición dominante es la prevención de recurrencia del ACV, según recomendación del VII JNC.

### **Eficacia global de los IECA**

En los últimos años se han realizado gran cantidad de estudios buscando establecer la eficacia de distintos medicamentos antihipertensivos en términos de su capacidad para reducir eventos cardiovasculares. Muchos de esos estudios se han enfocado hacia el efecto de ciertos medicamentos en ciertos subgrupos de pacientes con enfermedades y alteraciones específicas. Dada la velocidad con la que ha aparecido nueva evidencia, y el volumen de la misma, se ha hecho necesario coleccionar los resultados de varios estudios en metaanálisis que permitan sacar conclusiones generales útiles en la práctica clínica y aplicables a distintos subgrupos de pacientes.

Esa fue una de las tareas de "The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration" (BPLTTC) (43). El BPLTTC realizó un metaanálisis en el que se investigaron los efectos de IECA, calcioantagonistas y otros medicamentos antihipertensivos en puntos finales cardiovasculares en

varias poblaciones de pacientes. El BPLTTC incluyó estudios que compararon medicamento vs placebo, estudios que compararon diferentes medicamentos entre sí, y estudios que compararon diferentes grados de control de la presión arterial.

Al compilar los resultados de los estudios que compararon IECA contra placebo (HOPE, PART 2, QUIET y SCAT), (1-4) se logró concluir que los IECA consiguen reducciones en el riesgo de:

Ataque cerebrovascular (ACV) 30% (IC 95% : 15-43%)

Enfermedad coronaria 20% (IC 95% : 1-18%)

Eventos cardiovasculares mayores 21% (IC 95% : 4-37%)

Muerte de origen cardiovascular 26% (IC 95% : 15-36%)

Muerte por cualquier causa 16% (IC 95% : 6-34%)

Al analizar los estudios que compararon IECA frente a diuréticos o betabloqueadores (STOP 2, UKPDS-HDS Y CAPP) (5-7), no hubo diferencias en reducción de riesgo de ACV, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, eventos cardiovasculares mayores, muerte cardiovascular, ni mortalidad total entre los dos grupos.

Al analizar los estudios que compararon IECA con calcioantagonistas (ABCD y STOP 2) (5,8), hubo reducción significativa en el riesgo de enfermedad coronaria en el grupo de IECA en comparación con calcioantagonistas Reducción=19%, (IC 95% : 3-32).

### Los hallazgos del ALLHAT

En el estudio ALLHAT (9) no se encontró diferencia significativa para el punto primario (enfermedad coronaria fatal o infarto miocárdico no fatal) entre clortalidona, lisinopril y amlodipino.

Un segundo metaanálisis realizado por Staessen y Wang (44), incluyó cinco estudios y 46.553 pacientes. En este metaanálisis se comparó la eficacia en puntos finales cardiovasculares de los IECA vs viejos medicamentos incluyendo calcio antagonistas (Uno de los cinco estudios era el ALLHAT).

No se encontraron diferencias significativas en la reducción de la mortalidad total, mortalidad cardiovascular, todos los eventos cardiovasculares, infarto miocárdico o insuficiencia cardíaca; pero los IECA brindaron una protección ligeramente menor contra el ACV que alcanzó significancia estadística:

Un hallazgo que ha resultado controvertible es que en el ALLHAT, la clortalidona brindó una reducción significativa del riesgo de insuficiencia cardíaca frente al lisinopril y al amlodipino. Sin embargo, en el ALLHAT, el 90% de los pacientes al tiempo de aleatorización ya tenían tratamiento antihipertensivo, mayoritariamente con diuréticos, así lo que realmente se comparó fue la continuación de un diurético vs el cambio a otra clase de drogas.

Los pacientes que venían con diuréticos y estaban con falla cardíaca compensada o latente fueron privados de su

terapia cuando no quedaron aleatorizados a clortalidona; en buena parte ésta puede ser la razón de los mejores resultados de la clortalidona en insuficiencia cardíaca en el ALLHAT, como quedó considerado en las Guías de la Sociedad Europea de Hipertensión y de la Sociedad Europea de Cardiología del año 2003 (28).

Adicionalmente, la mayor reducción de la presión sistólica, con clortalidona, nos deja la inquietud sobre si posiblemente los beneficios de la terapia antihipertensiva dependen mucho más de la reducción de la presión arterial, que del tipo de medicamento utilizado. Esta opinión ya fue expresada en las Guías de la OMS/SIH de 1999, (45) y puede confirmarse con los resultados del estudio INVEST, presentado en abril de este año durante la reunión del ACC en Chicago, y que comparó verapamilo más trandolapril vs betabloqueador más diurético en pacientes hipertensos con enfermedad cardíaca coronaria. El estudio INVEST no encontró diferencias en puntos finales cardiovasculares (muerte por cualquier causa, infarto miocárdico no fatal y ACV) entre los dos grupos.

### Conclusiones

De acuerdo con la evidencia disponible:

Comparados con placebo, los IECA brindan reducciones importantes de la mortalidad en pacientes con falla cardíaca.

Comparados con placebo, los IECA brindan reducciones importantes de la mortalidad en pacientes que han sufrido un infarto miocárdico reciente.

Comparados con placebo, los IECA brindan reducciones importantes de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos e hipertensos.

Los IECA son superiores a placebo en reducción de riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular.

Los IECA son superiores a los calcioantagonistas en prevención de la enfermedad coronaria.

Los calcioantagonistas son superiores a los IECA en prevención de ACV.

En nefropatía no diabética los IECA brindan claramente un beneficio independiente de la reducción en la tensión arterial. En pacientes con nefropatía diabética es tan importante el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona como el control estricto de la tensión arterial.

Los IECA son los fármacos recomendados para prevenir y tratar directamente la nefropatía en pacientes con diabetes tipo 1.

Tanto los IECA como los ARA II reducen la progresión de la nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2. Sin embargo, existe evidencia más sólida sobre el papel de los ARA II en la prevención de insuficiencia renal crónica o necesidad de trasplante renal.

Cuando el objetivo primario es la prevención de ACV recurrente, la primera opción terapéutica es combinación de IECA mas tiazida.

## Referencias

1. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of and angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *NEJM* 2000;**342**:145-53
2. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, et al. Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Ramipril, in Patients With Coronary or Other Occlusive Arterial Disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:438-43
3. Pitt B, O'Neill B, Feldman R, et al. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET): Evaluation of Chronic ACE Inhibitor Therapy in Patients With Ischemic Heart Disease and Preserved Left Ventricular Function. *Am J Cardiol* 1999;**83**:43-47
4. Teo K, Burton JR, Buller CE, 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
5. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; **354**:1751-56
6. 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
7. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, et al. For the CAPP study group: Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-lined therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic / beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001; **24**: 2091-2096. *Lancet* 1999; **353**:611-16
8. Estacio OR, Jeffers B, Riatt Wr, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *NEJM* 1998;**338**:645-52
9. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Group. 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 (ALLHAT). *JAMA* 2002;**288**:2981-2997
10. Black HR, Elliot WJ, Grandist G, Grambach P, Lucente T, White WB, et al. for the CONVINCENCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; **289**: 2073-2109
11. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;**356**:366-72
12. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. Randomized Double-Blind Comparison of a Calcium Antagonist and a Diuretic in Elderly Hypertensives. *Hypertension* 1999;**34**:1129-33
13. Lennart Hansson, Thomas Hedner, Per Lund-Johansen, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;**356**:359-65
14. Rosei EA, Dal Palù C, Leonetti G et al. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. *J Hypertension* 1997; **15**:1337-44
15. The SOLVD investigators. Effect of Enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *NEJM* 1991;**325**:293-302
16. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) study investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;**342**:821-28
17. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé 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. *NEJM* 1992;**327**:669-77
18. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen J, et al. A Clinical Trial of The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor Trandolapril In Patients With Left Ventricular Dysfunction After Myocardial Infarction. *NEJM* 1995;**333**:1670-76
19. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in The Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension Study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; **359**: 995-1003.
20. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and noninsulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;**321**:1440-4
21. Wright JT, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. For the African American Study of Kidney Disease in Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK Trial. *JAMA* 2002;**288**:2421-31
22. O'hare JP, Bilous R, Mitchel CL, et al. The ATLANTIS Study Group: Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type I diabetic patients without hypertension. Results of a randomised controlled trial. *Diabetes Care* 2000;**23**:1823-29
23. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;**358**:1033-41.
24. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 ; **345**: 851 -60.
25. Brenner B, Cooper M, De Zeeuw D, Keane W, et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in patients with type 2 diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2001 ; **345**: 861 -69
26. Outcome Results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in Patients with Hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;**21**:597-603
27. Pfeffer MA, McMurray J, Velásquez EJ, et al. Valsartan, Captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *NEJM* 2003;**349**:1893-1906.
28. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *The JNC Report, JAMA* 2003; **289**: 2560-78
29. Guidelines Committee, 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; **21**: 1011-53
30. Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, Mac-Mahon S. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure. A systematic overview of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1997; **18**: 560-5
31. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR, Pit B. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; **90**: 2056-69
32. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE inhibitor Trials. *JAMA* 1995; **273**: 1450-1456
33. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; **341**: 709-17
34. Pitt B, Komme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1309-21
35. Adler AL, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; **321**:412-29
36. Jafar TH, Schmidt CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001 ; **135**:73-87.
37. Ray PE, Aguilera G, Kopp JB, et al. Angiotensin II receptor-mediated proliferation of cultured human fetal mesangial cells. *Kidney Int* 1991 ;**40**: 764-71
38. Bakris GL, Bhandaru S, Akerstrom V, Re RN. ACE inhibitor-mediated attenuation of mesangial cell growth. A role for endothelin. *Am J Hypertens* 1994; **7**:583-90
39. Ichikawa I, Harris RC. Angiotensin actions in the kidney: renewed insight into the old hormone. *Kidney Int* 1991; **40**: 583-96
40. The EUCLID study group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; **349**: 1787-92
41. Mathiesen ER, Hommel E, Giese J, Parving H. Efficacy of Captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patient with microalbuminuria. *BMJ* 1991; **303**: 81-7.
42. Viberti GC, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF. Effect of Captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group. *JAMA* 1994; **271**: 275-9.
43. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other bloodpressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;**356**:1955-64
44. Staessen JA, Wang J, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction; a qualitative overview updated until March 2003. *J Hypertens* 2003; **21**: 1055-76.
45. Guidelines Sub-Committee, 1999, World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; **17**:151 -83.