

¿Todos los pacientes con enfermedad coronaria deben recibir inhibidores de la enzima convertidora?

Agonista

ARTURO CAGIDE¹

HOPE versus PEACE

¿Todos los pacientes con antecedentes vasculares deben estar medicados con fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina (R-A)? Esta pregunta cobra relevancia a la luz de los resultados contradictorios de los estudios HOPE (1) y PEACE. (2)

El estudio HOPE demostró que en pacientes con antecedentes vasculares, o diabetes asociada con otros factores de riesgo, en ausencia de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular e hipertensión arterial, el bloqueo R-A con ramipril inducía un cambio sustancial en la evolución de la enfermedad. En efecto, el tratamiento de 100 pacientes durante 4 años evitaba 15 eventos (muerte vascular, infarto o accidente cerebrovascular no fatales). Además, se reducían los nuevos casos de diabetes y la progresión al daño renal (Figura 1).

Un estudio clínico controlado confirmaba una hipótesis fisiopatológica de importancia crucial, como es el papel central del sistema R-A tisular en el desencadenamiento y la progresión de la enfermedad vascular.

El ensayo PEACE recientemente comunicado tuvo por objetivo confirmar la experiencia del estudio HOPE. En este caso, la población seleccionada, luego de recibir “el mejor tratamiento” actualmente disponible, fue aleatorizada a trandolapril / placebo. Llamativamente, luego de 4,8 años de seguimiento no hubo diferencias entre los grupos placebo y trandolapril (Figura 1).

Aceptando que el HOPE es un verdadero positivo y el PEACE un verdadero negativo, la explicación para estos hallazgos discordantes puede ser una de las siguientes:

- El trandolapril es inferior al ramipril.
- Hay diferencias en el riesgo de las poblaciones incluídas en ambos estudios.
- La elevada utilización de estatinas pudo neutralizar el beneficio del bloqueo R-A.
- El diseño del estudio PEACE fue inadecuado.

Que los resultados del HOPE y del PEACE se interpreten por la superioridad del ramipril respecto del trandolapril es una posibilidad que no puede afirmarse ni descartarse. Sin embargo, las experiencias con el trandolapril en diferentes escenarios clínicos no sostienen esta posibilidad.

Referente al riesgo de las poblaciones de cada ensayo, en la Tabla 1 se presenta una comparación de las características basales de los grupos control del HOPE y del PEACE. En este último, la presión arterial era inferior, la proporción de diabéticos era menor, más del 70% de los pacientes estaban revascularizados y un porcentaje similar recibían estatinas.

Acorde con estas características, la tasa de eventos vasculares difirió notablemente. La mortalidad cardiovascular, la mortalidad total y la proporción de la primera en relación con la segunda demuestran que ambas poblaciones difieren notoriamente (Tabla 1).

En definitiva, en el ensayo PEACE, el punto combinado de muerte cardiovascular, infarto no fatal y ACV no fatal resultó ligeramente superior a la mitad de la del HOPE (Figura 2).

Notablemente, en el PEACE el riesgo no difiere del de la población general pese a que más del 50% de los enfermos tenían antecedentes de infarto de miocardio.

Una tercera interpretación se refiere a la medicación concomitante. En opinión de algunos autores, el elevado empleo de estatinas podría haber neutralizado el bloqueo R-A al disminuir la disponibilidad de LDL para ser oxidado por la angiotensina vía activación del NADPH.

Existe, por último, un aspecto relacionado con el diseño del estudio. El punto final del estudio PEACE fue la tasa combinada de muerte vascular, IAM no fatal, ACV no fatal y necesidad de revascularización.

En la Tabla 2 se ilustra la revascularización basal y posaleatorización en el HOPE y en el PEACE. En este último, y pese a tratarse de una población con mejor perfil de riesgo, un 13% adicional de pacientes fue revascularizado durante el seguimiento. Es probable, debido a que la revascularización es un dato subjetivo sujeto a interpretación, que su indicación no haya tenido un fundamento preciso, razón por la cual no difirió en los grupos en comparación. De ser así, quedó limitada la posibilidad de demostrar una diferencia en un punto final duro e incuestionable como es el IAM.

BLOQUEO RENINA-ANGIOTENSINA EN PREVENCIÓN SECUNDARIA Y PRIMARIA

Más allá de las consideraciones anteriores, el problema por resolver es cómo trasladamos evidencias contradictorias a la práctica cotidiana.

¹ Hospital Italiano de Buenos Aires

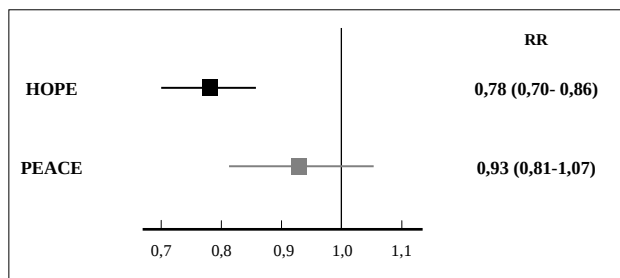


Fig. 1. Riesgo relativo (RR) e intervalo de confianza de muerte vascular, infarto (IAM) no fatal y accidente cerebrovascular (ACV) no fatal. En el PEACE la diferencia no fue significativa.

TABLA 1
Características basales de ambos ensayos.
En la parte inferior se comparan datos evolutivos

	HOPE	PEACE
Edad	67 años	65 años
Presión arterial	139 / 79	133 / 78
Diabetes	38 %	16%
Frac. eyección	> 40: 100 (?)	> 50: 85%
Estatinas	29%	70%
Revascularización	40%	72%
Mortalidad total	2,4% / año	1,6% / año
Mortalidad cardiovascular	1,5% / año	0,75% / año
% muerte cardiovascular	63%	47%

Si rescatamos como cuestión central que la diferencia del pronóstico es el principal determinante del resultado dispar de ambos ensayos, el interrogante para responder es si la población que asistimos es de riesgo bajo o alto o, dicho de otra forma, si el paciente que nos consulta pertenece al HOPE o al enfermo superseleccionado del PEACE.

Responde a las características del HOPE todo paciente en prevención secundaria, a menos que estén presentes un conjunto de indicadores favorables como revascularización coronaria completa, función ventricular preservada, ausencia de enfermedad vascular sistémica, diabetes o microalbuminuria. Como en el paciente con antecedentes coronarios esta posibilidad es la excepción más que la regla, el bloqueo R-A queda plenamente justificado en una amplia mayoría de enfermos con antecedentes vasculares.

En prevención primaria, la diabetes asociada con dos o más factores de riesgo, sobre todo en el anciano, eleva el riesgo al nivel en el que el bloqueo del sistema renina-angiotensina alcanza relevancia clínica.

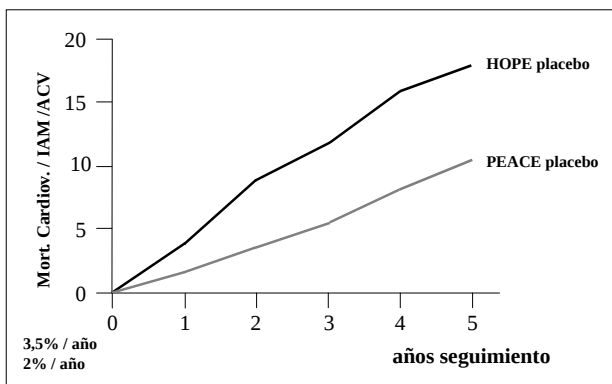


Fig. 2. Se ilustra la tasa de muerte vascular, infarto (IAM) no fatal y accidente cerebrovascular (ACV) no fatal en los grupos placebo de ambos ensayos. La mortalidad en el primer año fue del 3,5% en el HOPE y del 2% en el PEACE.

TABLA 2
Revascularización basal y en seguimiento.
La tasa elevada de revascularización basal del PEACE se asoció con un porcentaje ligeramente inferior posaleatorización. Véase explicación en el texto

	HOPE		PEACE	
	Plac.	Act.	Plac.	Act.
Revascularización basal	43	44	72	72
ATC / CRM (%)				
Revascularización seguimiento	18	16	13	13
ATC / CRM (%)				

En definitiva, ante la pregunta de si todo paciente con antecedentes vasculares, no hipertenso y en ausencia de insuficiencia cardíaca debe ser medicado con inhibidores de la enzima de conversión o bloqueantes del receptor de la angiotensina, la respuesta es afirmativa, toda vez que ese enfermo vez reúna las características del HOPE. El planteo puede presentarse en términos negativos: ¿Mi paciente con antecedentes vasculares tiene las condiciones excepcionales del PEACE como para no medicarlo? En este caso, la mayoría de las veces el interrogante sólo admite una respuesta negativa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects 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;342:145-53.
2. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, et al; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-68.

Antagonista

FERNANDO BOTTO¹

Existe acuerdo en que los pacientes coronarios deben recibir aspirina y betabloqueantes y, con frecuencia, hipolipemiantes. La indicación adicional de inhibidores de la enzima convertidora (IECA) ha sido propuesta en los últimos años y avalada por recomendaciones de expertos; sin embargo, *“las evidencias no son suficientes para afirmar que todo paciente coronario debe recibirlos”*.

Seguidamente, defenderé esta posición excluyendo de la discusión a los pacientes con disfunción ventricular sistólica significativa, quienes deben recibir un IECA debido a beneficios ampliamente conocidos.

ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Los estudios HOPE (ramipril *versus* placebo, publicado en el año 2000) (1) y EUROPA (perindopril *versus* placebo, año 2003) (2) fueron positivos y sustentan la indicación de IECA en pacientes coronarios. En contra, el estudio PEACE (trandolapril *versus* placebo, año 2004) (3) fue negativo. Podríamos especular en diferencias de “clase” de estas drogas; sin embargo, un análisis detallado (Tabla 1) muestra que la población del estudio HOPE era de mayor riesgo que la del PEACE por mayor edad, mayor TA sistólica basal, más del doble de diabéticos, menor revascularización previa, muy baja utilización de betabloqueantes y estatinas y TA alcanzada al final del estudio mayor que la inicial del PEACE. Esto se manifiesta en la mortalidad cardiovascular del grupo placebo que en el estudio HOPE alcanza más del doble que en el PEACE (8,1% *versus* 3,7%). El estudio EUROPA tiene una población con características intermedias (mortalidad cardiovascular con placebo del 4,1%). Dado que el HOPE incluyó pacientes entre 1993 y 1995 y el PEACE entre 1996 y 2000, podemos deducir que estrategias contemporáneas con mayor indicación de betabloqueantes y estatinas, sumadas a una mayor tendencia a la revascularización, reducirían los riesgos potenciales y así, el beneficio y la necesidad de un IECA.

Por otro lado, metodológicamente existe una fuerte debilidad de estos estudios: ninguno incluyó un grupo “control” con otro antihipertensivo, tal como los bloqueantes cálcicos, que en estudios recientes (ALLHAT, (4) VALUE, (5) ASCOT-BPLA) y en la metarregresión publicada por Staessen (6) han demostrado, al menos, igualar los beneficios de los IECA, los antagonistas de la angiotensina, los diuréticos y de los betabloqueantes.

Hay dos estudios con bloqueantes cálcicos que incluyeron todos pacientes coronarios: ACTION, (7) que comparó el agregado de nifedipina *versus* placebo, y CAMELOT, (8) que comparó amlodipina con placebo

e incluyó otro grupo con enalapril para evitar la limitación planteada previamente. Además, se diseñó un subestudio con ultrasonido intravascular (IVUS) coronario para evaluar las propiedades antiateroscleróticas propuestas para estas drogas.

El estudio ACTION no mostró beneficios ni perjuicios con nifedipina en cuanto al punto final primario combinado, pero redujo significativamente la necesidad de coronariografía y de revascularización.

El estudio CAMELOT es más interesante. Si bien es la muestra más pequeña, todos son pacientes coronarios por angiografía y con TA controlada (< 140/90), representando la TA basal más baja de todos los estudios en enfermos coronarios. Además, un porcentaje alto estaba medicado con AAS, betabloqueantes y estatinas (Tabla 1). A 2 años, y luego de una caída semejante de la TA con amlodipina y enalapril (-5/-3 TAS/TAD), la amlodipina redujo significativamente los eventos cardiovasculares *versus* placebo (incluyó puntos finales “duros” y “blandos”), a expensas de revascularización coronaria e internación por angina inestable. Con respecto al enalapril, no fue mejor que el placebo (resultado similar al del estudio PEACE). La amlodipina redujo un 41% las internaciones por angina inestable en comparación con el enalapril, resultado atribuible a las conocidas propiedades antiisquémicas de los bloqueantes cálcicos. En un análisis *post-hoc* de un punto final duro (muerte, IAM y *stroke* no fatal), cada droga activa *versus* placebo, y combinadas, redujeron dichos eventos en un 30%, con una tendencia favorable aunque no significativa.

En resumen, los IECA han mostrado resultados dispares en distintos estudios. Fueron útiles (*versus* placebo) en pacientes de riesgo alto tratados insuficientemente y no agregaron beneficios cuando se adicionaron a poblaciones “bien” medicadas con AAS, betabloqueantes y estatinas. Cuando se compararon con otro hipotensor (amlodipina), fueron semejantes o inferiores.

CONSIDERACIONES FISIOPATOLÓGICAS

Existen dos mecanismos fisiopatológicos capaces de brindar protección vascular y efectos antiateroscleróticos. Uno a través de la reducción de la presión arterial y el otro, a través de los llamados efectos pleiotrópicos. ¿Cuál mecanismo es más importante?, ¿son independientes?

Un metaanálisis que evaluó diferentes tipos de hipotensores (IECA, antagonistas de la angiotensina, bloqueantes cálcicos, diuréticos y betabloqueantes) incluyó 29 estudios en poblaciones con HTA, diabetes, enfermedad coronaria, vascular periférica, cere-

¹ Jefe de Unidad Coronaria e Internación - Instituto Cardiovascular de Buenos Aires

brovascular o renal. (9) Se analizaron 162.341 pacientes y alrededor de 17.350 eventos cardiovasculares. Independientemente del tipo de droga indicada, se confirmó un hecho conocido: *a mayor reducción de la TA hay mayores beneficios respecto de riesgos cardiovasculares*. Pero más importante aún, se observó que pequeñas reducciones de la TAS y la TAD (hasta 4 y 2 mm Hg promedio, respectivamente) producen beneficios clínicos significativos que incluyen mortalidad cardiovascular y total.

La metarregresión de Staessen incluyó 27 estudios con diferentes esquemas hipotensores y 136.124 pacientes analizados. (6) Claramente se observó una relación lineal entre el *odds ratio* (OR) para mortalidad cardiovascular y la reducción de la TA sistólica y una relación curvilínea para otros eventos cardiovasculares, como IAM y *stroke* (Figura 1).

Al aplicar estas relaciones para predecir eventos mayores en el estudio HOPE, según los valores de reducción de TAS/TAD con ramipril (-3,3/-1 mm Hg), no hubo diferencia significativa entre los OR esperados y los observados. Vale decir que dicha reducción tensional, aunque pequeña, alcanzó para obtener beneficios con el IECA (especialmente en población de riesgo alto) y posiblemente hubo un beneficio escaso o nulo atribuible a los efectos pleiotrópicos. En una carta, los autores del estudio HOPE publicaron resultados favorables al IECA por encima y por debajo de la mediana de TA basal (138/80 mm Hg), destacando las ventajas en este último grupo de "normotensos". (10) Sin embargo, dicho punto de corte sigue siendo "elevado" como para entender que por debajo son pacientes de menor riesgo. De hecho, el grupo placebo del análisis principal alcanzó una TA final de 139/77 mm Hg. Además, una TAS de 138 mm Hg es superior a la obtenida al final en todas las ramas de droga activa y placebo en los estudios EUROPA, PEACE, ACTION y CAMELOT (Tabla 1).

Los efectos pleiotrópicos son mecanismos antiateroscleróticos basados en la mejora de la función

endotelial por una mayor producción de óxido nítrico, disminución del estrés oxidativo, reducción de la proliferación/migración de las células musculares lisas y efectos antiinflamatorios. Se han demostrado *in vitro* o *in vivo* en animales con IECA, bloqueantes cálcicos y estatinas. En seres humanos son de difícil evaluación y se plantean cuando se observa una reducción de eventos mayor que la esperada, o bien con la evaluación directa de la pared vascular al objetivar una aparición menor de nuevas placas ateroscleróticas o un grado menor de progresión de las existentes.

En las arterias carótidas, mediante la medición del grosor miointimal por eco-Doppler, dichos efectos se han confirmado en dos estudios: en el SECURE (subestudio del HOPE) hubo beneficios con 10 mg de ramipril, pero no con 2,5 mg a pesar de una reducción de la TA semejante, (11) y en el PREVENT, con 10 mg de amlodipina. (12) Pero también hubo un estudio negativo (PART-2) realizado con ramipril 5-10 mg. (13)

En las arterias coronarias, ni el estudio SCAT (enalapril 15 mg/día), (14) el QUIET (quinapril) (15) ni el PREVENT (amlodipina) (12) mostraron beneficios mediante la medición con angiografía cuantitativa. Es probable que la elección del método de imágenes haya sido inadecuada, dado que la angiografía es un "luminograma" y no evalúa el grosor de la pared arterial. Por eso se diseñó el subestudio de CAMELOT con IVUS, que comparó amlodipina con placebo y también con enalapril. (8) Así, los pacientes con TA por encima de la media tuvieron progresión de la aterosclerosis con placebo, una tendencia a la progresión con enalapril y ausencia de ella con amlodipina. A su vez, la amlodipina fue significativamente mejor que el placebo y hubo una tendencia a un efecto antiaterosclerótico mayor que con el enalapril. En pacientes con TA inferior a la media no hubo diferencia alguna. Así, pudo demostrarse que es más importante bajar la TA que los efectos adicionales, que igualmente impresionan que son mayores con amlodipina. A partir de estos datos se construyó una relación li-

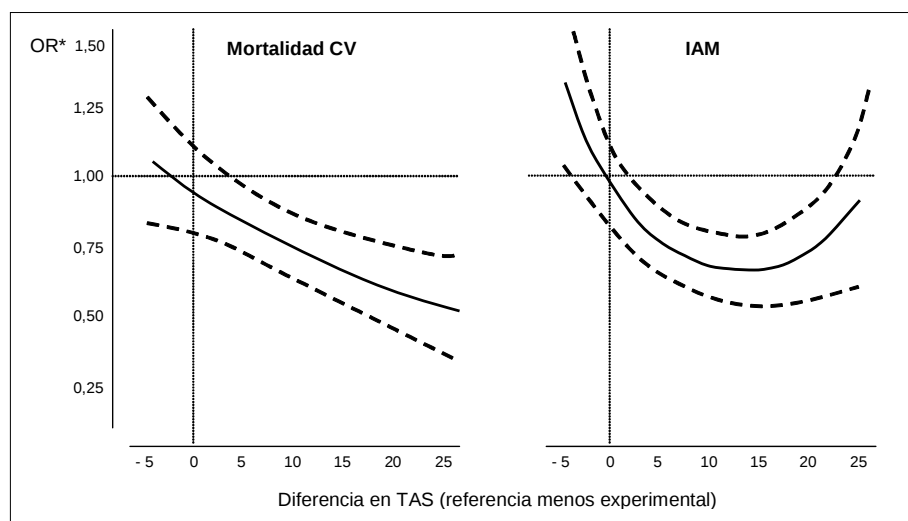


Fig. 1. Relación entre odds ratios para mortalidad CV e IAM según diferencias obtenidas en TA sistólica. (6)

* OR experimental/referencia.

** Diferencias negativas indican mayor control con droga de referencia.

TABLA 1
Comparación entre estudios con hipotensores desarrollados en pacientes coronarios

	HOPE	EUROPA	PEACE	ACTION	CAMELOT
Comparación	Ramipril / placebo	Perindopril / placebo	Trandolapril / placebo	Nifedipina / placebo	Amlodipina / placebo / enalapril
Año	1993-1995	1997-2000	1996-2000	1996-1998	1999-2004
N	9.297	12.218	8.290	7.665	1.997
Edad	66	60	64	63,5	58
TAS basal	139	137	134	137,4	129
TAD basal	79	82	78	79,8	77,5
Diabetes	38,5	12,3	17	14,5	18
IAM previo	52,6	65	55	51	38
Revascularización previa	40	55	72	44,7	35
AAS	76	92	91	86	95
Betabloqueantes	39,5	62	60	79	75
Estatinas	28,5	57	70	68	83
TAS final	R: 136 pl: 139	P: 128 pl: 133	T: 129,6 pl: 131,6	N: 131 pl: 135,5	A: 124,7 pl: 129,6*
TAD final	R: 76 pl: 77	P: 78 pl: 80	T: 74,4 pl: 75,6	N: 75,6 pl: 78	A: 75,5 pl: 78,2*
Diferencia TAS/TAD**	-3 / -1	-5 / -2	-3 / -1,2	-4,2 / -2,5	-5,5 / -3,1*
Muerte CV (placebo)	8,1	4,1	3,7	2,4	0,3

pl: placebo, R: ramipril, P: perindopril, T: trandolapril, N: nifedipina, A: amlodipina.

* Se considera comparación amlodipina/placebo. ** Al final, *versus* placebo

neal entre la reducción de la TAS y la progresión del ateroma, de manera que no hay progresión con una reducción de la TAS de 10 mm Hg y existe regresión con una reducción mayor de 10 mm Hg (Figura 2).

La evidencia fisiopatológica señala, entonces, que los efectos pleiotrópicos de los antihipertensivos se expresan con TA elevada, aunque sean elevaciones pequeñas (por debajo de los niveles de las recomendaciones actuales). Ambos efectos (hipotensor y pleiotrópico) parecen ser independientes, aunque bajar la TA es el predominante y es suficiente para lograr los beneficios.

IMPLICACIONES EN LAS DECISIONES MÉDICAS

Los estudios positivos con IECA en pacientes coronarios representan una “ilusión” generada por una población de riesgo elevado por sus características biológicas, sumado a un riesgo mayor por el escaso uso de aspirinas, betabloqueantes y estatinas. En este escenario, una reducción pequeña de la TA fue suficiente para mostrar beneficios con la droga activa. El fracaso del estudio PEACE confirma lo expuesto. Sin embargo, los estudios HOPE y EUROPA generaron hipótesis fisiopatológicas que “despertaron” la investigación de reducir la TA en pacientes coronarios aun por debajo de lo recomendado por expertos.

De esta revisión surgen algunos mensajes:

1. Bajar la TA (sobre todo sistólica) es el mecanismo más importante de beneficio al indicar antihipertensivos en pacientes coronarios. Existe un efecto protector vascular directo, pero es menos destacado.
2. A mayor reducción de la TA se obtienen mayores beneficios, especialmente en pacientes con mayor

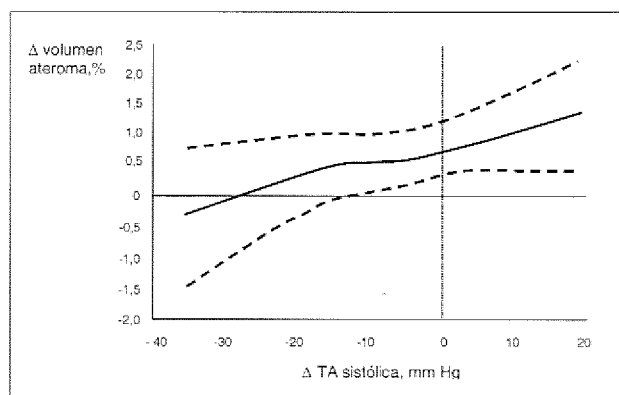


Fig. 2. Cambio en el volumen del ateroma según cambios en la TA sistólica. (8)

riesgo basal, en quienes aun reducciones pequeñas (2-3 mm Hg de TAS) son favorables.

3. A partir de 10 mm Hg de reducción de la TA sistólica puede detenerse la progresión de la aterosclerosis y puede observarse regresión con cifras mayores.
4. A mayor agresión de la integridad vascular (más TA, más LDL, más cigarrillos, etc.), mayor beneficio con intervenciones de prevención secundaria.

En una primera etapa, nuestros pacientes coronarios deben alcanzar niveles de TA inferiores a lo propuesto por el JNC VII, el cual recomienda menos de 140/90 en general y menos de 135/80 en diabéticos e insuficientes renales. Sorpresivamente, los pacientes coronarios no tienen un objetivo más estricto, como los subgrupos anteriores (¿son de menor riesgo?).

A partir de esta revisión, en pacientes coronarios aconsejaría que se llegara a valores cercanos a 125/75 mm Hg, inicialmente, con medidas estrictas de prevención secundaria (dieta, ejercicio, reducción de peso, etc.), sumadas a los betabloqueantes que ya reciben como antiisquémicos, o bien bloqueantes cálcicos si hay contraindicaciones, efectos adversos o respuesta insuficiente a los anteriores. Recién entonces, si no se logran los objetivos de TA planteados, agregaría un IECA en caso de presencia de diabetes o insuficiencia renal o amlodipina en ausencia de ellas.

Como vimos, todos los pacientes coronarios no deben recibir un IECA.

Finalmente, puede ocurrir que el bombardeo polifarmacéutico “distriga” el esfuerzo del médico de recomendar modificaciones del estilo de vida, que son las que brindan grandes beneficios a bajos costos. Y eso significaría volver a empezar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects 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; 342:145-53.
2. Fox KM; 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.
3. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, et al; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351:2058-68.
4. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 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;288:2981-97.
5. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
6. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-15.
7. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al; A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-57.
8. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al; CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-25.
9. Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
10. Sleight P, Yusuf S, Pogue J, Tsuyuki R, Diaz R, Probstfield J; Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. Blood-pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE study. *Lancet* 2001; 358:2130-1.
11. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, Doris C, Yi Q, Smith S, et al; SECURE Investigators. 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.
12. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000;102:1503-10.
13. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Clague A, Mhurchu CN, Clark T, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:438-43.
14. Teo KK, Burton JR, Buller CE, Plante S, Catellier D, Tymchak W, 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.
15. Pitt B, O'Neill B, Feldman R, Ferrari R, Schwartz L, Mudra H, et al; QUIET Study Group. 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* 2001;87:1058-63.

RÉPLICA DEL AGONISTA

1. Evidencias

La evidencia no es un dato dicotómico definido por presencia-ausencia, sino que existe lo que podríamos denominar grados de evidencia. Es una evidencia firme la reducción de la mortalidad, del infarto y del accidente cerebrovascular. Los mecanismos fisiopatológicos como el efecto pleiotrópico o antiinflamatorio, o la variación del luminograma en una coronariografía o de la media aritmética del volumen ecográfico de una placa aterosclerótica son evidencias poco débiles y de valor limitado a la hora de tomar decisiones.

2. Presión arterial y riesgo vascular

Sin lugar a dudas que en hipertensión arterial hay una relación estrecha entre el descenso de la presión y el beneficio clínico. No a nivel individual, pero sí cuando se analizan poblaciones, disminuciones de sólo 2-3 mm Hg “justifican” una reducción significativa de las complicaciones vasculares. Por otro lado, comparo el concepto de que el “valor normal” de la presión debe adaptarse al riesgo global del paciente: a mayor riesgo menor nivel de presión como objetivo del tratamiento antihipertensivo.

3. Estudios clínicos en hipertensión versus estudios clínicos en enfermedad coronaria

Los estudios clínicos controlados en hipertensos sin patología vascular no aplican al paciente con antecedentes de enfermedad coronaria. Las diferencias entre dos poblaciones, una con un riesgo del 1% / año (hipertensos) y otra (coronarios) con un riesgo del

3-4% / año no es sólo cuantitativa, sino cualitativa como veremos a continuación.

4. Ensayos clínicos con inhibidores de la enzima de conversión y con bloqueantes cálcicos

Desde mi punto de vista no existen resultados dispares con inhibidores de la enzima de conversión (IEC). Con estos fármacos se ha demostrado un beneficio clínico incuestionable en insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular asintomática, posinfarto de miocardio y enfermedad coronaria crónica.

Como casi el 40% de los pacientes incluidos en estos ensayos tenían antecedentes de hipertensión arterial, el efecto de los IEC en el enfermo coronario e hipertenso ha quedado totalmente validado.

Con bloqueantes cálcicos no sólo no se ha comprobado un beneficio similar, sino que han resultado perjudiciales en varias instancias clínicas.

Además, el efecto sobre los nuevos casos de diabetes favorece a los IEC sobre los bloqueantes cálcicos.

Es por ello que la diferencia entre la población de un ensayo en hipertensos y la población de un ensayo en coronarios difiere no sólo en términos cuantitativos, sino cualitativos.

5. CAMELOT y PEACE

Para concluir en la consistencia de la información acerca del beneficio de los IEC en el paciente coronario, debemos considerar dos estudios de resultados aparentemente discordantes.

En el estudio CAMELOT no hubo diferencias entre amlodipina y enalapril en el punto final combinado de muerte, infarto no fatal y accidente cerebrovascular no fatal. Las diferencias sobre evidencias blandas, como ya adelantamos, no alcanzan para concluir en la superioridad de un fármaco con respecto a otro, sobre todo cuando ambos fármacos se comparan en el escenario amplio de la enfermedad coronaria.

Con respecto al estudio PEACE, ya señalamos que se trata de una población de muy bajo riesgo, con una proporción tan elevada de pacientes revascularizados que no resulta representativa del paciente coronario. Acorde con esta interpretación es el hallazgo contradictorio que desde una presión basal de 134/78 mm Hg, un descenso de la presión de 4,5 mm Hg con trandolapril *versus* 1,5 mm Hg con placebo no se asoció con diferencias clínicas.

6. Conclusión obvia

El riesgo (muerte infarto no fatal) de un paciente con enfermedad coronaria habitualmente es superior al 4% / año. En esta condición, la indicación de IEC está respaldada por evidencias firmes. El obvio que si ha-

biendo alcanzado una dosis plena la presión arterial está elevada, debe asociarse otro hipotensor.

RÉPLICA DEL ANTAGONISTA

Hemos coincidido en que las diferencias de las poblaciones de los estudios HOPE (alto riesgo) y PEACE (bajo riesgo) determinaron la presencia o la ausencia de beneficios. También, en que los pacientes coronarios diabéticos o con disfunción ventricular significativa deben recibir un IECA. Sin embargo, la mayoría no tiene alguna de estas dos condiciones y no deben recibir un IECA como opción inicial.

Observemos los patrones de tratamiento contemporáneo en prevención secundaria, incluido nuestro medio:

- EUROASPIRE 2 (1999-2000) mostró una indicación de AAS 86%, betabloqueantes 63% e hipolipemiantes 82%.
- Registro OFFICE de la SAC (Argentina 2003), AAS 83%, betabloqueantes 56% e hipolipemiantes 55%.
- Registro GESICA (Buenos Aires 2002-2003), AAS 95%, betabloqueantes 75% y estatinas 57,4%.

Como vemos, en los últimos años ha aumentado la indicación de fármacos basada en recomendaciones fuertes, que genera poblaciones de menor riesgo más “parecidas” a PEACE que a HOPE. Entonces, ¿es necesario agregar un IECA?

Indudablemente, es mucho más importante valorar el “riesgo global” del paciente individual y, en ese contexto, bajar la TA a valores óptimos es un gran objetivo; también obtener un LDL < 100 mg/dl. Y esto no es poca cosa. En el Registro OFFICE, el 56% tenía la TA > 130/80 y el 83% el LDL > 100 mg/dl. Y en GESICA, el 31% tenía la TA elevada y el 74,5% LDL > 100 mg/dl.

Entonces, primero lo primero. Además de AAS y betabloqueantes, bajemos la TA y el LDL a niveles óptimos con medidas higiénico-dietéticas estrictas. Eduquemos a nuestro paciente. Y si no alcanza, indiquemos hipolipemiantes y algún otro antihipertensivo, probablemente amlodipina por las razones ya expuestas. Finalmente, si es posible, revascularicemos a quienes tengan características clínicas o pruebas funcionales de riesgo elevado.

El Dr. Arturo Cagide, quien nos tiene acostumbrados a sus esclarecedores análisis de la información, ha tenido que defender la posición más difícil y, seguramente, reconocerá que no todos sus pacientes coronarios están medicados con un inhibidor de la enzima convertidora...

...“I HOPE PEACE”.

Dr. Fernando Botto