

## Eficacia clínica y uso práctico de los inhibidores del sistema renina angiotensina en la enfermedad cardiovascular

### INTRODUCCIÓN

El sistema renina-angiotensina juega un papel en la fisiopatología cardiovascular, ya que afecta a la regulación del volumen de líquido, balance electrolítico, volumen sanguíneo, procesos de remodelación miocárdica y arritmogénesis. En la actualidad este sistema se puede bloquear utilizando los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA2) y los inhibidores de la renina, de los que en la actualidad solo se encuentra comercializado el aliskiren. A continuación evaluamos los datos de eficacia disponibles en la actualidad.

### PREVENCIÓN PRIMARIA

#### HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Tanto los IECA como los ARA2 producen descensos de la tensión arterial (TA) a nivel periférico similares entre ellos y con los principales grupos de fármacos antihipertensivos<sup>1</sup>. El aliskiren descende la TA de forma similar a los IECA y ARA2<sup>2</sup>.

Un análisis combinado de los estudios STOP-2<sup>3</sup> y ABDC<sup>4</sup> mostró una reducción en el riesgo de cardiopatía isquémica en los pacientes asignados a recibir un IECA, dato semejante al obtenido en el segundo estudio clínico australiano (ANBP-2)<sup>5</sup>. Sin embargo, en el ALLHAT<sup>6</sup> el IECA se asoció a una mayor tasa de enfermedad cardiovascular combinada, ictus e insuficiencia cardiaca frente a la clortalidona.

Aunque se ha afirmado que los ARA2 aportan una menor protección contra el infarto<sup>7,8</sup>, o incluso lo aumenta<sup>9</sup>, esto no ha sido confirmado por el reciente estudio ONTARGET<sup>10</sup> y diversos metaanálisis<sup>11-13</sup> que muestran una incidencia de IAM similar a los IECA.

No existen estudios en la actualidad con el aliskiren que demuestren su eficacia en disminuir eventos en pacientes hipertensos sin enfermedad cardiovascular.

### PREVENCIÓN SECUNDARIA

#### INSUFICIENCIA CARDIACA SISTÓLICA

El beneficio clínico de los IECA, observado en los estudios SOLVD<sup>14</sup> y CONSENSUS<sup>15</sup>, en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica (función sistólica ventricular reducida, fracción de eyección < 40%)

clínica incluye una reducción de la mortalidad, la rehospitalización, el progreso de la insuficiencia cardiaca y la muerte súbita<sup>16</sup>. También los ensayos AIRE<sup>17</sup>, SAVE<sup>18</sup>, TRACE<sup>19</sup> han demostrado disminuir la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca clínica tras un IAM.

El estudio SOLVD-P<sup>20</sup> en pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática, el IECA demostró disminuir la mortalidad y rehospitalización por insuficiencia cardiaca, pero no la mortalidad por cualquier causa, aunque la prolongación seguimiento del estudio SOLVD-P en 12 años<sup>21</sup> sí mostró una disminución de la mortalidad total.

Los IECA en pacientes con una función sistólica ventricular izquierda reducida (fracción de eyección < 40%) prolongan la supervivencia, retrasan la progresión de la insuficiencia cardiaca y mejoran la calidad de vida. En la mayoría de estudios<sup>22,23</sup>, aunque no en todos<sup>24</sup>, se asocia a un aumento de la capacidad de ejercicio.

Diferentes estudios que comparan IECA y ARA2 en pacientes con Insuficiencia cardiaca<sup>25-28</sup> no han demostrado diferencias significativas entre ellos.

Un metaanálisis<sup>12</sup> revela que:

- Los IECA y ARA2 reducen la mortalidad por cualquier causa y la rehospitalización por insuficiencia cardiaca comparados con placebo
- No existía diferencias entre los IECA y ARA2
- La combinación de IECA y ARA2 redujo las hospitalizaciones, pero no la mortalidad total comparados con la monoterapia.

La combinación de aliskiren al losartan fue superior a la administración del losartan en monoterapia en la reducción de la concentración plasmática del péptido natriurético cerebral, conocido marcador de la insuficiencia cardiaca<sup>29</sup>.

#### INSUFICIENCIA CARDIACA DIASTÓLICA

Existe poca información del uso de estos medicamentos en esta situación. Los principales estudios, I-PRESERVE<sup>30</sup>, PEP-CHF<sup>31</sup>, CHARM-preserved<sup>32</sup>, no aportan beneficios en pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica normal. En caso de precisar un antihipertensivo, la Sociedad Europea de Cardiología recomienda en estas situaciones un IECA, siendo el ARA2 una alternativa<sup>33</sup>.

## INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Los beneficios de estos fármacos cuando presenta insuficiencia cardiaca tras un IAM ya se han comentado anteriormente.

Cuando no existe insuficiencia cardiaca postIAM, un metaanálisis<sup>34</sup> de 6 ensayos clínicos (HOPE, QUIET, EUROPA, PEACE, PART-2 y CAMELOT) en pacientes con enfermedad coronaria y función ventricular izquierda conservada mostró que los IECAS reducen la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa, los IAM no fatales y los ictus. No existen estudios en estas situaciones con ARA2 o aliskiren.

## ICTUS

En pacientes que han sufrido un ictus, el estudio PROGRESS<sup>35</sup> con perindopril e indapamida redujo la incidencia de nuevos ictus y episodios vasculares mayores, tanto en pacientes hipertensos como normotensos. Hoy en día figura como tratamiento de elección en las guías de la Sociedad Española de Neurología y de Medicina Familiar<sup>36</sup>.

En el ensayo MOSES<sup>37</sup>, el eprosartan redujo la incidencia de episodios cardiovasculares y recurrencia del ictus frente al nitrendipino. Sin embargo, en el estudio PROFESS<sup>38</sup> no existió diferencias en cuanto al ictus recurrente ni los eventos cardiovasculares mayores al comparar el telmisartan con placebo en pacientes con ictus previos.

## CONCLUSIONES

**Los IECA constituyen el tratamiento de elección en las situaciones anteriores, siendo los ARA2 una alternativa cuando los IECA estén indicados y no sean tolerados. La eficacia clínica es similar con ambas terapias (salvo en el postIAM sin insuficiencia cardiaca ni en los ictus donde los estudios apoyan el uso del IECA), lo que junto al menor coste convierten a los IECA en la terapia más eficiente. El aliskiren se encuentra pendiente de resultados a largo plazo, en monoterapia y en eventos duros. En la actualidad solo presenta evidencias como terapia acompañante en la insuficiencia cardiaca.**

## BIBLIOGRAFÍA

- Conlin PR, Spence JD, Williams B, et al. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy?. *Am J Hypertens* 2000;13:418-26.
- Musini VM, Fortin PM, Bassett K, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD007066. DOI: 10.1002/14651858.CD007066.pub2.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *BMJ* 2004;329:1248-1249.
- Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation* 2006;114:838-854.
- Opie LH, Schall R. Evidence-based evaluation of calcium channel blockers for hypertension: equality of mortality and cardiovascular risk relative to conventional therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:315-22.
- ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-1559.
- Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancina G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens* 2008; 26:1282-1289.
- Volpe M, Tocci G, Sciarretta S, Verdecchia P, Trimarco B, Mancina G. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: an updated analysis of randomized clinical trials. *J Hypertens* 2009; 27:941-946.
- Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-analysis: Angiotensin-Receptor Blockers in Chronic Heart Failure and High-Risk Acute Myocardial Infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 693-704.
- 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.
- The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316:1429-35.
- 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.
- 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.
- 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.
- orp-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.
- 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.
- Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, et al. Effect of enalapril on 12 year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003;361:1843-8.
- 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.
- 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.
- 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.
- Pitt B, A Poole-Wilson PA, Segl R. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7.
- 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.
- Pfeffer MA, McMurray JVV, Velazquez 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.
- McMurray JV, Östergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function taking angiotensin converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362: 767-71.
- Seed A, Gardner R, McMurray J, Hillier C, Murdoch D, MacFadyen R, Bobillier A, Mann J, McDonagh T. Neurohumoral effects of the new orally active renin inhibitor, aliskiren, in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:1120-1127.
- Massie BM, et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2008 0: NEJMoa0805450
- Cleland J, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 2338-2345. doi:10.1093/eurheartj/ehl250
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, Mc-Murray JJ, et al. CHARM Investigators 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.
- Grupo de trabajo sobre inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina de la Sociedad Europea de Cardiología. Documento de consenso de Expertos sobre el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en la enfermedad cardiovascular. *Rev Esp cardiol* 2004; 57: 1213-32
- Al-Mallah M, Tleyjeh I, Abdel-Latif A, Weaver D. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Coronary Artery Disease and Preserved Left Ventricular Systolic Function. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47:1576-1583.
- 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.
- Gil Nuñez A, Domínguez Sardiña M. Manejo coordinado y prevención del ictus. Consenso de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC) y del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología (GEECV-SEN). *Neurología* 2007; 3 (Suppl 2): 1-50.
- Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al, MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke. Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005;36:1218-26.
- Yusuf et al. Telmisartan to Prevent recurrent Stroke and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2008; 359: 1225-37.

**AUTORES:** Aguiar Bautista JA (Médico de Familia, DGF), Moreno Valentín G (Médico de Familia, DGF), Nieto Lago V (Cardiólogo, CHUIMI), Morales González J (Cardiólogo, HUGC Dr. Negrín), Montes Gómez E (Médico de Familia, DGF), Martín Torres M (Farmacéutica, GAP Gran Canaria), López Navarro A (Farmacéutica, GAP Gran Canaria).

**Edita:** Dirección General de Farmacia del Servicio Canario de Salud / SERVICIO CANARIO DE SALUD. **ISSN:** 1889-0989. **Depósito Legal:** GC 1103-2008. Pueden solicitar el envío electrónico de los infarmas remitiendo un correo a jagubau@gobiernodecanarias.org