

Perindopril y prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria estable

Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. (The EUROPA study). *Lancet* 2003; 362:782-8.

Objetivo

Reducir del riesgo de muerte en un 21% por causas cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal y paro cardíaco con resucitación exitosa mediante el uso de perindopril, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) de acción prolongada.

Diseño

Ensayo clínico multicéntrico, randomizado y controlado.

Participaron

424 centros de 24 ciudades europeas, desde octubre de 1997 hasta enero de 2000. Tiempo medio de seguimiento de 4,2 años.

Participantes

Se reclutaron 13,655 pacientes mayores de 18 años, sin falla cardíaca clínicamente evidenciable y con evidencia de enfermedad coronaria (infarto de miocardio previo, angioplastia o cirugía de revascularización miocárdica, angiografía con evidencia de oclusión mayor al 70% en al menos una de las principales arterias coronarias, hombres con antecedentes de dolor precordial con ECG, ecocardiograma o eco stress positivo). Se excluyeron los pacientes con evidencia clínica de falla cardíaca, cirugía de revascularización planificada, hipotensión arterial (TA sistólica menor a 110mmHg), hipertensión no controlada (mayor a 180/110mmHg), uso de IECA o bloqueantes de receptor de la angiotensina en el mes previo, insuficiencia renal (creatinina mayor 1,7micromol/L) potasemia mayor a 5,5mmol/L. Al inicio se realizó un período de prueba ("run-in") de cuatro semanas con perindopril en dosis crecientes para evaluar la tolerancia a la droga. Se randomizaron 12 218 pacientes (edad media 60 años y 85% eran hombres) que correspondió al 90% de los incluidos en el período de prueba. El 65% había tenido un IAM previo, el 12% era diabético o intolerante a la glucosa, el 27% hipertensos, el 63% dislipémico y el 15% tabaquista. El 90% recibía AAS y el 60% beta-bloqueantes y estatinas. La intervención consistió en dar 8mg de perindopril en una dosis diaria vs. placebo y si la dosis de la droga no era tolerada se reducía a 4mg. El control fue realizado a los tres, seis y 12 meses y luego, cada seis meses.

Medición de los resultados principales

Los resultados fueron analizados por intención de tratar y por análisis de subgrupos. Resultado primario: conjunto de muerte por causa

	Perindopril (n = 6,110)	Placebo (n = 6,108)	RRR	p	RRA	NNT
Muerte cardiovascular, IAM no fatal, paro cardíaco con resucitación exitosa	488 (8,0%)	603 (9,9%)	20% (9 a 29%)	0,0003	1,9	52
Mortalidad cardiovascular	215 (3,5%)	249 (4,1%)	NA	0,107	NA	NA
IAM no fatal	295 (4,8%)	378 (6,2%)	22% (10 a 33)	0,001	1,4	74
Paro cardíaco	6 (0,1%)	11 (0,2%)	NA	0,22	NA	NA
Mortalidad total, IAM no fatal, paro cardíaco, angina inestable.	904 (14,8%)	1.043 (17,1%)	14% (6 a 21)	0,0009	2,3	43
Mortalidad total	375 (6,1%)	420 (6,9%)	NA	0,1	NA	NA

NA: no aplicable

cardiovascular, IAM no fatal y paro cardíaco con resucitación exitosa. Resultado secundario: conjunto de mortalidad por causa cardiovascular, IAM no fatal, admisión hospitalaria por falla cardíaca o angina inestable, paro cardíaco con resucitación exitosa y accidente cerebrovascular (ACV).

Resultados

El estudio logró demostrar una reducción del riesgo relativo (RRR) del 20%, con una reducción del riesgo absoluto (RRA) del 1,9% para el punto final primario, siendo 52 el número necesario de pacientes a tratar (NNT) durante cuatro años para evitar un evento cardiovascular. El beneficio comenzó a observarse a partir del segundo año de tratamiento y se incrementó con el tiempo, manteniéndose la diferencia en el análisis por subgrupos.

En relación a los puntos finales secundarios también se observó una reducción no significativa de los eventos con perindopril, excepto para el número de admisiones hospitalarias por insuficiencia cardíaca. La tensión arterial en los pacientes que recibieron perindopril fue 5/2mmHg más baja que en el grupo control.

Conclusiones

Se confirma la eficacia de los IECA para reducir eventos cardiovasculares en pacientes de riesgo cardiovascular y se extiende la indicación de los IECA a los pacientes con enfermedad coronaria estable. La magnitud de la reducción del número de eventos es similar a la observada en el estudio HOPE.

Fuente de financiamiento: no referida.

Comentario

Contamos con nueva evidencia a favor del uso de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (en este caso el perindopril) en pacientes con elevación del riesgo cardiovascular. Cabe aclarar que este ensayo clínico reclutó pacientes con menor riesgo global que el estudio HOPE.

Vale señalar que los resultados no fueron ajustados por la diferencia en la tensión arterial, que si bien fue mínima, sabemos que impacta directamente en el número de eventos. Esto cobra mayor importancia si consideramos el escaso número de eventos en el estudio y la ausencia de un reporte de análisis por subgrupos según comorbilidades y valores de tensión arterial.

Analizando la validez externa vemos que un 10% de los pacientes fueron excluidos luego del período de prueba, lo que podría implicar que en la población general el impacto de la intervención sea lige-

ramente menor que en el estudio, debido a que la mayoría de los individuos excluidos, lo fue por intolerancia a la droga. Dicho de otro modo, deberíamos trasladar las conclusiones del estudio al subgrupo (90%) que es capaz de tolerar el perindopril.

El estudio no responde algunos interrogantes importantes al momento de decidir extrapolar esta intervención a nuestra práctica habitual. Teniendo en cuenta que el perindopril en este estudio está utilizado a dosis máxima nos preguntamos: ¿a dosis usuales el efecto sería el mismo? ¿el efecto de este IECA se puede igualar al enalapril, de uso corriente y más económico en nuestro medio? ¿cuál será la dosis equipotente de enalapril?

Conclusiones del comentario: se refuerza la utilidad de los IECA en pacientes de riesgo cardiovascular pero resta estudiar los agentes y dosis óptimas.

*Ver glosario.

Dra. Dolores Arceo - Dra. Mariela Barani [Médicas de Familia. Hospital Italiano Buenos Aires]

Referencias

The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53

