

Artículo original

Impacto del bloqueo del sistema renina-angiotensina en el pronóstico del síndrome coronario agudo en función de la fracción de eyección



Sergio Raposeiras-Roubín^{a,*}, Emad Abu-Assi^a, María Cespón-Fernández^a, Borja Ibáñez^b, José Manuel García-Ruiz^b, Fabrizio D'Ascenzo^c, Jose Paulo Simao Henriques^d, Jorge Saucedo^e, Berenice Caneiro-Queija^a, Rafael Cobas-Paz^a, Isabel Muñoz-Pousa^a, Stephen B. Wilton^f, José Ramón González Juanatey^g, Wouter J. Kikkert^d, Iván Núñez-Gil^h, Albert Ariza-Soléⁱ, Xiantao Song^j, Dimitrios Alexopoulos^k, Christoph Liebetrau^l, Tetsuma Kawaji^m, Fiorenzo Gaita^c, Zenon Huczekⁿ, Shao-Ping Nie^o, Yan Yan^o, Toshiharu Fujii^p, Luis Correia^q, Masa-aki Kawashiri^r, Sasko Kedev^s, Danielle Southern^f, Emilio Alfonso^h, Belén Terol^h, Alberto Garayⁱ, Dongfeng Zhang^j, Yalei Chen^j, Ioanna Xanthopoulou^k, Neriman Osman^l, Helge Möllmann^l, Hiroki Shiomi^m, Francesca Giordana^c, Michal Kowaraⁿ, Krzysztof Filipiakⁿ, Xiao Wang^o, Jing-Yao Fan^o, Yuji Ikari^r, Takuya Nakahayashi^r, Kenji Sakata^r, Masakazu Yamagishi^r, Oliver Kalpak^s y Andrés Íñiguez-Romo^a

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

^b Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, Madrid, España

^c Cardiology Department, San Giovanni Battista Molinette Hospital, Turin, Italia

^d Cardiology Department, University of Amsterdam, Academic Medical Center, Amsterdam, Países Bajos

^e Cardiology Department, NorthShore University Hospital, Chicago, Illinois, Estados Unidos

^f Cardiology Department, Libin Cardiovascular Institute of Alberta, Calgary, Canadá

^g Servicio de Cardiología, Hospital Clínico, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^h Servicio de Cardiología, Hospital San Carlos, Madrid, España

ⁱ Servicio de Cardiología, Hospital Bellvitge, Barcelona, España

^j Cardiology Department, Anzhen Hospital, Beijing, China

^k Cardiology Department, University Patras Hospital, Patras, Grecia

^l Cardiology Department, Kerckhoff Heart and Thorax Center, Frankfurt, Alemania

^m Cardiology Department, University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japón

ⁿ Cardiology Department, University Clinical Hospital, Warsaw, Polonia

^o Cardiology Department, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing, China

^p Cardiology Department, Tokai University School of Medicine, Tokai, Japón

^q Cardiology Department, Hospital Sao Rafael, Salvador, Brasil

^r Cardiology Department, University Graduate School of Medicine, Kanazawa, Japón

^s Cardiology Department, University Clinic of Cardiology, Skopje, Macedonia

Historia del artículo:

Recibido el 2 de octubre de 2018

Aceptado el 21 de febrero de 2019

On-line el 31 de agosto de 2019

Palabras clave:

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

Antagonistas del receptor de la angiotensina II

Síndrome coronario agudo

Intervención coronaria percutánea

Mortalidad

RESUMEN

Introducción y objetivos: No está clara la asociación entre los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) y la mortalidad de los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada. Nuestro objetivo es determinar dicha asociación en pacientes con FEVI conservada o reducida.

Métodos: Se analizaron datos procedentes del registro BleemaCS. El objetivo principal fue la mortalidad a 1 año. Se aplicaron ponderación por la probabilidad inversa del tiempo de supervivencia y ajustes por regresión de Cox, puntuación de propensión y variables instrumentales.

Resultados: De los 15.401 pacientes con SCA sometidos a ICP, se prescribieron IECA/ARA-II al 75,2%. Se produjeron 569 muertes (3,7%) durante el primer año tras el alta hospitalaria. Después del ajuste multivariado, los IECA/ARA-II se asociaron con menor mortalidad, pero solo en los pacientes con FEVI ≤ 40% (HR = 0,62; IC95%, 0,43-0,90; p = 0,012). Con los IECA/ARA-II, la reducción del riesgo relativo de la mortalidad estimada fue del 46,1% en los pacientes con FEVI ≤ 40% y del 15,7% en aquellos con FEVI > 40% (p_{interacción} = 0,008). En los pacientes con FEVI > 40%, los IECA/ARA-II se asociaron con menor mortalidad solo por infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (HR = 0,44; IC95%, 0,21-0,93; p = 0,031).

Conclusiones: El beneficio de los IECA/ARA-II en mortalidad tras ICP por SCA se concentra en pacientes con FEVI ≤ 40% y aquellos con FEVI > 40% e infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Se precisan estudios contemporáneos que analicen el impacto de los IECA/ARA-II en pacientes con SCA sin elevación del segmento ST y FEVI > 40%.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.07.027>

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Estrada Clara Campoamor 341, 36212 Vigo, Pontevedra, España. Correo electrónico: raposeiras26@hotmail.com (S. Raposeiras-Roubín).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.02.017>

0300-8932/© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

Impact of renin-angiotensin system blockade on the prognosis of acute coronary syndrome based on left ventricular ejection fraction

ABSTRACT

Keywords:

Angiotensin-converting enzyme inhibitors
 Angiotensin receptor blockers
 Acute coronary syndromes
 Percutaneous coronary intervention
 Mortality

Introduction and objectives: For patients with acute coronary syndrome (ACS) treated with percutaneous coronary intervention (PCI), it is unclear whether angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin receptor blockers (ARB) are associated with reduced mortality, particularly with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF). The goal of this study was to determine the association between ACEI/ARB and mortality in ACS patients undergoing PCI, with and without reduced LVEF.

Methods: Data from the BleeMACS registry were used. The endpoint was 1-year all-cause mortality. The prognostic value of ACEI/ARB was tested after weighting by survival-time inverse probability and after adjustment by Cox regression, propensity score, and instrumental variable analysis.

Results: Among 15 401 ACS patients who underwent PCI, ACEI/ARB were prescribed in 75.2%. There were 569 deaths (3.7%) during the first year after hospital discharge. After multivariable adjustment, ACEI/ARB were associated with lower 1-year mortality, $\leq 40\%$ (HR, 0.62; 95%CI, 0.43–0.90; $P = .012$). The relative risk reduction of ACEI/ARB in mortality was 46.1% in patients with LVEF $\leq 40\%$, and 15.7% in patients with LVEF $> 40\%$ (P value for treatment-by-LVEF interaction = .008). For patients with LVEF $> 40\%$, ACEI/ARB was associated with lower mortality only in ST-segment elevation myocardial infarction (HR, 0.44; 95%CI, 0.21–0.93; $P = .031$).

Conclusion: The benefit of ACEI/ARB in decreasing mortality after an ACS in patients undergoing PCI is concentrated in patients with LVEF $\leq 40\%$, and in those with LVEF $> 40\%$ and ST-segment elevation myocardial infarction. In non-ST-segment elevation-ACS patients with LVEF $> 40\%$, further studies are needed to assess the prognostic impact of ACEI/ARB.

© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Cardiología.

Abreviaturas

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
 IC: insuficiencia cardíaca
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina
 SCA: síndrome coronario agudo
 TAPD: tratamiento antiplaquetario doble

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) forman parte de los 4 tratamientos farmacológicos basados en la evidencia tras un síndrome coronario agudo (SCA), junto con el tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD), los bloqueadores beta y las estatinas^{1,2}. No obstante, la evidencia acerca de los efectos positivos de los IECA/ARA-II provienen de un escenario clínico muy distinto del actual, con una incidencia muy baja ($< 20\%$) de intervención coronaria percutánea (ICP) y tratamiento con TAPD y estatinas^{3–7}. A excepción de los pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida ($\leq 40\%$), en quienes las pruebas son muchas y consistentes^{8–10} —complementadas por ensayos llevados a cabo en el ámbito de la insuficiencia cardíaca (IC)^{11,12}—, la evidencia sobre el impacto pronóstico de los IECA/ARA-II en pacientes con una FEVI $> 40\%$ tratados con ICP, TAPD y estatinas es escasa e incluso contradictoria^{13–16}. A pesar de estos indicios obsoletos y anticuados, las recomendaciones sobre la práctica clínica siguen a favor de recurrir a los IECA/ARA-II para todos los pacientes que han sufrido un SCA, además de los pacientes con FEVI $\leq 40\%$ ^{1,2}.

Teniendo en cuenta esta «brecha temporal» entre los ensayos clínicos y las recomendaciones actuales, la disponibilidad de datos exploratorios que analicen si los resultados de los ensayos clínicos anteriores a la ICP siguen siendo válidos en la era actual de las ICP debería ser de gran valor clínico. En este estudio, el objetivo era analizar el impacto de los IECA/ARA-II tras un SCA en pacientes que se sometían a una ICP y recibían tratamiento conforme a las

recomendaciones actuales, con una incidencia elevada de TAPD, bloqueadores beta y estatinas.

MÉTODOS

Diseño del estudio y población

Los análisis se basan en datos provenientes del registro BleeMACS. BleeMACS es un registro de cohortes multicéntrico, observacional y retrospectivo que consta de 15.401 pacientes consecutivos. Los criterios de inclusión y exclusión, la recogida de datos y las variables ya se han descrito con anterioridad¹⁷. Resumiendo, los pacientes elegibles fueron todos los pacientes adultos consecutivos (edad ≥ 18 años) dados de alta con un diagnóstico definitivo de SCA, establecido según las guías clínicas^{1,2} como enfermedad coronaria significativa documentada en una coronariografía (estenosis $\geq 50\%$ en la arteria coronaria izquierda principal o $\geq 70\%$ en las demás coronarias) con posterior realización de ICP. Todos ellos tuvieron un seguimiento de 1 año. Los participantes procedían de 15 hospitales de América del Norte y Sudamérica (Canadá y Brasil), Europa (Alemania, Polonia, Países Bajos, España, Italia y Grecia) y Asia (China y Japón). La participación se inició en noviembre de 2003 y se prolongó hasta junio de 2014. Sobre el diseño del ensayo BleeMACS y la población a estudio, se muestra más información en el material adicional (Información sobre el registro BleeMACS). El protocolo del estudio se ajusta a las recomendaciones éticas de la Declaración de Helsinki de 1975, tal como se refleja en una aprobación *a priori* del comité de ética de cada centro. El estudio se registró en ClinicalTrial.gov (NCT02466854).

Seguimiento y resultados

El resultado principal es la mortalidad por cualquier causa, en una comparación de los pacientes tratados con IECA/ARA-II en el momento del alta frente a los no tratados. La prescripción de los IECA/ARA-II se basó en el criterio clínico del médico que llevaba a cabo el tratamiento. Todos los pacientes fueron sometidos a un seguimiento sistemático durante 1 año para evaluar el estado vital, determinado por coordinadores del estudio cualificados en cada

centro participante. Los datos sobre el estado vital se obtuvieron del hospital y los registros de datos administrativos, estableciendo contacto telefónico con los pacientes o sus familiares cuando era necesario.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con los programas informáticos SPSS versión 24.0, R versión 3.2.2 y Stata MP64 versión 14. Las características iniciales en función del tratamiento con IECA/ARA-II se describieron utilizando el número y el porcentaje para datos categóricos y la diferencia promedio estandarizada para los datos continuos respectivamente. Las diferencias en las características se evaluaron utilizando las pruebas de la χ^2 y las pruebas de la t de Student para 2 muestras. La asociación entre la exposición a IECA/ARA-II y la mortalidad a 1 año se estudió en modelos robustos de riesgos proporcionales de Cox con ajuste ante posibles factores de confusión en el momento inicial. El ajuste del riesgo del modelo multivariable se llevó a cabo con todas las variables asociadas con la mortalidad posterior al alta en función de la plausibilidad clínica o el valor de $p < 0,05$ en los análisis univariantes de Cox (análisis univariante de Cox y [tabla 1 del material adicional](#)). Dada la presencia de diferencias importantes en lo que respecta a las características iniciales clave en función de la prescripción de un tratamiento con IECA/ARA-II ([tabla 1](#)), se complementó el análisis utilizando un análisis de la puntuación de propensión (*propensity*

score). La puntuación de propensión se calculó utilizando un modelo de regresión logística multivariable y no parsimonioso, en el que el tratamiento con IECA/ARA-II conformaba las variables dependientes y las características que diferían entre pacientes tratados y no tratados con IECA/ARA-II ([tabla 1](#)), las covariables. A continuación se llevó a cabo la correspondencia de las puntuaciones de propensión para reunir una cohorte en la que todas las covariables medidas estuviesen bien equilibradas en todo el grupo de comparación (se proporcionan más detalles en el análisis de puntuaciones de propensión, [tabla 2](#) y [figuras 2-4 del material adicional](#)). En la población emparejada por la puntuación de propensión (formada por 2 grupos de 3.765 pacientes con características similares en función de si tenían prescripción de IECA o no), la reducción de la mortalidad se comparó utilizando un modelo de regresión de Cox estratificado y robusto. También se utilizó el análisis de la puntuación de propensión de ponderación por la probabilidad inversa (PPI) del tiempo de supervivencia para evaluar la asociación entre el uso de IECA/ARA-II y la mortalidad. El efecto de los IECA/ARA-II se representó gráficamente por medio de las curvas de Kaplan-Meier ajustadas en función de la PPI, para equilibrar la distribución de las covariables entre el tratamiento y las observaciones de control, así como por las covariables asociadas con la mortalidad tras el alta en los análisis univariantes de Cox, para posteriormente atenuar los factores residuales de confusión en el modelado de la supervivencia. El análisis se complementó con una PPI aumentada (PPIA) para estimar el efecto promedio del tratamiento, siguiendo un método doblemente robusto que

Tabla 1
Características iniciales en función de si se prescriben IECA/ARA-II en el momento del alta o no

Variables	IECA/ARA-II en el momento del alta hospitalaria		p
	Sí (n = 11.581; 75,2%)	No (n = 3.820; 24,8%)	
Edad (años)	63,7 ± 12,6	63,5 ± 13,0	0,410
Mujeres (%)	22,5	25,4	< 0,001
Región (%)			< 0,001
Europa	66,7	59,7	
Estados Unidos	19,1	22,4	
Asia	14,2	17,9	
Año			< 0,001
2003-2006	19,9	29,9	
2007-2010	44,9	47,3	
2011-2015	35,2	22,8	
Diabetes mellitus (%)	24,8	21,6	< 0,001
Hipertensión (%)	61,3	50,1	< 0,001
Dislipemia (%)	53,7	49,1	< 0,001
Arteriopatía periférica (%)	5,9	5,9	0,934
Infarto de miocardio previo (%)	12,1	11,6	0,477
Insuficiencia cardíaca previa (%)	3,3	3,3	0,991
Ictus previo (%)	5,8	6,3	0,241
Enfermedad maligna conocida (%)	5,7	7,0	0,05
Angina inestable (%)	13,0	14,5	0,16
Infarto de miocardio con elevación del segmento ST (%)	58,6	56,4	0,14
Clase de Killip ≥ II	13,8	12,5	0,074
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≤ 40%	16,1	11,9	< 0,001
Hemoglobina en el momento del ingreso (g/dl)	14,1 ± 1,8	13,9 ± 1,8	< 0,001
Creatinina al ingreso (mg/dl)	0,9 ± 0,4	1,0 ± 0,7	< 0,001
Enfermedad coronaria multivascular (%)	48,9	48,3	0,302
Revascularización completa	62,0	58,6	< 0,001
Tratamiento antiplaquetario doble (%)	94,9	93,0	< 0,001
Anticoagulantes orales (%)	5,4	3,9	< 0,001
Bloqueadores beta (%)	86,0	64,8	< 0,001
Estatinas (%)	94,3	88,9	< 0,001

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Tabla 2

Análisis para evaluar el impacto pronóstico de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/bloqueadores del receptor de la angiotensina en la mortalidad a un año

Población	Análisis	Casos completos	
Población total			
Regresión de Cox	HR	IC95%	p
Univariante	0,617	0,518-0,734	< 0,001
Multivariable*	0,762	0,633-0,917	0,004
Ajustado por la PPI	0,777	0,645-0,935	0,008
Tras emparejar por puntuación de propensión	0,713	0,572-0,888	0,004
PPIA			
Efecto promedio del tratamiento (diferencia de riesgo)	Coefficiente	IC95%	p
	-0,008	-0,015 a -0,001	0,034
Variable instrumental	Coefficiente	IC95%	p
Reducción del riesgo relativo	-0,234	-0,328 a -0,132	0,001
Subgrupos por FEVI			
FEVI ≤ 40			
Regresión de Cox	HR	IC95%	p
Univariante	0,397	0,284-0,555	< 0,001
Multivariable*	0,620	0,428-0,899	0,012
Ajustado por la PPI	0,523	0,357-0,765	0,001
Tras emparejar por puntuación de propensión	0,417	0,262-0,665	0,001
PPIA			
Efecto promedio del tratamiento (diferencia de riesgo)	Coefficiente	IC95%	p
	-0,026	-0,055 a 0,005	0,076
Variable instrumental	Coefficiente	IC95%	p
Reducción del riesgo relativo	-0,461	-0,663 a -0,259	< 0,001
Subgrupos por FEVI			
FEVI > 40			
Regresión de Cox	HR	IC95%	p
Univariante	0,677	0,549-0,833	< 0,001
Multivariable*	0,809	0,650-1,007	0,058
Ajustado por la PPI	0,876	0,703-1,092	0,239
Tras emparejar por puntuación de propensión	0,838	0,652-1,077	0,174
PPIA			
Efecto promedio del tratamiento (diferencia de riesgo)	Coefficiente	IC95%	p
	-0,005	-0,012 a 0,001	0,121
Variable instrumental	Coefficiente	IC95%	p
Reducción del riesgo relativo	-0,157	-0,264 a -0,049	0,004

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; PPI: ponderación de probabilidad inversa; PPIA: ponderación por la probabilidad inversa aumentada.

* Ajustado por edad, sexo femenino, país, año, diabetes mellitus, hipertensión, dislipemia, arteriopatía periférica, infarto de miocardio previo, insuficiencia cardíaca previa, ictus previo, enfermedad maligna conocida, angina inestable, infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, clase de Killip > II, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, hemoglobina en el momento del ingreso, creatinina en el momento del ingreso, enfermedad coronaria multivascular, revascularización completa, tratamiento antiplaquetario doble, anticoagulantes orales, bloqueadores beta y estatinas.

combinaba las propiedades tanto del estimador basado en la regresión como del estimador de la PPI. El coeficiente del efecto promedio del tratamiento evalúa la diferencia en el riesgo absoluto de la mortalidad a 1 año entre los pacientes tratados con IECA/ARA-II y los no tratados con dichos fármacos. Dado que la puntuación de propensión se ajusta únicamente por los factores de confusión medidos, se utilizó un análisis de las variables instrumentales con los índices anuales de cada hospital en lo que respecta a la prescripción de tratamientos indicados por las directrices (TAPD, bloqueadores beta, estatinas y IECA/ARA-II) como instrumento para evaluar además el posible sesgo de selección (más información en el

análisis de variables instrumentales y en la [tabla 3 del material adicional](#)). El coeficiente de análisis de las variables instrumentales muestra la reducción relativa del riesgo en la mortalidad con IECA/ARA-II. Los análisis se llevaron a cabo con toda la cohorte de pacientes con SCA y de manera independiente en los casos con FEVI ≤ 40% y > 40% (el límite para una FEVI del 40% se basaba en las recomendaciones de las directrices europeas para el SCA^{1,2}). En el grupo de pacientes con FEVI > 40%, se analizó por separado a los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) y con enfermedades de alto riesgo (IC, insuficiencia renal, diabetes mellitus [DM], hipertensión arterial) ([figura 1](#)). Estas enfermedades de alto riesgo se definieron según las recomendaciones de las guías europea y estadounidense para el tratamiento del SCA^{1,2}. Se llevó a cabo una prueba de interacción en los modelos de regresión de Cox realizados en el estudio para evaluar la interacción entre el tratamiento y el subgrupo. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Datos no disponibles

Los datos no disponibles se abordaron mediante múltiples asignaciones utilizando el método completo de especificación condicional (un algoritmo iterativo de Monte Carlo con cadenas de Markov), generando 10 conjuntos de datos asignados utilizando todas las variables de ajuste aplicables y todas las variables de resultado como factores de predicción ([material adicional, asignación doble](#)). El efecto del tratamiento con IECA/ARA-II en la mortalidad se computó por separado en los 10 conjuntos de datos asignados y a continuación se situó por encima de los conjuntos de datos utilizando las leyes de combinación de Rubin (análisis de conjuntos de datos asignados y [tablas 4-13 del material adicional](#)). Se realizaron varios análisis de sensibilidad (se proporcionan más detalles en las [tablas 14-16 y las figuras 5-10 del material adicional](#)).

RESULTADOS

Prescripción de IECA/ARA-II

Se prescribieron IECA/ARA-II al 75,2% (n = 11.581) de los 15.401 pacientes. Se observaron diferencias significativas en las características iniciales entre los pacientes con y sin IECA/ARA-II ([tabla 1](#)). En particular, en los pacientes que recibieron IECA/ARA-II, el riesgo de isquemia tendía a ser más alto (DM, hipertensión y dislipemia) comparado con los que no los tomaban. En los pacientes tratados con IECA/ARA-II era peor la función renal, pero con valores de FEVI mayores, que en los pacientes no tratados con IECA/ARA-II, y el uso concomitante de TAPD, bloqueadores beta y estatinas fue más frecuente con la prescripción de IECA/ARA-II.

Efectos positivos de los IECA/ARA-II en el conjunto de la población con SCA

De toda la cohorte (N = 15.041), se produjeron 569 defunciones (3,7%) durante el primer año después del alta hospitalaria. La mortalidad a 1 año sin ajustar fue considerablemente inferior entre los pacientes que recibieron IECA/ARA-II que en los que no (el 3,2 frente al 5,1%; $p < 0,001$). Tras la ponderación y el ajuste, utilizando el ajuste del análisis multivariable de Cox para las variables asociadas con la mortalidad en el análisis univariante ([tabla 1 del material adicional](#)), así como para las técnicas de la puntuación de propensión (correspondencia de las puntuaciones de propensión, PPI y PPIA), el tratamiento con IECA/ARA-II siguió asociado con menor mortalidad a 1 año ([tabla 2](#)). Concretamente, se constató una diferencia significativa en el riesgo absoluto del 0,8% en la mortalidad al cabo de 1 año del alta hospitalaria entre los pacientes con y sin IECA/ARA-II, así como una reducción significativa del

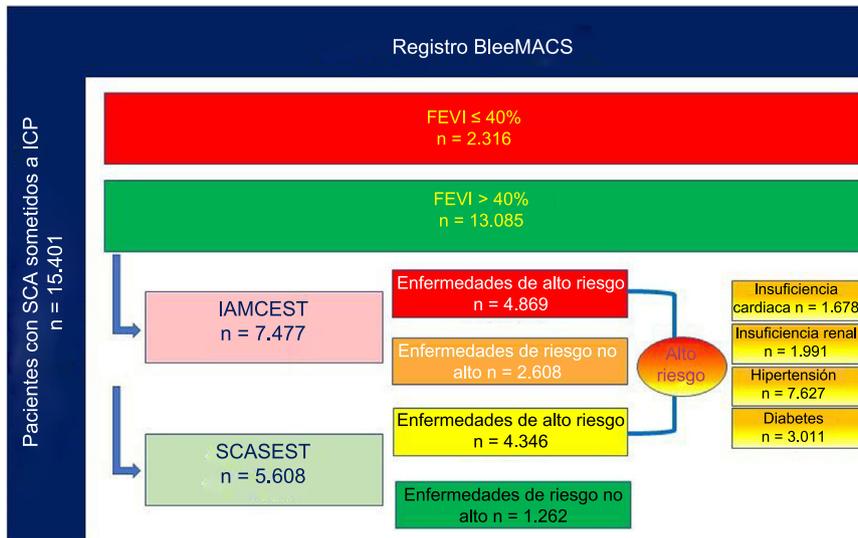


Figura 1. Población en estudio según la FEVI (> 40% o ≤ 40%), tipo de SCA (IAMCEST o SCASEST) y enfermedades de alto riesgo (insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, diabetes mellitus, hipertensión). FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: SCA sin elevación del segmento ST.

riesgo relativo de mortalidad a 1 año del 23,4%, según el ajuste de regresión de la PPIA y el análisis de la variable instrumental respectivamente (tabla 2).

IECA/ARA-II en función de la FEVI

De los 2.316 pacientes (15,0%) con FEVI ≤ 40%, 1.861 (80,4%) fueron tratados con IECA/ARA-II. De los 13.085 pacientes (85,0%) con FEVI > 40%, 9.720 (74,3%) fueron tratados con IECA/ARA-II. La mortalidad a 1 año fue del 6,9% (n = 161) y del 3,1% (n = 409) de los pacientes con y sin FEVI ≤ 40% respectivamente. El tratamiento con IECA/ARA-II se asoció con una mayor reducción de la mortalidad con una FEVI inferior (figura 2). Los IECA/ARA-II se asociaron claramente con una menor mortalidad entre los pacientes con FEVI ≤ 40% tras ponderar y ajustar para los distintos métodos (tabla 2, figura 3), con una reducción de la mortalidad absoluta y relativa del 2,6% (para el efecto promedio del tratamiento según el ajuste de regresión de la PPIA, p = 0,076) y del 46,1% (para el análisis de la variable instrumental, p < 0,001). En el caso de los pacientes con FEVI > 40%,

el tratamiento con IECA/ARA-II no se asoció con una mortalidad inferior en los diversos análisis de Cox (tabla 2, figura 3) o con el ajuste de regresión de la PPIA (reducción del riesgo relativo del 0,5%; intervalo de confianza del 95% [IC95%], -1,2% a 0,1%). No obstante, el coeficiente del análisis de la variable instrumental mostró una reducción significativa del riesgo relativo del 15,7% (IC95%, -26,4% a -4,9%). El valor de p de la interacción para el tratamiento según la FEVI era significativo (0,008), lo que indica que el efecto clínico positivo de los IECA/ARA-II se concentra en los pacientes con FEVI ≤ 40%. Estos resultados (procedentes de la cohorte de datos imputados) concuerdan con los observados en la cohorte completa (tablas 14-16 y figuras 5-10 del material adicional).

Efectos positivos de los IECA/ARA-II en el IAMCEST y en los pacientes en alto riesgo con FEVI > 40%

En el grupo de pacientes con FEVI > 40% (n = 13.085), 7.477 (57,1%) padecían IAMCEST (figura 3). En estos pacientes con IAMCEST, un análisis específico y robusto de Cox, ajustado por la

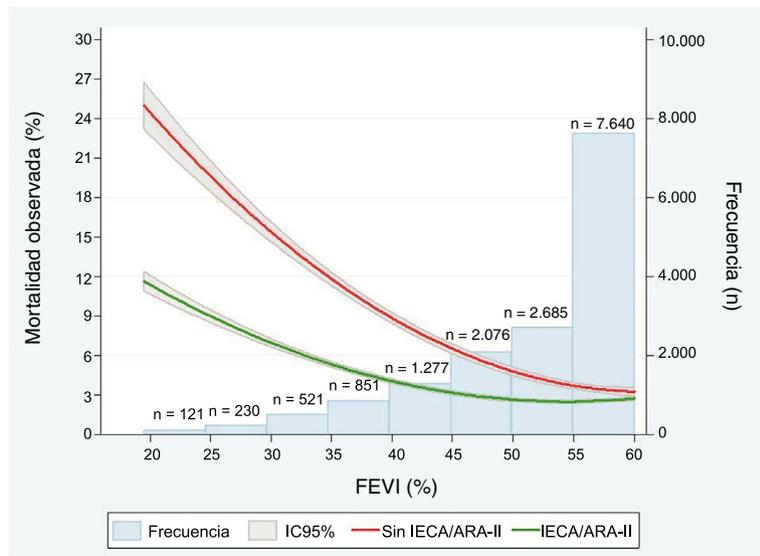


Figura 2. Impacto no ajustado de los IECA o ARA-II al alta en la reducción de la mortalidad en función de la FEVI. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

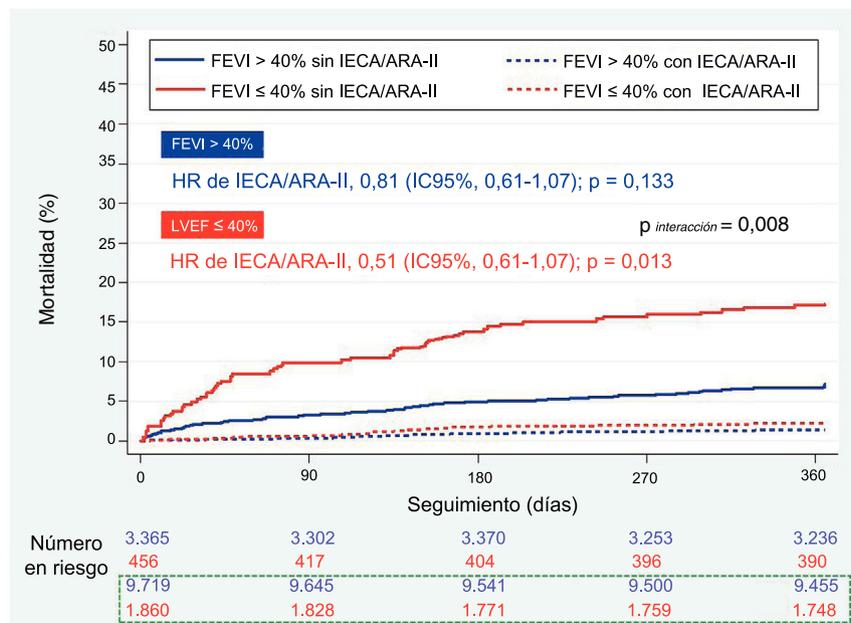


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia por prescripción de IECA o ARA-II al alta según la FEVI (> 40% o ≤ 40%). ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Número de pacientes en riesgo. En azul los pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo > 40% y en rojo los pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≤ 40%. En el recuadro de línea punteada verde, los pacientes tratados con IECA/ARA-II.

PPI y por las variables asociadas con la mortalidad en el análisis univariante, mostró una menor mortalidad a 1 año en los pacientes tratados con IECA/ARA-II frente a los no tratados con IECA/ARA-II (*hazard ratio* [HR] = 0,44; IC95%, 0,21-0,93; p = 0,031), lo cual no se observó en pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST) (figura 4A). El valor de p de la interacción para el tipo de tratamiento por SCA fue significativo (0,001), lo que indica que el efecto clínico positivo de los IECA/ARA-II en los pacientes con FEVI > 40% solo se observó en pacientes con IAMCEST (no en aquellos con SCASEST). Del número total de pacientes con FEVI > 40%, 1.678 (12,8%) tenían antecedentes de IC –definida como ingreso previo debido a IC o clase de Killip > I en el momento de ingresar por SCA, o IC *de novo* durante la hospitalización por SCA–, 1.991 (15,2%) padecían insuficiencia renal, definida como estimación de la tasa de filtrado glomerular mediante espectrometría de masas con dilución isotópica (*isotope dilution mass spectrometry* [IDMS]) –fórmula de la *Modification of the Diet in Renal Disease* (MDRD) < 60 ml/min/1,73 m² en el momento del ingreso–, 3.011 (20,0%) padecían DM y 7.627 (50,6%), hipertensión arterial. Del subgrupo de pacientes con FEVI > 40%, 9.215 pacientes (61,1%) padecían por lo menos una de estas enfermedades de alto riesgo. En este grupo con alto riesgo, el tratamiento con IECA/ARA-II mostró una tendencia a una mortalidad a 1 año inferior (HR = 0,76; IC95%, 0,55-1,05; p = 0,092) en comparación con el grupo sin alto riesgo (figura 4B). No obstante, el valor de p de la interacción para las enfermedades de tratamiento por riesgo no fue significativo (0,238), lo que indica que no hay diferencias en el efecto clínico de los IECA/ARA-II en los pacientes con FEVI > 40% por la presencia o ausencia de enfermedades de alto riesgo. Las curvas de Kaplan-Meier ajustadas para cada una de las enfermedades de alto riesgo se muestran en las figuras 11-14 del material adicional, junto con el análisis de casos completos (tablas 14-16 y figuras 5-10 del material adicional).

DISCUSIÓN

En este estudio, basado en un amplio registro internacional de pacientes con SCA que se someten a una ICP y son tratados conforme a las recomendaciones actuales de las directrices del SCA, se observa una asociación significativa del tratamiento con IECA/

ARA-II con una menor mortalidad a 1 año. Esta asociación se concentra en los pacientes con FEVI ≤ 40% y con IAMCEST. Los IECA/ARA-II también mostraron una tendencia a asociarse con una menor mortalidad a 1 año en los pacientes con IC, insuficiencia renal, DM o hipertensión. En los pacientes con SCASEST sin estos factores de alto riesgo, se constató que no había asociación entre los IECA/ARA-II y menor mortalidad.

Los efectos positivos de los IECA/ARA-II en el contexto del SCA se han probado en la era de la trombolisis, con varios ensayos clínicos^{3,5,7} y metanálisis¹⁸ favorables. No obstante, hay 2 ensayos clínicos, el CONSENSUS II⁶ y el CCS-1⁴, con una incidencia de trombolisis > 50%, en los que no se ha demostrado que tenga lugar una reducción significativa de la mortalidad a los 6 meses y a las 4 semanas respectivamente, ni tan siquiera en el infarto anterior. En la época actual de la ICP, hay varios estudios observacionales, con resultados controvertidos^{13-16,19-22}. Una explicación posible de estos resultados discordantes radica en las distintas características basales de las poblaciones con SCA (p. ej., porcentaje de pacientes con FEVI ≤ 40%, IC, tipo de SCA, DM, hipertensión, enfermedad renal crónica), junto con diferencias en el tratamiento invasivo (incidencia de ICP) y farmacológico (TAPD, bloqueadores beta y estatinas). A este respecto, Gunnell et al.²⁰ constataron que no se producía ninguna reducción de la mortalidad a largo plazo por añadir IECA/ARA-II al tratamiento clínico con bloqueadores beta y estatinas tras un infarto agudo de miocardio tratado con ICP. En la población del presente estudio, con todos los pacientes tratados con ICP y elevada incidencia de TAPD (> 90%), bloqueadores beta (> 80%) y estatinas (> 90%), se constató una asociación importante entre los IECA/ARA-II y la menor mortalidad a 1 año. No obstante, los resultados del estudio difieren en cuanto a la FEVI. En pacientes con FEVI ≤ 40%, se constató una notable reducción de la mortalidad a 1 año con IECA/ARA-II pero no en pacientes con FEVI > 40%.

En las guías para el SCA, los IECA/ARA-II se consideran un tratamiento obligatorio para los pacientes con FEVI ≤ 40%, con una recomendación de clase I y nivel de evidencia A, a no ser que esté contraindicado^{1,2}. Esta recomendación se basa en 2 ensayos clínicos aleatorizados sobre pacientes con infarto de miocardio –los ensayos SAVE y TRACE^{8,9}– en los que se aleatorizó a 2.231 y 1.749 pacientes con FEVI reducida (≤ 40% en el caso del ensayo SAVE y ≤ 35% en el TRACE) a un tratamiento con captopril o

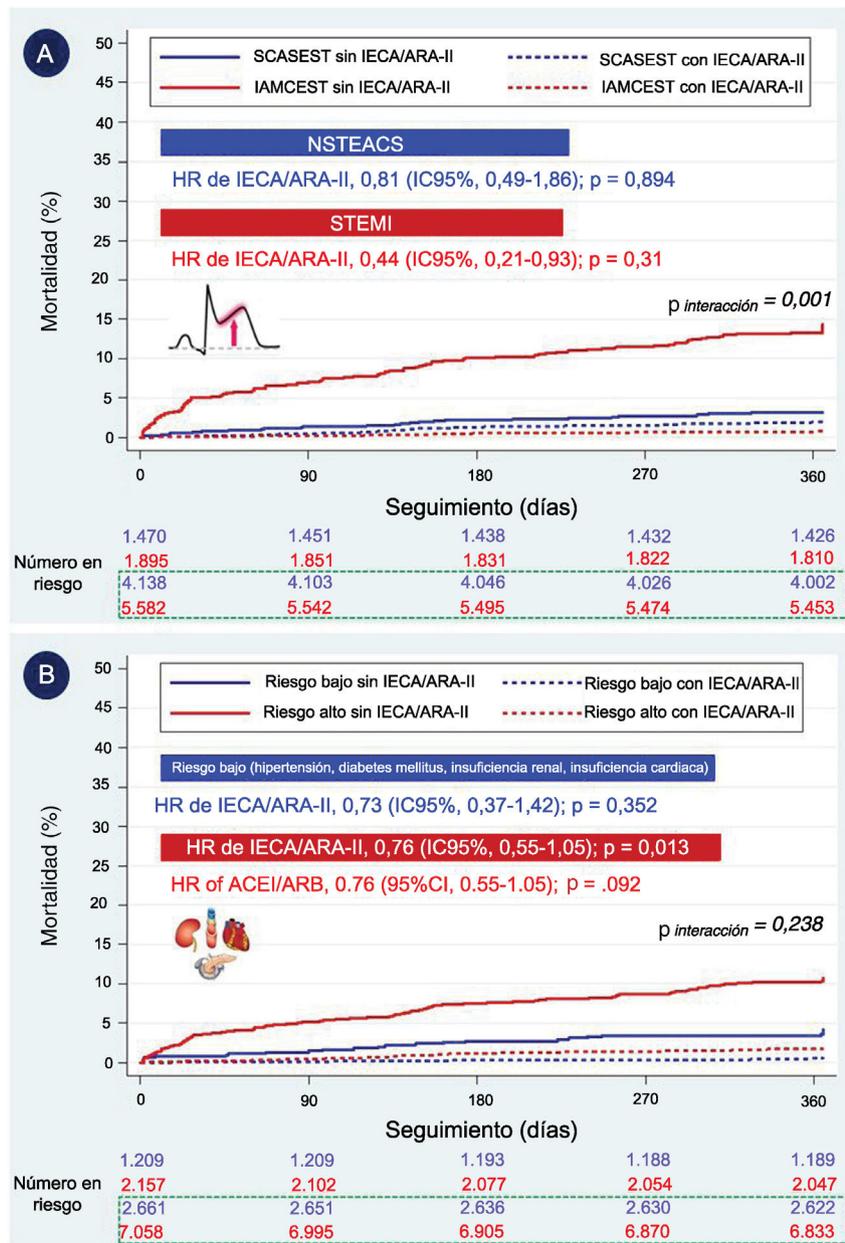


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia ajustadas por prescripción de IECA o ARA-II al alta a pacientes con FEV1 > 40% según: A) presencia de IAMCEST o SCASEST; B) enfermedades de alto riesgo (insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, diabetes mellitus, hipertensión). ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; FEV1: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: hazard ratio; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

trandolapril, respectivamente, frente a placebo. La reducción del riesgo relativo de la mortalidad fue del 19% en el ensayo SAVE (seguimiento medio, 42 meses) y del 22% en el ensayo TRACE (seguimiento medio, 37 meses), y estos resultados son parecidos a los de los ensayos sobre IC con IECA/ARA-II y FEV1 reducida, tales como los ensayos SOLVD y CHARM^{11,12}. No obstante, en ambos el porcentaje de pacientes en tratamiento antiplaquetario fue < 60% y el de los tratados con bloqueadores beta, < 40%; faltaban datos sobre la prescripción de estatinas y se sometió a ICP a menos del 20% de los pacientes. Estos resultados extrapolan los efectos positivos observados en estos 2 ensayos desde la época de la trombolisis hasta la época contemporánea de la ICP, en una población tratada según las recomendaciones actuales.

En pacientes con FEV1 > 40%, con los IECA/ARA-II no se observaron beneficios en general o consistentes. Aunque la mayor parte de los análisis ajustados no fueron significativos en esos pacientes, el análisis de la variable instrumental mostró un efecto

positivo de los IECA/ARA-II. Esto indica que, en pacientes que han sufrido un SCA con FEV1 > 40%, no está claro si los IECA/ARA-II tienen algún beneficio pronóstico en la reducción de la mortalidad o no. Dada la heterogeneidad de este grupo de pacientes, la prescripción debería individualizarse en función de las características de cada paciente. Cuando en el conjunto de los pacientes con SCA y FEV1 > 40% se llevó a cabo un análisis de subgrupos, se observó una reducción significativa del riesgo de fallecer al cabo de 1 año en los pacientes con IAMCEST y una tendencia a una reducción de la mortalidad con IECA/ARA-II en los pacientes con alto riesgo (con IC, insuficiencia renal, DM o hipertensión). En lo que a los autores de este artículo concierne, no existen estudios específicos con muestras de mayor tamaño que analicen la función de los IECA/ARA-II en pacientes con SCA y FEV1 > 40%, aparte de un estudio contemporáneo de pequeña escala¹⁶. Parashar et al.¹⁶ analizaron el impacto pronóstico de los IECA/ARA-II en pacientes tras un IAM, con FEV1 > 40%, tratados con ICP y con una tasa de filtrado glomerular >

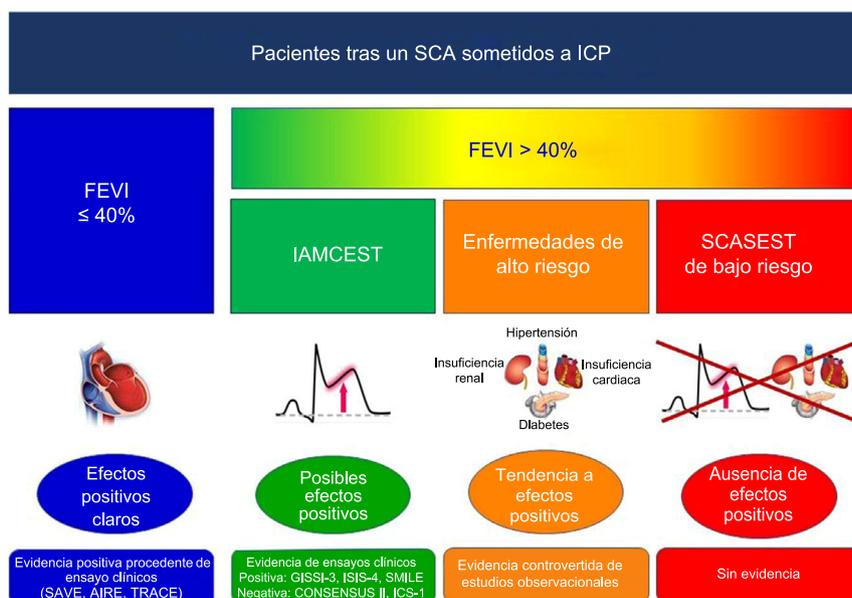


Figura 5. Evidencia de IECA o ARA-II tras un SCA en pacientes sometidos a ICP. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

60 ml/min/1,73 m². Estos autores no hallaron ningún beneficio en la mortalidad a largo plazo por el hecho de utilizar IECA/ARA-II en pacientes sometidos a ICP primaria. En el contexto de la enfermedad coronaria estable con FEVI conservada, hay 3 ensayos clínicos con buena potencia estadística y resultados contradictorios^{23–25}. El estudio HOPE mostró una reducción significativa de la mortalidad a 5 años con ramipril²⁵. Se informó de resultados similares en el ensayo EUROPA con perindopril a 4 años²³. En el ensayo PEACE²⁴, se aleatorizó a 8.290 pacientes con enfermedad coronaria estable y FEVI normal o prácticamente normal a recibir trandolapril o placebo. El tratamiento con IECA no se asoció con una menor mortalidad a los 4,8 años. Para interpretar los hallazgos predominantemente negativos de este estudio en el contexto de los informes positivos de HOPE y EUROPA, es útil comparar las características del paciente y la incidencia de eventos en esos 2 ensayos con las del PEACE. Al inicio, los pacientes del ensayo PEACE tenían una FEVI media del 58%, y las concentraciones medias de creatinina y colesterol eran normales²⁴. La presión arterial media inicial era 133/78 mmHg, lo cual correspondía al nivel alcanzado con un IECA en ambos ensayos HOPE y EUROPA^{23,25}. Los pacientes del ensayo PEACE también recibieron más tratamiento intensivo contra el factor de riesgo que los de los ensayos HOPE y EUROPA. Al inicio, el 70% de los pacientes (comparado con el 29% en el ensayo HOPE y el 56% en el EUROPA) recibía tratamiento hipolipemiante. Además, el 72% de los pacientes del ensayo PEACE, comparado con el 54% de los pacientes del ensayo EUROPA y el 40% de los del HOPE, se habían sometido a revascularización coronaria antes de formar parte del estudio^{23–25}. Parece razonable que esta estrategia más agresiva pudiera haber contribuido a disminuir el riesgo de eventos adversos en el ensayo PEACE. En consecuencia, no es ninguna sorpresa que con un tratamiento más intensivo de la enfermedad coronaria y con una modificación del factor de riesgo, los resultados cardiovasculares adversos en los pacientes asignados a placebo fueran sustancialmente menores en el ensayo PEACE que en los otros dos.

La guía europea sobre SCA recomienda (también como recomendación de clase I y nivel de evidencia) los IECA/ARA-II, incluso si la FEVI es > 40%, para los pacientes con un SCA y DM, IC e hipertensión^{1,2}, y la estadounidense amplía esta recomendación a los pacientes con enfermedad renal crónica estable. La recomendación de IECA/ARA-II para los pacientes con IAMCEST se basa en 3 ensayos clínicos (GISSI-3 para lisinopril, ISIS-4 para captopril y SMILE-1 para zofenopril^{3,5,7}) que mostraron una reducción significativa de la mortalidad a 6 semanas (5 semanas en el

ISIS-4) con IECA en pacientes con IAM (con o sin FEVI > 40%). No obstante, en estos ensayos, no se constató ningún uso sistemático de la ICP (0% en el ensayo SMILE; no se dio información al respecto en los ensayos GISSI-3 o ISIS-4; con > 70% de trombolisis en ambos), con una incidencia muy baja de uso de bloqueadores beta (< 30%) y estatinas (< 10%)^{3,5,7}. De un modo parecido al ensayo PEACE, los resultados del presente estudio no respaldan el uso generalizado de los IECA/ARA-II en los pacientes con SCA y FEVI > 40%. Sin embargo, sí se ha notificado de manera específica un efecto positivo en los pacientes con IAMCEST y FEVI > 40%, así como un posible efecto positivo en los pacientes con alto riesgo y FEVI > 40%. En los pacientes con bajo riesgo, SCASEST y FEVI > 40%, no se observó beneficio alguno con los IECA/ARA-II en la reducción de la mortalidad a 1 año. Aun así, la mayoría de los médicos de todo el mundo siguen prescribiendo IECA/ARA-II a todos los pacientes con SCA, a menudo debido a una tendencia al optimismo terapéutico. Según los resultados del presente estudio y de estudios previos contradictorios, se cree que los pacientes con SCA y FEVI ≥ 40% sin enfermedades de alto riesgo (IAMCEST, IC, DM, hipertensión o enfermedad renal) representan un contexto clínico interesante para un ensayo clínico aleatorizado según las recomendaciones actuales relativas al tratamiento del SCA (figura 5).

Limitaciones

Este estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, solo se estudió a los pacientes que sobrevivieron al ingreso hospitalario, por lo que no se investigó qué papel desempeñaron los IECA/ARA-II durante la hospitalización. En la era de la trombolisis, varios investigadores han puesto de relieve que el beneficio de los IECA/ARA-II tiene lugar durante los primeros días tras sufrir el SCA, lo que indica que otros mecanismos aparte de los efectos positivos en el proceso de remodelación pueden desempeñar un papel importante^{3,5,7}. En segundo lugar, los beneficios de los IECA/ARA-II en supervivencia se compararon en función de la medicación prescrita en el momento del alta. Asimismo, la dosis de la prescripción, la continuidad en el cumplimiento, si se produjo interrupción del tratamiento, la incidencia de efectos adversos y la información relativa al fármaco tras el alta no estaban disponibles en el presente estudio. Además, se carece de datos sobre el uso de IECA/ARA-II antes del ingreso hospitalario. En tercer lugar, no se diferenció entre IECA y ARA-II. Aunque diversos autores han puesto de relieve que

tanto los IECA como los ARA-II tienen un mismo efecto positivo, según otros autores hay diferencias notables entre los 2 fármacos^{26,27}, lo que pone de relieve que la tolerancia y la adherencia prolongada al tratamiento²⁸ varían. En cuarto lugar, el presente estudio incluyó una muestra seleccionada y no aleatorizada; asimismo, aunque la puntuación de propensión y el análisis de la variable instrumental se ajustaron por indicación para explicar los factores de confusión, y se realizaron otros ajustes para explicar muchos otros factores de confusión en los modelos de supervivencia, la confusión residual es probable.

CONCLUSIONES

El efecto positivo de los IECA/ARA-II en pacientes que han sufrido un SCA se centra en aquellos con FEVI \leq 40% y IAMCEST. En cuanto a los pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) y FEVI $>$ 40%, se requieren otros estudios contemporáneos para evaluar el impacto a largo plazo de los IECA o los ARA-II en la era actual de la ICP, así como de otros fármacos cardiovasculares recomendados por las guías.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Los IECA y los ARA-II contribuyen positivamente a reducir la mortalidad después de un SCA en pacientes con FEVI \leq 40%. Aun así, los beneficios de estos 2 tratamientos en pacientes con SCA y FEVI $>$ 40% sometidos a revascularización coronaria percutánea no se ha probado en ensayos clínicos. Sin embargo, siguen estando recomendados por las guías de práctica clínica para los pacientes con hipertensión, diabetes o disfunción renal.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Tras un SCA tratado con intervención coronaria percutánea, los IECA/ARA-II redujeron la mortalidad entre los pacientes con FEVI \leq 40%.
- En pacientes con SCA y FEVI $>$ 40%, el efecto positivo de los IECA se limitó a los pacientes con IAMCEST.
- En el SCASEST con FEVI $>$ 40%, los IECA/ARA-II podrían ser beneficiosos para los pacientes con hipertensión, diabetes, enfermedad renal crónica o IC.
- Se requieren otros estudios contemporáneos para evaluar el impacto a largo plazo de los IECA y los ARA-II en la moderna era de la revascularización coronaria percutánea.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.02.017>.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force

- for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119-177.
2. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267-315.
3. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1994;343:1115-1122.
4. Liu L, Wang W, Pan X, et al. Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). *Lancet*. 1995;345:686-687.
5. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1995;332:80-85.
6. Swedberg K, Held P, Kjeksus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med*. 1992;327:678-684.
7. Collins R, Peto R, Flather M, et al. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1995;345: 669-685.
8. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group; Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1995;333:1670-1676.
9. 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;327:669-677.
10. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet*. 1993;342:821-828.
11. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362:772-776.
12. Investigators SOLVDLD, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. 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.
13. Amann U, Kirchberger I, Heier M, et al. Effect of renin-angiotensin system inhibitors on long-term survival in patients treated with beta blockers and antiplatelet agents after acute myocardial infarction (from the MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry). *Am J Cardiol*. 2014;114:329-335.
14. González-Cambeiro MC, López-López A, Abu-Assi E, et al. Mortality benefit of long-term angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers after successful percutaneous coronary intervention in non-ST elevation acute myocardial infarction. *Rev Port Cardiol*. 2016;35:645-653.
15. Milonas C, Jernberg T, Lindback J, Agewall S, Wallentin L, Stenstrand U. Effect of Angiotensin-converting enzyme inhibition on one-year mortality and frequency of repeat acute myocardial infarction in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010;105:1229-1234.
16. Parashar A, Agarwal S, Krishnaswamy A, et al. Renin-Angiotensin System Antagonists in Patients Without Left Ventricular Dysfunction After Percutaneous Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2015;116: 508-514.
17. Raposeiras-Roubin S, Faxen J, Iniguez-Romo A, et al. Development and external validation of a post-discharge bleeding risk score in patients with acute coronary syndrome: The BleMACS score. *Int J Cardiol*. 2018;254:10-15.
18. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation*. 1998;97:2202-2212.
19. Nishino T, Furukawa Y, Kaji S, et al. Distinct survival benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers in revascularized coronary artery disease patients according to history of myocardial infarction. *Circ J*. 2013;77:1242-1252.
20. Gunnell AS, Einarsson K, Sanfilippo F, Liew D, Holman CD, Briffa T. Improved long-term survival in patients on combination therapies following an incident acute myocardial infarction: a longitudinal population-based study. *Heart*. 2013;99:1353-1358.
21. Evans M, Carrero JJ, Szummer K, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in Myocardial Infarction Patients With Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1687-1697.
22. Batra G, Lindhagen L, Andell P, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers Are Associated With Improved Outcome but Do Not Prevent New-Onset Atrial Fibrillation After Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.116.005165>.
23. Fox KM. 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;362:782-788.
24. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2058-2068.
25. 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. *N Engl J Med*. 2000;342:145-153.
26. Choi SY, Choi BG, Rha SW, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin receptor blockers in acute ST-segment elevation myocardial infarction patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2017;249:48-54.
27. Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med*. 2014;174:773-785.
28. Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi SF. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use? *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1474-1482.