

## ¿Sustituyen los antagonistas de los receptores de la angiotensina II a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en el tratamiento de la hipertensión arterial?

José Ramón González-Juanatey

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela.

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) son grupos farmacológicos que deben sus acciones cardiovasculares al bloqueo, a diferentes niveles, del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Presentan una eficacia antihipertensiva similar, y el mejor perfil de seguridad de los ARA II se debe, sobre todo, a que no inducen tos seca. Aunque las evidencias con los IECA son mayores, poseen una capacidad similar para hacer regresar las alteraciones de los órganos diana. En la actualidad, los IECA son fármacos insustituibles en el tratamiento de hipertensos con insuficiencia y disfunción cardíacas. Estudios en marcha con ARA II ayudarán a definir su papel en pacientes con diversas patologías cardiovasculares.

**Palabras clave:** *Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Hipertensión arterial.*

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 4-12)

### **Do Angiotensin II Receptor Antagonists Substitutive Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in the Treatment of High Blood Pressure?**

Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin II receptor antagonists (A II A) are both pharmacological groups that inhibit the actions of angiotensin II. ACEI prevent the formation of angiotensin II from angiotensin I, whereas A II A inhibit the final crucial step of angiotensin II binding with the AT1 receptor site. A similar antihypertensive efficacy has been described for both groups but A II A drugs have a better safety profile above all due to the absence of dry cough. Despite the fact that evidence with ACEI is more conclusive, A II A seems to achieve the same protective effects on the target organ damage in hypertensive patients. At present, ACEI are the drugs of choice in the treatment of patients with cardiac dysfunction and failure. The information of ongoing trials with A II A will be of great value in deciding the optimal treatment for hypertensive patients with different cardiovascular diseases.

**Key words:** *Angiotensin converting enzyme inhibitors. Angiotensin II receptor antagonists. Systemic hypertension.*

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 4-12)

### INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) podría definirse como un incremento variable de la carga mecánica y neurohumoral sobre el sistema cardiovascular, responsable de diversos procesos degenerativos, agudos y crónicos, que afectan al corazón y a las arterias. Las alteraciones estructurales y funcionales del corazón y del sistema vascular relacionadas con la HTA son las que determinan su importancia sociosanitaria. Existe una pluripotencialidad de mecanismos patogénicos implicados en la enfermedad cardiovascular del hiper-

tenso, por lo que el tratamiento no sólo debería perseguir la normalización tensional, sino que además debería evitar o limitar la patología cardiovascular asociada a la HTA e, idealmente hacer regresar sus alteraciones estructurales y funcionales.

Teniendo en cuenta la multiplicidad patogénica de la enfermedad cardiovascular, el futuro de la investigación farmacológica en este campo debe dirigirse hacia la búsqueda de nuevas familias de fármacos que posean diversos mecanismos de acción, que podríamos definir como fármacos pluripotenciales, alejándose del concepto clásico de búsqueda de sustancias que actúan de forma exclusiva sobre alguno de los mecanismos de la enfermedad. En este sentido, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), introducidos en la práctica clínica hace casi dos décadas, disponen de un conjunto de evidencias experimentales y clínicas que determinan que puedan considerarse la

Correspondencia: Dr. J.R. González-Juanatey.  
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario.  
Travesía de A Choupana. 15706 Santiago de Compostela.  
Correo electrónico: jgonzalezd@meditex.es

primera familia de fármacos con verdadera pluripotenencialidad, en la que se basa el concepto de «protección cardíaca y vascular» que ejercen en el paciente hipertenso<sup>1-3</sup>.

Los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARA II), mediante el bloqueo de dicho receptor, impiden las acciones deletéreas de la hormona sobre los diferentes tipos de células que constituyen el sistema cardiovascular; aunque su introducción clínica es reciente, ya se dispone de suficientes datos que justifican su utilización como fármacos antihipertensivos<sup>4-6</sup>.

La acción de ambos grupos de fármacos sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que además de acciones presoras participa de forma directa en la degeneración cardiovascular asociada a la HTA y a otras enfermedades cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, disfunción renal, etc.), determina que en la práctica se planteen dudas sobre sus indicaciones concretas. Analizaremos diferentes aspectos que pueden influir en la elección de una u otra modalidad terapéutica en el tratamiento del hipertenso.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Las acciones de los IECA derivan de su intervención sobre diversos procesos enzimáticos. Además de bloquear la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), impiden la degradación de las cininas (péptidos vasodilatadores y antiproliferativos). La síntesis de óxido nítrico y prostaglandinas aumenta tras la elevación mantenida de estos péptidos. Tras el tratamiento crónico con estos compuestos, los valores de angiotensina II se elevan de forma progresiva y pueden alcanzar un valor superior al inicial, debido a la conversión enzimática por vías alternativas a la ECA; por ello, se especula que deben sus efectos cardiovasculares crónicos al aumento de los valores plasmáticos y tisulares de cininas<sup>7,8</sup>. Existen datos que sugieren un cierto efecto limitante de la activación adrenérgica que también podría participar en las acciones antihipertensivas de estos compuestos.

El fenómeno de escape de la angiotensina II tras tratamiento crónico con IECA, el hecho de que la mayoría de los efectos deletéreos de la hormona sobre el sistema cardiovascular estén mediados a través de la estimulación de los receptores AT1 y la relación de los valores elevados de cininas tras el tratamiento con IECA con sus efectos adversos han justificado el desarrollo de fármacos capaces de bloquear las acciones de la angiotensina II mediadas a través de los receptores AT1, sea cual sea su vía de síntesis<sup>9</sup>.

El bloqueo selectivo y competitivo del receptor AT1 de la angiotensina II constituye el principal determinante de las acciones antihipertensivas de los ARA II, pero existen otros mecanismos que podrían ejercer un

cierto papel. El incremento de las concentraciones plasmáticas de angiotensina II tras bloqueo de los receptores AT1 podría estimular los receptores AT2, que no se encuentran bloqueados y cuya expresión parece que se encuentra incrementada tras el bloqueo de los AT1<sup>10</sup>. Así, las acciones de la angiotensina II sobre el receptor AT2 incluyen vasodilatación y se oponen a la proliferación celular; estas acciones antiproliferativas directas se ven potenciadas porque la estimulación de los receptores AT2 se acompaña de liberación de óxido nítrico y prostaglandina I<sub>2</sub><sup>9,10</sup>. Por otro lado, la estimulación de estos receptores en las fibras musculares lisas vasculares produce hiperpolarización que reduce la liberación intracelular de calcio; el resultado de ambas acciones es una reducción de la [Ca]<sub>i</sub> responsable de la respuesta vasodilatadora<sup>11,12</sup>. Además, el bloqueo de los receptores AT1 podrían limitar la estimulación adrenérgica.

De este modo, aunque ambos grupos de fármacos actúan sobre el mismo sistema hormonal existen diferencias que podrían justificar variaciones en la respuesta antihipertensiva de un paciente determinado e incluso podría pensarse que ejerciesen acciones hipotensoras sinérgicas.

## EFICACIA ANTIHIPERTENSIVA

En los últimos veinte años disponemos de gran cantidad de publicaciones que demuestran la eficacia de los IECA en el control tensional casual y durante la monitorización ambulatoria<sup>13,14</sup>. Salvo el captopril, que suele precisar dos dosis diarias para lograr un adecuado control tensional, el resto de los componentes del grupo pueden administrarse en una única dosis diaria, con índices valle/pico (T/P) que superan el 50%. Suelen ser bien tolerados; la tos es uno de sus efectos secundarios más frecuentes, y puede afectar hasta al 15% de los pacientes que los reciben; en pacientes tratados previamente con diuréticos deben administrarse con precaución, en especial las primeras dosis<sup>15,16</sup>.

La eficacia antihipertensiva de los ARA II es, al menos, comparable a la de los IECA, tanto en el control tensional casual como en el control de 24 h e índice T/P, aunque los IECA logran un descenso tensional más rápido. En conjunto, diversos estudios que han comparado la eficacia antihipertensiva de distintos ARA II e IECA no han demostrado diferencias de relevancia clínica<sup>17,23</sup>. Con ambos grupos de fármacos, la eficacia antihipertensiva es dependiente de la dosis, aunque suelen preferirse combinaciones de fármacos que incrementos excesivos de la dosis de uno de ellos que suelen acompañarse de una mayor probabilidad de efectos adversos. Diversas publicaciones han recogido los resultados de estudios que comparan la eficacia antihipertensiva del losartán frente a los demás componentes de su grupo farmacológico; las diferencias, además de ser de escasa relevancia clínica, deben

interpretarse con cierta cautela, ya que es difícil establecer las dosis equivalentes<sup>24-26</sup>. Creemos que la investigación de las diferencias entre ARA II, más que en su eficacia antihipertensiva, debería centrarse en la capacidad de ofrecer una auténtica protección cardiovascular al hipertenso.

El empleo de fármacos en monoterapia, sea cual sea el grupo farmacológico, permite el control tensional en poco más de la mitad de los pacientes, por tanto, la combinación de fármacos, de forma preferible a las dosis fijas, es necesaria en un gran número de casos. En el estudio Hypertension Optimal Treatment (HOT) se observó que para normalizar las cifras de presión arterial diastólica era necesaria la combinación de antihipertensivos en más del 90% de los hipertensos<sup>27</sup>. La elección de las combinaciones debe guiarse por la asociación de fármacos con acciones antihipertensivas sinérgicas y que puedan limitarse los posibles efectos adversos de cada uno de ellos. La combinación más empleada, tanto con IECA como con ARA II (en la actualidad la única disponible en clínica con ARA II), y que ofrece excelentes resultados, es la asociación de dosis bajas de un diurético tiazídico. En los diferentes estudios que han analizado su eficacia, tanto en el control tensional casual como en la monitorización ambulatoria, han demostrado que logran una reducción tensional adicional de 3 a 4 mmHg y el porcentaje de pacientes con buena respuesta se incrementa del 15 al 20%<sup>28,29</sup>. Aunque desde un punto de vista teórico las acciones antihipertensivas de ambos grupos de fármacos son complementarias, hasta la actualidad existen pocos datos que confirmen su eficacia y seguridad.

La seguridad y tolerancia de los fármacos antihipertensivos es uno de los aspectos de mayor relevancia clínica, ya que la aparición de efectos secundarios dificulta el cumplimiento del tratamiento, elemento limitante clave de la eficacia terapéutica. La tos seca es el principal efecto secundario de los IECA, efecto raramente observado tras la administración de ARA II<sup>30</sup>. Un estudio comprobó que en hipertensos con tos inducida por los IECA, la reintroducción del IECA reproducía la tos en un 75% de casos, mientras que la administración de losartán tan sólo producía tos en un 29% de los pacientes, porcentaje algo menor que el observado con hidroclorotiazida (34%)<sup>31</sup>. El edema angioneurótico es una rara complicación (< 1% de los pacientes) de tipo idiosincrásico y que puede observarse en cualquier momento durante el tratamiento con IECA; los datos con ARA II son menos concluyentes, aunque parece que su relación con el desarrollo de edema angioneurótico es la misma que la de los IECA<sup>30,32</sup>.

La hipotensión y la disfunción renal son efectos adversos de ambos grupos de fármacos; sin diferencias entre ambos, tienen una clara relación con las primeras dosis y son más frecuentes en pacientes deplecionados de volumen tras tratamiento diurético; para reducir su

frecuencia de presentación es necesario un ajuste cuidadoso de la dosis inicial y su progresivo incremento<sup>33,34</sup>.

De forma global, todos los ARA II han demostrado una tolerancia al menos similar a la del placebo, lo que determina su excelente perfil clínico; además, el incremento de la dosis no se acompaña de un incremento de los efectos adversos como sucede con los IECA y con el resto de fármacos antihipertensivos. Diversos estudios han demostrado que la cumplimentación terapéutica a largo plazo en hipertensos es máxima con ARA II, seguida por los IECA<sup>35,36</sup>.

Aunque en el Sexto Informe del Comité Americano Conjunto (JNV-VI) se indica que se preferirán dosis bajas de diuréticos y betabloqueantes como primera alternativa terapéutica en hipertensos no complicados, en el último informe de la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión (WHO-ISH)<sup>37</sup> se expresa que todos los grupos farmacológicos empleados en la HTA pueden considerarse como primera línea terapéutica.

## REGRESIÓN DE LA HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA HIPERTENSIVA

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en la HTA suele ser el primer trastorno estructural cardiovascular clínicamente objetivable y establece el nexo patogénico con la disfunción cardíaca, la isquemia miocárdica y los trastornos del ritmo<sup>38,39</sup>. Su regresión con fármacos parece depender del grupo empleado y ha demostrado asociarse a un mejor pronóstico de los pacientes<sup>40,41</sup>. Diversos metaanálisis han analizado en los últimos años la capacidad de los diferentes grupos farmacológicos empleados en la HTA para hacer regresar la HVI. Los IECA parecen ejercer un mayor efecto que los diuréticos, los betabloqueantes y los calcioantagonistas<sup>42,43</sup>. En un estudio reciente, llevado a cabo por la Administración de Veteranos de los EE. UU., se analiza la capacidad de diferentes fármacos antihipertensivos para reducir, tras un año de tratamiento, la HVI. La magnitud del efecto depende del grado de hipertrofia inicial; la hidroclorotiazida fue el compuesto de mayor eficacia seguida por el captopril<sup>44</sup>. La regresión ejercida por el atenolol fue de menor magnitud, aunque estadísticamente significativa; por el contrario, el efecto ejercido por clonidina, diltiazem y prazosín no alcanzó significación estadística<sup>44</sup>. La ausencia de mujeres y el hecho de que sólo al 21% de los pacientes aleatorizados se les realizara un control ecocardiográfico al año limitan el valor de sus conclusiones.

Aunque hasta la actualidad el número de estudios publicados con ARA II es limitado, los resultados disponibles indican que poseen una capacidad de hacer regresar la HVI hipertensiva similar a la demostrada por los IECA. En principio se habían expresado dudas

sobre la capacidad del losartán para hacer regresar la HVI a partir de estudios con importantes limitaciones metodológicas (tamaño de muestra reducido, corto período de seguimiento y, en el trabajo publicado por Himmelman et al, los pacientes incluidos estaban previamente tratados y tenían una masa ventricular izquierda basal normal)<sup>45,47</sup>. Publicaciones recientes han demostrado de forma concluyente que estos compuestos ejercen un efecto favorable sobre la HVI, por lo que tanto IECA como ARA II constituyen alternativas terapéuticas de elección en hipertensos con HVI<sup>48,53</sup>.

Aunque el grado de evidencia es mayor para los IECA, existen resultados procedentes de la experimentación animal y de estudios clínicos en humanos que indican que la regresión de la HVI lograda por ambos grupos de fármacos se debe a las acciones hipotensoras y extrapresoras de estos compuestos; además, se acompaña de una auténtica regresión del denominado «remodelado miocárdico» hipertensivo (reducción del volumen miocitario y de la fibrosis intersticial y regresión de las alteraciones funcionales y estructurales de la microcirculación coronaria) que determinan una mejora de la función, perfusión y propiedades eléctricas del miocardio<sup>54,59</sup>.

En la actualidad se encuentran en marcha diferentes estudios prospectivos y aleatorizados para valorar la capacidad de IECA y ARA II para hacer regresar la HVI hipertensiva, así como su influencia pronóstica. El estudio Left Ventricular Hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril (LIVE) compara la eficacia del diurético indapamida frente a enalapril para hacer regresar la masa ventricular de hipertensos de ambos sexos con HVI basal durante un año de seguimiento<sup>60</sup>. El Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) compara la eficacia de enalapril y nifedipino para reducir la masa cardíaca en hipertensos tratados durante 12 meses. Los pacientes serán seguidos durante tres años para evaluar los efectos de ambos tipos de tratamiento sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular<sup>61</sup>.

El estudio Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) compara los efectos de atenolol y losartán sobre la reducción de la masa cardíaca y el pronóstico cardiovascular en más de 9.000 hipertensos con HVI<sup>62</sup>.

Estos estudios aportarán una información de gran trascendencia clínica, ya que contribuirán a identificar las intervenciones terapéuticas más apropiadas para lograr reducir la HVI en la HTA y para conocer su impacto pronóstico.

## REGRESIÓN DEL REMODELADO MICROVASCULAR HIPERTENSIVO

La HTA determina cambios estructurales y funcionales en la totalidad del lecho vascular arterial. En las

arteriolas de resistencia, además de disfunción endotelial, condiciona hipertrofia e hiperplasia de los componentes de su capa media responsables del aumento de su espesor y reducción de su luz. Este conjunto de alteraciones establecen un círculo vicioso entre HTA y remodelado arterial, a más remodelado más HTA y viceversa, llegándose a especular que la disfunción endotelial podría ser la causa de la HTA<sup>63</sup>. Estudios de experimentación animal y alguno en humanos indican que los IECA y ARA II, además de la regresión de la HVI y las alteraciones del funcionalismo miocárdico asociadas a la misma, logran revertir los cambios estructurales y funcionales de las arterias de resistencia asociados a la HTA. Una publicación que analiza los efectos de un IECA y un betabloqueante sobre el remodelado vascular hipertensivo demuestra que, a pesar de un control tensional similar, sólo el IECA logra reducir el espesor parietal e incrementar la luz vascular<sup>64-66</sup>. Por otro lado, no se observaron diferencias significativas en un estudio que analiza, en un modelo de experimentación animal, los efectos de dosis altas y bajas de un IECA (enalapril) y un ARA II (losartán) sobre el remodelado de las arterias de resistencia, siendo las dosis altas de ambos compuestos significativamente más eficaces que las bajas<sup>67</sup>.

La posibilidad de lograr, al menos con IECA y ARA II, una relativa normalización estructural y funcional del lecho vascular arterial, principal determinante del nivel tensional, podría justificar que al reducir o, incluso, retirar la medicación antihipertensiva no se afectase el control tensional<sup>68</sup>. Éste es un campo de investigación abierto. Aunque existen algunas publicaciones que indican que, en hipertensos controlados y sin afectación cardiovascular clínicamente significativa, las dosis de los fármacos antihipertensivos pueden reducirse sin cambios en el control tensional, son necesarios estudios prospectivos y aleatorizados que aclaren este tema que, de confirmarse, tendría importantes implicaciones, ya que indicaría que la HTA es una patología con posible «remisión», al menos parcial.

## TRATAMIENTO DEL HIPERTENSO DIABÉTICO

Existe una clara relación patogenética entre HTA y diabetes; su asociación, además de incrementar de forma exponencial el riesgo cardiovascular global, ejerce un papel determinante en la progresión de la nefropatía diabética. Por otro lado, el estudio HOT ha demostrado que la morbilidad y mortalidad cardiovascular de este tipo de pacientes es significativamente menor cuando se reducen las cifras tensionales por debajo de 135/80 mmHg<sup>27</sup>.

Los IECA son el primer grupo farmacológico que ha demostrado reducir la velocidad de progresión del deterioro de la función renal en diabéticos. En un estudio prospectivo y aleatorizado de 4 años de duración en diabéticos, con una elevada proporción de hiperten-

sos, el tratamiento con captopril redujo, en relación con el placebo, en un 50% el riesgo de progresión a insuficiencia renal terminal (necesidad de diálisis o trasplante renal) o muerte<sup>69</sup>. Los resultados de dos estudios indican que el tratamiento antihipertensivo con IECA parece superior que los calcioantagonistas en la prevención de las complicaciones cardiovasculares de los hipertensos diabéticos. En el estudio ABCD, hipertensos diagnosticados de diabetes tipo 2 tratados con nisoldipino presentaron un riesgo de desarrollar un infarto de miocardio fatal y no fatal cinco veces mayor que aquellos que recibieron enalapril<sup>70</sup>. Del mismo modo, en el estudio FACET, hipertensos con diabetes tipo 2 tratados con fosinopril tuvieron significativamente menos accidentes cardiovasculares que los aleatorizados a recibir amlodipino (14/189 frente 27/191; IR: 0,49, IC del 95%, 0,26-0,95)<sup>71</sup>. En este estudio, el grupo de pacientes tratados con la combinación de fosinopril y amlodipino presentó una evolución al menos similar (y posiblemente mejor) que los tratados con fosinopril.

Sin embargo, en una publicación reciente del UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) se observa que atenolol y captopril reducían del mismo modo la incidencia de complicaciones cardiovasculares en hipertensos con diabetes tipo 2, destacando la importancia de un control tensional estricto en este grupo de pacientes y relativizando, en cierta medida, la clase de fármaco utilizada<sup>72</sup>.

Se considera que los IECA y los calcioantagonistas no modifican la sensibilidad a la insulina ni los perfiles lipídicos, pero recientemente en el estudio CAPPP se ha observado que los hipertensos asignados a una estrategia terapéutica basada en el empleo de captopril presentaron un riesgo de desarrollar diabetes inferior al de los pacientes tratados con pautas basadas en un diurético o en un betabloqueante<sup>73</sup>.

Los ARA II, además de poseer un efecto neutro sobre el perfil metabólico en la diabetes, han demostrado un efecto protector sobre la función renal en esta patología. Limitan la microalbuminuria, inducen natriuresis y vasodilatación renal similar a la observada con IECA<sup>74,76</sup> y se ha especulado con un efecto favorable del losartán sobre el metabolismo de los uratos<sup>77</sup>. En conjunto, los ARA II producen una natriuresis y una vasodilatación renal comparables a las de los IECA y la reducción de la microalbuminuria es también de la misma magnitud que la lograda por los IECA. Estudios en marcha con irbesartán y losartán en diabéticos con proteinuria ayudarán a precisar el papel de estos compuestos en esta patología.

## TRATAMIENTO DEL HIPERTENSO CON DISFUNCIÓN CARDÍACA

La HTA es un determinante etiológico de primera magnitud para el desarrollo de insuficiencia cardíaca

congestiva (ICC), tanto debida a disfunción diastólica como sistólica, sintomática o asintomática. Aunque la proporción de casos debidos a la HTA varía según los diferentes estudios, podríamos estimar que al menos el 20% de los pacientes con ICC presentan una relación directa con dicha patología y probablemente sea un elemento contribuyente en una proporción significativamente mayor<sup>78</sup>.

Tanto los IECA como los ARA II han demostrado mejorar los síntomas, la capacidad funcional, la función ventricular y limitar la activación neurohumoral que acompañan al síndrome, pero hasta la actualidad sólo los IECA han demostrado prolongar la vida de los pacientes con ICC sintomática, por lo que debieran presidir su esquema terapéutico<sup>79</sup>. En el estudio ELITE I se ha observado que los pacientes con ICC aleatorizados a recibir losartán presentaban una significativa reducción de la mortalidad respecto a los tratados con captopril, a expensas de reducción de la muerte súbita; sin embargo, éste no era el objetivo primario de estudio y el tamaño de la muestra limita el hallazgo<sup>34</sup>. Ambas modalidades terapéuticas tenían la misma capacidad de afectar a la función renal o de producir hipotensión con la primera dosis; los pacientes tratados con losartán presentaban una mejor tolerancia clínica global a expensas de la tos inducida por el IECA<sup>34</sup>. Existen diversos estudios pronósticos (ELITE II con losartán, VAL-HeF con valsartán o CHARM con candesartán) en marcha con ARA II en pacientes con ICC, uno de ellos (ELITE II) de finalización reciente, aunque a día de hoy se desconocen los resultados, ayudará a precisar el papel de este grupo de fármacos en la ICC<sup>80</sup>.

Los IECA en hipertensos con ICC deben administrarse en todos los pacientes sin contraindicaciones formales y por tiempo indefinido; los ARA II, de acuerdo con las recomendaciones incluidas en las guías recientes<sup>79,81</sup>, deben reservarse para los pacientes que no toleren los IECA. La publicación de los resultados del estudio ELITE II podría modificar esta actitud. Existen datos recientes que indican que la combinación de IECA y ARA II es bien tolerada; la asociación del ARA II en pacientes tratados con IECA mejora su situación funcional y perfil neurohumoral<sup>82</sup>, pero la información es todavía limitada y debe individualizarse de forma cuidadosa.

A pesar de disponer de una experiencia clínica en el empleo de IECA en este tipo de pacientes de más de quince años y un incremento exponencial de la información disponible con ARA II, aún existen cuestiones por resolver. Deberá aclararse cuál es la mejor asociación de fármacos en aquellos hipertensos en los que los IECA no logran un adecuado control tensional, sobre todo en ancianos con ICC e hipertensión sistólica aislada, la utilidad y seguridad de su empleo combinado con ARA II, la seguridad y eficacia de las combinaciones con ARA II, etc. Hasta la actualidad se acep-

ta que, además del beneficio de clase con los IECA, deben emplearse dosis elevadas de estos compuestos debido al diseño de la práctica totalidad de los estudios llevados a cabo en pacientes con ICC; sin embargo, resultados recientes del estudio NETWORK sugieren que las dosis bajas podrían ejercer los mismos beneficios pronósticos que las elevadas<sup>83</sup>. En este sentido, el estudio Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS), de finalización reciente, ha incluido a 3.164 pacientes diagnosticados de ICC aleatorizados a recibir dosis bajas (de 2,5 a 5 mg/día) o elevadas (de 32,5 a 35 mg/día) de lisinopril asociado a tratamiento clásico. Comparado con el grupo asignado a recibir dosis bajas, el grupo tratado con dosis altas presentó una reducción significativa en el objetivo combinado de muerte u hospitalización por cualquier causa y una tendencia menor mortalidad total, objetivo primario del estudio. El tratamiento con dosis elevadas de lisinopril no se acompañó de una mayor frecuencia de efectos adversos (hipotensión, mareo, hiperpotasemia o disfunción renal); del mismo modo, el número de pacientes que abandonaron el estudio por efectos adversos graves fue similar en ambos grupos. Merece destacarse que la incidencia de tos fue mayor en el grupo tratado con dosis bajas; este hecho está probablemente relacionado con la mayor eficacia clínica de las dosis elevadas y, en gran parte, porque la tos es un síntoma de la ICC<sup>80</sup>.

A pesar de que la ICC es probablemente la patología cardiovascular con mayor número de estudios pronósticos finalizados y en marcha, cada vez más, el empleo racional de digital, diuréticos, IECA, ARA II, betabloqueantes, antialdosterónicos, anticoagulantes, calcioantagonistas y antiarrítmicos debe basarse en las características individuales de los pacientes.

Múltiples estudios han analizado la utilidad de los IECA en pacientes postinfarto de miocardio y se encuentran en marcha estudios con ARA II. La HTA representa uno de los principales determinantes etiológicos de esta patología, por lo que los resultados pueden aplicarse a este subgrupo de pacientes. El beneficio pronóstico de emplear IECA postinfarto de miocardio depende de sus características clínicas. Es incuestionable en infartos con disfunción ventricular sintomática y asintomática como lo demostraron los estudios SAVE, TRACE y AIRE<sup>84-86</sup> y en los pacientes con infartos anteriores, sometidos o no a tratamiento con fibrinolíticos (estudios CATS y SMILE)<sup>87,88</sup>. Sin embargo, cuando se administran a todos los pacientes con infarto, la reducción de la mortalidad durante el seguimiento no alcanzó significación estadística; no obstante, teniendo en cuenta que el pequeño beneficio parece concentrarse en las primeras semanas postinfarto, en la actualidad existen dos posibles estrategias para la utilización de IECA en pacientes con infarto de miocardio. Una de ellas selectiva, administrarlos de forma indefinida en infartos de alto riesgo (infartos anteriores y pa-

cientes con disfunción ventricular, asintomática o sintomática) y otra universal, administrarlos durante las seis primeras semanas en todos los pacientes y después de ese período de tiempo, continuarlos exclusivamente en los pacientes de alto riesgo.

Existen datos experimentales que indican un efecto favorable de los ARA II sobre la isquemia miocárdica debido a los efectos del bloqueo de los receptores AT1 y a la estimulación de los AT2 sobre las bombas de sodio-protón y de sodio-bicarbonato. Los resultados de los estudios OPTIMAAL y VALUE en pacientes con infarto de miocardio ayudarán a precisar su papel en pacientes postinfarto de miocardio.

## CONCLUSIONES

En medicina cardiovascular, y en medicina en general, el empleo clínico de una determinada modalidad terapéutica debe basarse en la combinación del conocimiento de las evidencias que demuestran sus beneficios y limitaciones en una patología determinada, artesanía médica, y en el arte médico, que podría definirse como el conjunto de actitudes sustentadas en la experiencia que producen un efecto favorable en el diagnóstico y tratamiento. Es prioritario formar a buenos artesanos para que posteriormente puedan ejercer de artistas; es imposible actuar como un buen artista sin una sólida formación como artesano. Estas reflexiones pueden aplicarse al empleo de IECA y ARA II en pacientes con HTA. La información disponible indica que la eficacia antihipertensiva es similar, aunque los ARA II poseen una tolerabilidad ligeramente mejor. La posibilidad de evitar y hacer regresar las alteraciones en los órganos diana parece similar con ambos compuestos. Está bien definido el papel de los IECA en hipertensos con disfunción cardíaca e infarto de miocardio. Estudios pronósticos actualmente en marcha con ARA II ayudarán a conocer su papel en estas patologías.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gibbons GH. Mechanisms of cardiovascular remodelling: cardioprotective role of ACE inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 30 (Supl 1): 1-9.
2. Sharpe N, Smith M, Murphy J, Greaves S, Hart H, Gamble G. Early prevention of left ventricular dysfunction after myocardial infarction with angiotensin-converting-enzyme inhibition. *Lancet* 1991; 2: 872-876.
3. Sano T, Tarazi RC. Differential structural responses of small resistance vessels to antihypertensive therapy. *Circulation* 1987; 75: 618-626.
4. Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonist. *N Engl J Med* 1996; 334: 1.649-1.654.

5. Timmermans PBM, Wong CM, Chiu AT. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 201-251.
6. Dahlöf B. Effect of angiotensin II blockade on cardiac hypertrophy and remodelling: a review. *J Hum Hypertens* 1995; (Supl 5): 37-44.
7. Hornig B, Kohler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997; 95: 1.115-1.118.
8. Kramer HJ, Glanzer K, Meyer-Lehnert H, Mohaupt M, Predel HG. Kinin- and non kinin- mediated interactions of converting enzyme inhibitors with vasoactive hormones. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (Supl 6): 91-98.
9. Griendling K, Lassègue B, Alezander R. Angiotensin receptors and their therapeutic applications. *Annu Rev Pharmacol* 1996; 36: 281-306.
10. Dzau V, Mukoyama M, Pratt R. Molecular biology and angiotensin receptors: target for drug research? *J Hypertens* 1994; 12 (Supl 2): 1-5.
11. Berk B, Corson M. Angiotensin II signal transduction in vascular smooth muscle. Role of tyrosine-kinases. *Circ Res* 1997; 80: 607-616.
12. Johnston CI, Burrell LM. Evolution of blockade of the renin-angiotensin system. *J Hum Hypertens* 1995; 9: 375-380.
13. Julius S. Current trends in the treatment of hypertension: a mixed picture. *Am J Hypertens* 1997; 10 (Supl): 300-305.
14. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of blood pressure. NIH Publication N.º 98-4080, noviembre de 1997.
15. Fahey T. Management of hypertension. *Br J Gen Pract* 1997; 47: 465-478.
16. Gravas I. Bradykinin-mediated effects of ACE inhibition. *Kidney Int* 1992; 42: 1.020-1.029.
17. Gradman AH, Arcuri KE, Goldberg AI, Ikeda LS, Nelson EB, Snavely DB et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel study of various doses of losartan potassium compared with enalapril maleate in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 1.345-1.350.
18. Hedner T. Management of hypertension: the advent of a new angiotensin II receptor antagonist. *J Hypertens* 1999; 17 (Supl 2): 21-25.
19. Smith DHG, Neutel JM, Morgenstern P. Once-daily telmisartan compared with enalapril in the treatment of hypertension. *Adv Ther* 1998; 15: 229-240.
20. Perico N, Spormann D, Peruzzi E, Bodin F, Sioufi A, Bertocchi F. Efficacy and tolerability of valsartan compared with lisinopril in patients with hypertension and renal insufficiency. *Clin Drug Invest* 1997; 14: 252-259.
21. Gavras I, Gavras H. Effects of eprosartan versus enalapril in hypertensive patients on the renin-angiotensin-aldosterone system and safety parameters: results from a 26-week, double-blind, multicenter study. *Curr Med Res Opin* 1999; 15: 15-24.
22. Poulleur HG. Clinical overview of irbesartan: a new angiotensin II receptor antagonist. *Am J Hypertens* 1997; 10 (Supl): 318-324.
23. Zanchetti A. Candesartan cilexetil and enalapril are of equivalent efficacy in patients with mild to moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (Supl 2): 57-59.
24. Hedner T, Oparil S, Rasmussen K, Rapelli A, Gatlin M, Kobi P et al. A comparison of the angiotensin II antagonists valsartan and losartan in the treatment of essential hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 414-417.
25. Kassler-Taub K, Littlejohm T, Elliot W, Ruddy T, Adler E, for the Irbesartan/Losartan Study Investigators. Comparative efficacy of two angiotensin II receptors antagonists, irbesartan and losartan, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 445-453.
26. Anderson OK, Neldman S. The antihypertensive effect and tolerability of candesartan cilexetil, a new angiotensin II antagonists, in comparison with losartan. *Blood Pressure* 1998; 7: 53-59.
27. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfdelt D, Menard J et al, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1.755-1.762.
28. Wilson TW, Lacourciere Y, Barnes CC. The antihypertensive efficacy of losartan and amlodipine assessed with office and ambulatory blood pressure monitoring. Canadian Cozaar Hyzaar Amlodipine Trial Study Group. *CMAJ* 1998; 159: 469-476.
29. Byyny RL. Antihypertensive efficacy of the angiotensin II AT1-receptor antagonists losartan: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial using 24-hour pressure monitoring. *Ambulatory Blood Pressure Monitoring Study Group. Blood Press* 1996; 2: 71-77.
30. Israilli Z, Hall W. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: a review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1995; 346: 1.403-1.407.
31. Ramsay LE, Yao WW on behalf of the Losartan Cough Study Group. ACE inhibitors, angiotensin II antagonists and cough. *J Hum Hypertens* 1995; 8 (Supl 5): 51-54.
32. Van Rijnsoever EW, Kwee-Zuiderwijk WJM, Feenstra J. Angioneurotic edema attributed to the use of losartan. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2.063-2.065.
33. Price DA, De'Oliveira JM, Fischer ND, Hollenberg NK. Renal hemodynamic response to an antiangiotensin II antagonist, eprosartan, in healthy men. *Hypertension* 1997; 30: 240-246.
34. Pitt B, Segal R, Martínez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I et al. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-752.
35. Bloom BS. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin Ther* 1998; 20: 1-11.
36. Moore MA, Edelman JM, Gazdick LP, Vrecenak AJ, DeLuca P, Flaherty JT, LET Investigators. Choice of initial antihypertensive medication may influence the extent to which patients stay on therapy: a community-based study of the tolerability and effectiveness of a losartan-based regimen versus usual care. *High Blood Pressure* 1999; 7: 1-11.
37. 1999 World Health Organization-International Society of hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
38. Leenen FHH. Increased risk attributed to left ventricular hypertrophy in hypertension. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11: 464-470.
39. Weber KT, Anversa P, Armstrong PW, Brilla CG, Burnett JC, Cruickshank JM et al. Remodeling and reparation of the cardiovascular system: an international perspective. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 3-16.
40. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti-Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; 13: 1.091-1.095.
41. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1988; 97: 48-54.
42. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95-110.
43. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: meta-analysis of randomized double-blind studies *JAMA* 1996; 275: 1.507-1.513.
44. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, Matterson BJ, Williams DW, Anderson RJ et al. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension. Comparison of six antihypertensive agents. *Circulation* 1997; 95: 2.007-2.014.
45. Cheung B. Increased left-ventricular mass after losartan treatment. *Lancet* 1997; 349: 1.743-1.744.

46. Himmelmann A, Svensson A, Dahlof B, Bergbrant A, Hansson L. Losartan in essential hypertension: effects on blood pressure and left ventricular mass. *High Blood Pressure* 1995; 4: 242-248.
47. Himmelmann A, Svensson A, Bergbrandt A, Hansson L. Long-term effects of losartan on blood pressure and left ventricular structure in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 729-734.
48. Tedesco MA, Rati G, Aquino D, Limongeli D, Di Salvo G, Menella S et al. Effects of losartan on hypertension and left ventricular mass: a long-term study. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 505-510.
49. Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L, Valagussa L, Macca G, Leonetti G et al. Effects of losartan of blood pressure and left ventricular mass in essential hypertension. *High Blood Pressure* 1998; 7: 75-79.
50. Campbell CV, Rizzo V, Di Maio F, Petrerro F, Carmenini G, Marigliano V. Antihypertensive therapy with losartan and fosinopril: efficacy in left ventricular hypertrophy regression: *Am J Hypertens* 1998; 11 (4, parte 2): 125A.
51. Thurmann PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; 98: 2.037-2.042.
52. Mitsunami K, Inoue S, Maeda K, Endoh S, Takahashi M, Okada M et al. Three-month effects of candesartan cilexetil, an angiotensin II type 1 (AT1) receptor antagonist, on left ventricular mass and hemodynamics in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Ther* 1998; 12: 469-474.
53. Kahan T, Malmqvist K, Edner M, Held C, Osbakken M. Rate and extent of left ventricular hypertrophy regression: a comparison of angiotensin II blockade with irbesartan and beta-blockade. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 212A.
54. González-Juanatey JR, Pose A, García-Acuña JM, Castelo V, Amaro A, Calvo C et al. Left ventricular systolic function after marked reduction of left ventricular hypertrophy induced by 5 years' enalapril treatment. *Eur Heart J* 1995; 16: 1.981-1.986.
55. Iriarte M, Caso R, Murga N, Boveda J, Sáenz R, López de Argumedo M. Enalapril-induced regression of hypertensive left ventricular hypertrophy, regional ischemia, and microvascular angina. *Am J Cardiol* 1995; 75: 850-852.
56. Motz W, Strauer BE. Improvement of coronary flow reserve after long-term therapy with enalapril. *Hypertension* 1996; 27: 1.031-1.038.
57. González-Juanatey JR, García-Acuña JM, Pose A, Varela A, Calvo C, Cabezas-Cerrato J et al. Reduction of QT and QTc dispersion during long-term treatment of systemic hypertension with enalapril. *Am J Cardiol* 1998; 81: 170-174.
58. Gohlke P, Linz W, Scholkens BA, Wiemer G, Unger T. Cardiac and vascular effects of long-term losartan treatment in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1996; 28: 397-402.
59. Varo N, Etayo JC, Zalba G, Beaumont J, Iraburu MJ, Montiel C et al. Losartan inhibits the post-transcriptional synthesis of collagen type I and reverses left ventricular fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1999; 17: 107-114.
60. Gosse P, Guez D, Gueret P. Centralized echocardiogram quality control in a multicenter study of regression of left ventricular hypertrophy in hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 531-535.
61. Devereux RB, Dahlof B, Levy D, Pfeffer MA. Comparison of enalapril vs nifedipine to decrease left ventricular hypertrophy in systemic hypertension (the PRESERVE trial). *Am J Cardiol* 1996; 78: 61-65.
62. Dahlof B, Devereux RB, Julius S, Kjeldsen SE, Beevers G, De Faire U et al, for the LIFE Study Group. Characteristics of 9194 patients with left ventricular hypertrophy. The LIFE Study. *Hypertension* 1998; 32: 989-997.
63. Gibbons GH. Mechanisms of cardiovascular remodelling: cardioprotective role of ACE inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 30 (Supl 1): 1-9.
64. Heagerty AM, Aalkjaer C, Bund SJ, Korsgaard N, Mulvany MJ. Small artery structure in hypertension: dual process of remodeling and growth. *Hypertension* 1993; 21: 391-397.
65. Schiffrin EL. Effect of antihypertensive therapy of small artery structure in hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 26: 716-717.
66. Thybo NK, Stephens N, Cooper A, Aalkjaer C, Heagerty AM, Mulvany MJ. Effect of antihypertensive therapy on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 478-481.
67. Rizzoni D, Porteri E, Piccoli A, Castellano M, Bettoni G, Luiesan ML et al. Effects of losartan and enalapril on small artery structure in hypertensive rats. *Hypertension* 1998; 32: 305-310.
68. González-Juanatey JR, Pose A, García-Acuña JM, González-Juanatey C, Valdés L, Cabezas-Cerrato J. Step-down of enalapril treatment for arterial hypertension. *Hypertension* 1999; 34: 1.287-1.292.
69. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-Enzyme inhibition of diabetic nephropathy: The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1999; 329: 1.456-1.462.
70. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-652.
71. Tatt P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G et al. Outcomes of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-606.
72. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 1.755-1.762.
73. Lithell HO. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 1996; 9 (Supl): 150-154.
74. Bremmer AD, Baur M, Oddou-Stock P, Bodin F. Valsartan: long-term efficacy and tolerability compared to lisinopril in elderly patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1997; 19: 1.263-1.285.
75. Price DA, De'Oliveira JM, Fischher ND, Hollenberg NK. Renal hemodynamic response to an angiotensin II antagonists, eprosartan, in healthy men. *Hypertension* 1997; 30: 240-246.
76. Nielsen S, Dollerup J, Nielsen B, Jensen HA, Mogensen CE. Losartan reduces albuminuria in patients with essential hypertension: an enalapril controlled 3 months study. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (Supl 2): 37-42.
77. Puig JG, Mateos F, Buño A, Ortega R, Rodríguez F, Dal-Ré R. Effect of eprosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 1.033-1.039.
78. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1.565-1.574.
79. Navarro-López F, De Teresa E, López-Sendón JL, Castro-Beiras A. Guías del diagnóstico, clasificación y tratamiento de la insuficiencia cardíaca y del shock cardiogénico. Informe del Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: (Supl 2): 1-54.
80. Ryden L. A review of evidence of benefits from ACE inhibitors in heart failure compared with AT1 receptors blockers and other therapies. *Eur Heart J* 1999; 1 (Supl Q): Q3-Q6.
81. Packer M, Cohn J. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1A-38A.
82. Hamroff G, Katz SD, Mancini D, Blaufarb I, Bijou R, Patel R et al. Addition of angiotensin II receptor blockade to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition improves exercise capacity in patients with severe congestive heart failure. *Circulation* 1999; 99: 990-992.
83. The NETWORK Investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure: a dose comparison. *Eur Heart J* 1998; 19: 481-489.
84. Pfeffer MA, Brauwald E, Moye L, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE 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.
85. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE for the TRACE Study Group. Effects on mortality by trandolapril after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1.670-1.676.
  86. The Accute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-828.
  87. Kingma JH, Van Gilst WH, Peels CH, Dambrink J-HE, Verheugt FWA, Wielenga RP for the CATS investigators. Acute intervention with captopril during thrombolysis in patients with first anterior myocardial infarction. Results from the Captopril And Thrombolysis Study (CATS). *Eur Heart J* 1994; 15: 898-907.
  88. Ambrosini E, Borghi C, Magnani B for the survival of myocardial infarction long-term (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332: 80-85.

## FE DE ERRORES

En el artículo “Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Recomendaciones para el uso del tratamiento antitrombótico en cardiología”, publicado en *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 801-820, se han producido dos errores:

- 1 En la tabla 3, pág. 806, donde dice “Asociación 100 mg AAS sin embolia”, debe decir **si embolia**.
- 2 En la tabla 7, pág. 812, la indicación de abciximab en el intervencionismo coronario es de **Clase I** (aparece como Ib) y la del tirofiban es de **Clase IIb** (aparece como I).