

# Nota Farmacológica

## Ramipril: "Vieja" Droga, Nueva Indicación

### "Viejas" Indicaciones<sup>1,2</sup>

Pacientes con disminución de la fracción de eyección, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y post Infarto agudo de miocardio (IAM). Asimismo es una opción para el tratamiento de la hipertensión arterial, y para la disminución de la progresión de la nefropatía en diabetes (DBT).

### Nueva indicación

Pacientes con alto riesgo de nuevos eventos cardiovasculares (CV) sin evidencia de DSVI o ICC. El ramipril disminuye la tasa de muerte, IAM, accidente cerebro vascular (ACV), los procedimientos de revascularización coronaria, el shock cardiogénico y la ICC; la incidencia de DBT y el riesgo de complicaciones relacionadas a la misma.

### Mecanismo de acción: algunas certezas y varias hipótesis

Como es ya conocido, inhibe la enzima de conversión de angiotensina I a II, disminuyendo la presión arterial (antihipertensivo). Además, podría tener mecanismos directos adicionales cardíacos y sobre la vasos; estos serían: inhibición de la vasoconstricción secundaria a la angiotensina II, disminución de la proliferación de las células musculares lisas vasculares y de ruptura de placa, mejoría de la función endotelial vascular, reducción de la hipertrofia ventricular izquierda y aumento de la fibrinolisis.

Con respecto a la diabetes, los mecanismos propuestos serían: el aumento de la sensibilidad a la insulina, disminución de la depuración hepática de la insulina, un efecto antiinflamatorio, aumento del flujo sanguíneo al páncreas, o un efecto sobre la grasa abdominal.

### Efectos Adversos

Tos, 7,3%; hipotensión o mareos, 1,9%; angioedema, 0,4%.

### Evidencia de efectividad

En un ensayo controlado aleatorizado (Estudio HOPE) que incluyó 9297 pacientes<sup>3</sup> se demostró una reducción en la tasa de muertes por causas cardiovasculares y la incidencia de IAM, ACV y complicaciones relacionadas a la DBT. Los pacientes tenían un promedio de 55 años de edad, historia de enfermedad coronaria, ACV, enfermedad vascular periférica o DBT, más al menos otro factor de riesgo cardiovascular (CV): HTA, colesterol total elevado, HDL bajo, tabaquismo o microalbuminuria documentada. Se excluyeron los pacientes que tenían ICC con FE < 0,40, los que tomaban un IECA o vitamina E, HTA no controlada o nefropatía manifiesta, y los que habían tenido un IAM o ACV cuatro semanas previas al estudio. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir 10 mg por día de ramipril o placebo seguidos por un promedio de 5 años. Los eventos primarios fueron IAM, ACV y muerte por causa CV. 651 pacientes que recibieron ramipril (14%) tuvieron un evento primario comparado con 826 pacientes del grupo placebo (17,8%) (RR 0,78 IC 95%, 0,70-0,86, p<0,001. Ver tabla) El tratamiento con ramipril redujo la tasa de muerte por causas CV (6,1% ramipril vs. 8,1% placebo, RR 0,74, IC 95%, 0,64-0,87, p<0,001); IAM (9,9% vs. 12,3%, RR 0,80, IC 95%, 0,70-0,90, p<0,001) y ACV (3,4% vs. 4,9%, RR 0,68, IC 95% 0,56-0,84, p<0,001). También redujo las muertes por cualquier causa (10,4% vs. 12,2%, RR 0,84, IC 95% 0,75-0,95, p= 0,005) y algunos eventos secundarios como los procedimientos de revascularización (16% vs. 18,3%, RR 0,85 [0,77-0,94], p= 0,002), shock cardiogénico (0,8% vs. 1,3%, RR 0,62 [0,41-0,94], p=0,02), ICC (9% vs 11,5%, RR 0,77 [0,67-0,87], p<0,001), complicaciones relacionadas a la DBT (6,4% vs. 7,6%, RR 0,84 [0,72-0,98], p=0,03) y nuevos diagnósticos de DBT (3,6% vs 5,4%, RR 0,66 [0,51-0,85], p<0,001. (ver Tabla) Tratando 100 pacientes con ramipril durante 4 años se prevenirían 15 eventos en aproximadamente 7 pacientes.

Tabla: Resultados del estudio HOPE

$\pi$	Incidencia del evento Grupo Control/Ramipril (%)	RR (IC 95%)	RRR (%)	RRA (%)	NNT
<b>Primarios</b>					
IAM, ACV y muerte por causa CV	17,8 / 14	0,78 (0,70-0,86)	22	3,8	26,3
Tasa de muerte por causas CV	8,1 / 6,1	0,74 (0,64-0,87)	26	2	50
IAM	12,3 / 9,9	0,80 (0,70-0,90)	20	2,4	41
ACV	4,9 / 3,4	0,68 (0,56-0,84)	32	1,5	66
<b>Secundarios</b>					
Muertes por cualquier causa	12,2 / 10,4	0,84 (0,75-0,95)	16	1,8	55
Procedimientos de revascularización	18,3 / 16	0,85 (0,77-0,94)	15	2,3	43
Shock cardiogénico	1,3 / 0,8	0,62 (0,41-0,94)	38	5	20
ICC	11,5 / 9	0,77 (0,67-0,87)	23	2,5	40
Complicaciones relacionadas a la DBT	7,6 / 6,4	0,84 (0,72-0,98)	16	1,2	83
Nuevos diagnósticos de DBT	5,4 / 3,6	0,66 (0,51-0,85)	33	1,8	55

IAM: infarto agudo de miocardio, ACV: accidente cerebrovascular, DBT: diabetes. Ver glosario para definiciones de RR, RRR, RRA, NNT.



## Dosis

1,25-20 mg por día vía oral. Se inicia la primera semana con 2,5 mg 2 veces por día, luego de la primera semana se aumenta a 5 mg 2 veces por día. La dosis promedio para la nueva indicación es 10 mg por día (en una o dos tomas diarias). Dosis máxima 20 mg por día. Ajustar la dosis en insuficiencia renal o clearance de creatinina < 40 ml/min: dosis máxima 5 mg en 2 tomas por día.

## Conclusiones

El ramipril disminuye un 22% los eventos que incluyen: muertes por causas cardiovasculares, incidencia de IAM y ACV en pacientes de alto riesgo cardiovascular evidenciado por historia de IAM, ACV, enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus y al menos otro factor de riesgo cardiovascular (hipertensión, tabaquismo, dislipidemia y microalbuminuria documentada). Se ha observado, además, una disminución de las complicaciones relacionadas a DBT (16%), la incidencia de nuevos casos de DBT (34%), las muertes por cualquier causa (16%), y los procedimientos de revascularización (15%) entre los más significativos.

En conclusión, el presente estudio extiende el beneficio del ramipril al grupo conformado por pacientes con enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, ACV, enfermedad vascular periférica) o DBT con por lo menos otro factor de riesgo CV definido anteriormente.

## Comentario

Al comentar el presente estudio, es de hacer notar que no estamos hablando de pacientes con una enfermedad puntual como

HTA o diabetes sino de pacientes con un conjunto de factores que globalmente aumentan el riesgo de padecer un nuevo evento CV. No estamos tratando una enfermedad particular, sino al "riesgo" del paciente. Esto nos obliga a un nuevo desafío clínico, que es identificar a TODOS nuestros pacientes con estas características, que no están recibiendo IECA, y darles el beneficio que otorga este tratamiento. Así como se especula que los beneficios de las estatinas van más allá del descenso de los lípidos, los beneficios del ramipril parecerían extenderse más allá de la reducción de la presión arterial; a través de procesos neurohormonales, endoteliales, o de remodelación miocárdica.

Es interesante que, en pacientes de alto riesgo cardiovascular que ya están bajo tratamiento con antihipertensivos (excluyendo IECA), hipolipemiantes y aspirina (todos con eficacia plenamente demostrada), aún es posible disminuirles el riesgo de padecer un IAM, un ACV o una muerte CV con el uso de ramipril durante cinco años.

Si los datos observados en el grupo de DBT son confirmados con nuevos estudios estamos ante una nueva indicación muy promisoriosa en esta patología, ya que estudios como el UKPDS no lograron demostrar reducción de macroangiopatía con el tratamiento hipoglucemiante convencional.<sup>4</sup>

Cabe agregar que están en curso dos estudios controlados, aleatorizados, doble-ciego que evalúan los efectos de los IECA en pacientes coronarios sin disfunción ventricular. Uno de ellos, el EUROPA (The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease), que finalizará en el presente año, es un estudio a largo plazo que incluye 10.500 pacientes, multicéntrico, evalúa los efectos del perindopril.<sup>5</sup> El otro, el PEACE (Prevention of Events with ACE inhibitors), incluye 8100 pacientes.<sup>6</sup> Ambos intentan evaluar la reducción de eventos cardiovasculares mayores.

### Dra. Marcela Botargues

[ Directora del Área de Uso Racional de Fármacos y Terapéutica Clínica.  
Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires.  
Directora de la sección Píldoras Farmacológicas de la página de internet [www.foroaps.org](http://www.foroaps.org) ]

### Dra. Gabriela Lewin

[ Médica. Jefe de Residentes.  
Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires.  
Editora de sección Píldoras Farmacológicas de la página de internet [www.foroaps.org](http://www.foroaps.org) ]

### Referencias

1. AHFS Drugs Information 2000. Ramipril: 1594-96.
2. 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 Oct 2;342(8875):821-8.
3. The HOPE Study Investigators. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
4. UK Prospective Diabetes Study UKPDS Group. *Jama* 1999; 281:2005-12
5. Fox KM, Henderson JR, Bertrand ME, et al. The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease (EUROPA). *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl J:J52-5
6. Pfeffer MA, Domanski M, Rosenberg Y, et al. Prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition (the PEACE study design). Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Am J Cardiol* 1998;82(3 A):25H-30H.

## Relevamiento Iberoamericano de Recursos Humanos y Organizaciones en Atención Primaria de la Salud

A partir del **7 MAYO** 2001 > Organizado por la Asociación Argentina de Medicina Familiar  
> Informes y registro:

[www.foroaps.org](http://www.foroaps.org)