

HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) - Ramipril, vitamina E, su combinación o placebo

(N Engl J Med 2000; 342: 145-153 y N Engl J Med 2000; 342: 154-160. *Presentadores:* Yusuf S, Dagenais G, Sleight P y col)

El estudio

Ensayo a gran escala, multicéntrico, aleatorizado, controlado contra placebo del tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión y/o suplemento con vitamina E en pacientes en alto riesgo de eventos vasculares. Los criterios de inclusión fueron edad > 55 años y evidencia de enfermedad vascular (enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, o diabetes y otro factor de riesgo cardiovascular). Se excluyeron los pacientes con insuficiencia cardíaca, una fracción de eyección reducida (< 40%), tratamiento previo con IECA o vitamina E o eventos agudos en las 4 semanas anteriores. Un total de 9.541 pacientes que calificaron para ingresar fueron asignados aleatoriamente en un diseño factorial (2 x 2) para recibir ramipril (hasta 10 mg/día) o placebo y vitamina E (400 UI/día) o placebo. El seguimiento se planeó con una extensión de 4 a 6 años luego de la randomización. El punto final primario fue la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Los puntos finales secundarios incluyeron revascularización, desarrollo de insuficiencia cardíaca o angina inestable y complicaciones de la diabetes. El estudio finalizó prematuramente a los 4,5 años promedio de seguimiento debido al beneficio definitivo que se observó en la rama de pacientes asignados a tratamiento con ramipril.

Los resultados

El tratamiento con vitamina E no se asoció con ningún beneficio clínico significativo. La tasa de ocurrencia del punto final primario fue del 16% en el grupo vitamina E y del 15,4% en el grupo placebo (p = NS). El análisis de subgrupos específicos no demostró beneficios. Tampoco se observaron efectos favorables sobre los componentes del punto final primario considerados en forma separada, o en alguno de los puntos finales secundarios. El tratamiento con ramipril se asoció con un beneficio neto muy significativo clínicamente. La ocurrencia del punto final primario fue del 14,0% en el grupo ramipril en comparación con el 17,8% en el grupo placebo (RR 0,78, IC 95% 0,70-0,86; p < 0,0001). También se observó un beneficio significativo en los componentes individuales del punto final primario combinado, muerte car-

diovascular (6,1% versus 8,1%, RR = 0,74, IC 95% 0,64-0,87; p < 0,0001), infarto de miocardio (9,9% versus 12,3%, RR = 0,80, IC 95% 0,70-0,90; p < 0,0001) y accidente cerebrovascular (3,4% versus 4,9%, RR = 0,68, IC 95% p < 0,0001). El beneficio también se observó considerando la mortalidad por todas las causas (10,4% versus 12,2%, RR = 0,84, IC 95% 0,75-0,95; p = 0,005), pero no se objetivó efecto en la mortalidad no cardiovascular (4,3% versus 4,1%; p = NS). No existió efecto favorable en la hospitalización por angina inestable (11,9% versus 12,1%; p = NS) o insuficiencia cardíaca (3,0% versus 3,4%; p = NS), a diferencia del beneficio observado sobre el desarrollo de complicaciones relacionadas con la diabetes (6,4% versus 7,6%, RR = 0,84, IC 95% 0,72-0,98; p = 0,03) y sobre el requerimiento de procedimientos de revascularización (16,0% versus 18,4%, RR = 0,85, IC 95% 0,77-0,91; p = 0,002). En el total de la población, la diferencia en las tasas de ocurrencia del punto final primario comenzó a evidenciarse a partir del primer año de seguimiento. Las curvas de supervivencia continuaron separándose hasta el final del seguimiento (4 años). El beneficio obtenido con el tratamiento con ramipril fue consistente en todos los principales subgrupos, incluido sexo masculino versus femenino, pacientes jóvenes versus ancianos con enfermedad cardiovascular previa o sin ella, diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria y enfermedad vascular periférica. La reducción alcanzada en las presiones sistólica (-3 mm Hg) y diastólica (-1,5 mm Hg) fue pequeña. Los investigadores postularon que, pese a la existencia de una fuerte asociación entre la ocurrencia de eventos clínicos y la presión arterial sistólica, el beneficio del tratamiento activo con ramipril se debió principalmente a un efecto de protección vascular.

Conclusiones

Este estudio provee una fuerte evidencia de que el tratamiento con ramipril de pacientes en riesgo de eventos cardiovasculares reduce significativamente la mortalidad cardiovascular, el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular y la revascularización, incluso en pacientes con fracciones de eyección normales.

Dr. Ernesto Ferreirós