ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

María
Cespón Fernández

Tesis doctoral

Uso de los IECA y ARA-II en el síndrome coronario agudo con FEVI conservada en la era del intervencionismo coronario percutáneo.

Santiago de Compostela, 2022

Programa de doctorado en Investigación Clínica en Medicina

TESE DE DOUTORAMENTO

USO DE LOS IECA Y ARA-II EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON FEVI CONSERVADA EN LA ERA DEL INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO.

MARÍA CESPÓN FERNÁNDEZ

ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL DA UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

ANO 2022

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

DECLARACIÓN DA AUTORA DA TESE

Uso de los IECA y ARA-II en el síndrome coronario agudo con FEVI conservada en la era del Intervencionismo Coronario Percutáneo.

Dna. María Cespón Fernández

Presento a miña tese, seguindo o procedemento axeitado ao Regulamento, e declaro que:

1) A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.
2) De selo caso, na tese faise referencia ás colaboracións que tivo este traballo.
3) A tese é a versión definitiva presentada para a súa defensa e coincide coa versión enviada en formato electrónico.
4) Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio doutros autores nin de traballos presentados por min para a obtención doutros títulos.

En Santiago de Compostela, 9 de marzo de 2022.

Asdo. María Cespón Fernández

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AUTORIZACIÓN DO DIRECTOR / TITOR DA TESE

Uso de los IECA y ARA-II en el síndrome coronario agudo con FEVI conservada en la era del Intervencionismo Coronario Percutáneo.

D. Arturo González Quintela (Tutor)
D. Sergio Raposeiras Roubín (Director)
D. Emad Abu-Assi Alnakeeb (Director)

INFORMAN:

Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por Dna. María Cespón Fernández baixo a nosa dirección e titorización, e autorizo a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como director e titor desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.

De acordo co indicado no Regulamento de Estudos de Doutoramento, declara tamén que a presente tese de doutoramento é idónea para ser defendida en base á modalidade de Monográfica con reproducción de publicacións, nos que a participación da doutoranda foi decisiva para a súa elaboración e as publicacións se axustan ao Plan de Investigación.

En Santiago de Compostela, 9 de marzo de 2022

Asdo.	Asdo.	Asdo.
Arturo González Quintela	Sergio Raposeiras Roubín	Emad Abu-Assi Alnakeeb

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

CONFLICTO DE INTERESES

El doctorando, María Cespón Fernández, declara no tener ningún conflicto de interés en relación con esta tesis doctoral.

En Santiago de Compostela, 9 de marzo de 2022

Asdo. María Cespón Fernández

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AGRADECIMIENTOS:

Al **Dr. Sergio Raposeiras Roubín** y al **Dr. Emad Abu-Assi**, mis directores de tesis y mentores en mi recorrido en la Cardiología. A Sergio, el mejor guía que uno pueda desear, por todos estos años de buenos consejos, por confiar en mí desde el principio y animarme siempre a perseguir los sueños a través de la cultura del trabajo. Sin él, esta tesis hubiera sido imposible. A Emad, por su entusiasmo contagioso, por enseñarme a mantener un espíritu crítico y apostar por una formación sólida.

Al **Dr. Arturo González Quintela**, profesor del que siempre recordaré sus excelentes lecciones. Sin duda, han sido la base que me ha permitido construir todo lo que sé de la Medicina.

A los **compañeros del servicio de Cardiología del Hospital Álvaro Cunqueiro,** encabezados por el **Dr. Andrés Íñiguez Romo**. Gracias por vuestra acogida y hacerme sentir siempre parte del equipo.

A los compañeros de los **hospitales colaboradores** en nuestras investigaciones. La generosidad es la que hace posible la evolución del conocimiento científico.

A los que fueron, son y serán siempre mis raíces, mis cimientos. **Mis abuelos.** Sin ellos, nada de esto hubiera sido posible. Por sus enseñanzas y ejemplos de vida: la resiliencia de Elena López Buide-Laverde, la inquietud por el conocimiento de Abel Fernández Otero, la fortaleza de Carmen Outeda Rodiño y la bondad y abnegación de Enrique Cespón Mouriño. A su trabajo y sacrificio debo todas las posibilidades de las que he disfrutado.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

A **mis padres.** Apoyos absolutamente incondicionales, consuelo de mis preocupaciones, ejemplos a seguir. A ellos debo, sin duda, el haber comenzado este precioso camino que es la Medicina. El camino siempre es más fácil si lo recorres pisando las huellas de quien ya lo atravesó.

A **mi hermana, Alba.** Mi amiga y "pequeña" gran consejera. Ejemplo de superación y voluntad. Es un verdadero orgullo ser tu hermana.

A **Edgar**, por su amistad desde que dábamos los primeros pasos en las aulas de la facultad.

A todos los que dais sentido a la palabra **familia** y **amistad**: gracias.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ÍNDICE:

1. RESUMEN 13
2. LISTADO DE ABREVIATURAS 15
3. INTRODUCCIÓN 19

3.1. Una breve reseña histórica _____ 19
3.2. Fisiopatología y dianas terapéuticas _____ 20
3.3. Inhibición del SRAA en la cardiopatía isquémica: efectos y beneficios _____ 26
3.4. Bloqueo del SRAA en cardiopatía isquémica aguda en la era pre-Intervencionismo Coronario Percutáneo (ICP). _____ 44
3.5. Recomendaciones actuales _____ 71
3.6. La era de la reperfusión: una nueva variable que puede cambiar la ecuación _____ 73
3.7. Necesidad de actualizar la evidencia_____ 81

4. HIPÓTESIS 85
5. OBJETIVOS 89

5.1. Objetivo general _____ 89
5.2. Objetivos específicos _____ 89

6. MÉTODOS: 91

6.1. Diseño del estudio _____ 91
6.2. Población_____ 91
6.3. Análisis estadístico _____ 98
6.4. Aspectos éticos y legales_____ 107

7. RESULTADOS 109

7.1. Población de estudio _____ 109
7.2. Análisis de eventos _____ 113
7.3. Comunicación de resultados: _____ 138

8. DISCUSIÓN: 185

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

8.1. Consideraciones generales _____185
8.2. Beneficio pronóstico del tratamiento con IECA o ARA-II en el contexto del SCA contemporáneo en pacientes con FEVI conservada: 186
8.3. Resultados del uso de IECA o ARA-II en el SCA en pacientes con FEVI conservada. _____191
8.4. Desarrollo de IC en el seguimiento en pacientes con FEVI conservada. _____207
8.5. Beneficio diferencial de IECA y ARA-II en pacientes con SCA y FEVI conservada _____213

9. LIMITACIONES, FORTALEZAS E IMPLICACIONES FUTURAS 223

9.1. Limitaciones _____223
9.2. Fortalezas e implicaciones futuras _____224

10. CONCLUSIONES 227
11. MATERIAL SUPLEMENTARIO.....229

11.1. Anexo 1: Dictamen favorable del comité de ética _____229
11.2. Anexo 2: Permisos de reproducción _____231
11.3. Anexo 3: Checklist STROBE _____232

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....237

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1. RESUMEN

La inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) después de un síndrome coronario agudo (SCA) se ha asociado clásicamente a un beneficio pronóstico. Por ello, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) son parte del tratamiento médico óptimo del SCA recomendado en la actualidad.

La introducción de nuevos grupos farmacológicos y, sobre todo, del intervencionismo percutáneo coronario (ICP) como terapia de reperfusión precoz, ha contribuido de manera notable a la reducción directa de la mortalidad asociada al SCA en los últimos años.

El contexto de los ensayos clínicos que validaron el uso de los IECA y ARA-II en el SCA es muy diferente al del escenario clínico actual. Por este motivo, es preciso cuestionar la validez y vigencia de sus resultados en la era del ICP, en especial en los pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada, en los que la evidencia científica sobre el beneficio de los diferentes fármacos es más débil.

En esta tesis se ha analizado el beneficio pronóstico actual y real de los IECA y ARA-II en diferentes grupos de pacientes con SCA y FEVI conservada a través de varios estudios observacionales y retrospectivos, con grandes muestras poblacionales de ámbito local, nacional e internacional, Además, se ha incluido un análisis comparativo entre la eficacia de los IECA frente a los ARA-II.

Por último, se complementó el estudio con un análisis del beneficio pronóstico del uso de los IECA y ARA-II en pacientes con SCA sin lesiones coronarias, en concreto, en pacientes con Síndrome de Tako-Tsubo (STT), una entidad que cursa con disfunción ventricular transitoria, cuya evolución natural es hacia la recuperación de la FEVI.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

2. LISTADO DE ABREVIATURAS

- AAS: Ácido acetilsalicílico.
- ACC: American College of Cardiology.
- ACVA: Accidente cerebrovascular agudo.
- ADN: Ácido desoxirribonucleico.
- AHA: Sociedad americana de cardiología.
- AIPW: Augmented Inverse Probability Weights.
- AI: Angiotensina I.
- AII: Angiotensina II.
- Akt: Protein-kinasa B.
- AMPA: Amiopeptidasa A.
- AMPM: Amiopeptidasa M.
- ATE: Average treatment effects.
- ARA-II: Antagonista(s) del receptor de la angiotensina II.
- ARM: Antagonistas del receptor mineralocorticoide.
- α-SMA: Actina de músculo liso α.
- ATP: Adenosin trifosfato.
- AT1R: Receptor de angiotensina tipo 1.
- AT2R: Receptor de angiotensina tipo 2.
- AT4R: Receptor de angiotensina tipo 4.
- B1R: Receptor de bradicinina tipo 1.
- B2R: Receptor de bradicinina tipo 2.
- CAM: Moléculas de adhesión celular.
- DAp: Descendente anterior proximal.
- DAPT: Dual antiplatelet therapy (terapia doble antiagregante).
- DM: Diabetes mellitus.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

- EAC: Enfermedad arterial coronaria.
- ECA: Enzima convertidora de angiontensina.
- EPN: Endopeptidasa neutral.
- ESC: Sociedad europea de cardiología.
- FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- FGE: Filtrado glomerular estimado.
- FHDE: Factor hiperpolarizante derivado del endotelio.
- FRCV: Factores de riesgo cardiovascular.
- FCS: Fully conditional specification
- GSK3β: Glucógeno-sintasa kinasa 3β.
- HR: Hazard ratio.
- HTA: Hipertensión arterial.
- IAM: Infarto agudo de miocardio.
- IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.
- IAMSEST: Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.
- IC: Insuficiencia cardíaca.
- ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.
- IECA: Inhibidor(es) de la enzima convertidora de angiotensina.
- IPW: Ponderación de probabilidad inversa.
- IRAP: Aminopeptidasa regulada por insulina.
- IR: Insuficiencia renal.
- IRC: insuficiencia renal crónica.
- ISFC: International Society and Federation of Cardiology.
- MAP-kinasa: Mitogen-activated protein-kinases.
- MCMC: Monte Carlo and Markov Chains.
- MDRD-IDMS: Modification of Diet in Renal Disease-Isotope Dilution Mass Spectrometry.
- MINOCA: Infarto de miocardio sin lesiones coronarias obstructivas.
- NFAT: Factor nuclear de células T activadas.
- NNT: Número necesario a tratar

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

- NO: Óxido nítrico.
- OR: Odds ratio;
- PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno-1.
- PCR: Proteína C reactiva.
- PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas.
- PET: Tomografía por emisión de positrones.
- PG: Prostaglandinas.
- PI3K: Fosfoinositol 3-quinasas kinasa.
- PLC: Fosfolipasa-C.
- PS: Propensity score.
- RCV: Riesgo cardiovascular.
- RMN: Resonancia magnética nuclear.
- ROS: Especies reactivas de oxígeno.
- RR: Riesgo relativo.
- SCA: Síndrome coronario agudo.
- sHR: Subhazard ratio.
- SMAD: Suppressor of mothers against decapentaplegic.
- SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- STT: Síndrome de TakoTsubo.
- TA: Tensión arterial.
- TAS: Tensión arterial sistólica.
- TCI: Tronco coronario izquierdo.
- TGF-β: Factor de crecimiento transformante β.
- t-PA: Activador tisular del plasminógeno.
- US: Ultrasensible.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

3. INTRODUCCIÓN

La inhibición farmacológica del sistema renina renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) como diana terapéutica ha sido uno de los avances más significativos en el tratamiento y prevención de la enfermedad cardiovascular. Específicamente, en lo relativo al síndrome coronario agudo (SCA) existen numerosos estudios que han demostrado la asociación entre el uso de los inhibidores del SRAA y la reducción de mortalidad y eventos cardiovasculares mayores. Como consecuencia, este grupo farmacológico constituye hoy unos de los cuatro pilares fundamentales del tratamiento médico del SCA, junto con las estatinas, beta-bloqueantes y agentes antiagregantes.

3.1. UNA BREVE RESEÑA HISTÓRICA

En 1898, el doctor Robert Tigerstedt y su discípulo Per Bergman descubrieron, en el instituto Karolinska en Estocolmo (Suecia), el componente activo de la renina a partir del extracto salino de la corteza renal de los conejos[1]. Ellos demostraron que este péptido estaba íntimamente ligado con la regulación del sistema vasopresor, puesto que su administración a otros animales inducía en éstos crisis hipertensivas. Pasaron más de 30 años hasta que el grupo del Dr. Golblatt demostró, en Cleveland (EEUU), que la ligadura de la arteria renal en modelos animales conducía a la liberación de mediadores vasopresores[2]. De manera casi simultánea, el grupo de Braun-Menéndez, en Buenos Aires (Argentina), descubría una sustancia cristalina con las mismas propiedades[3]. Inicialmente, esta sustancia se denominó "hipertensina" en Argentina y "angiotonina" en EEUU, aunque fue posteriormente renombrada "angiotensina", para reflejar la contribución de ambos grupos a su descubrimiento[4].

Años más tarde, se identificaron dos formas fundamentales de este péptido vasopresor: angiotensina I (AI) y angiotensina II (AII), siendo

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

la segunda la forma activa resultante de la intervención de la enzima convertidora de angiontensina (ECA)[5]. La angiotensina II, además, estimulaba la liberación de aldosterona desde la zona glomerular de la corteza renal, completando así la cascada del SRAA.

Uno de los hitos en la farmacología cardiovascular ha sido, indudablemente, el descubrimiento de los inhibidores de la ECA (IECA) (o factores potenciadores de la bradicinina, como inicialmente se denominaron), logrado por el Dr. Ferreira en 1970[6], a partir del veneno de la víbora brasileña Bothrops Jararaca, que lograba matar a sus presas al causarles una importante vasodilatación. Los primeros IECA eran análogos sintéticos de los péptidos activos de este veneno, y requerían ser administrados por vía parenteral. Fue en 1977 cuando el Dr. Ondetti logró el desarrollo del primer IECA oral: captopril[7]. Desde entonces, estos fármacos se han incluido en el arsenal terapéutico cardiovascular, demostrando numerosos beneficios.

Simultáneamente, se describieron unas moléculas capaces de bloquear el receptor de angiotensina (los antagonistas del receptor de angiotensina II: ARA-II)[8], evitando la mayor parte de los efectos deletéreos de la AII. En 1991, el Dr. Timmermans anunció la síntesis exitosa del primer ARA-II oral[9].

Los IECA y los ARA-II fueron ganando importancia gradualmente en la farmacopea cardiovascular, y pronto se situaron como un tratamiento muy prometedor para los pacientes con hipertensión arterial (HTA) y diversas cardiopatías, con numerosos ensayos clínicos y estudios como aval. Actualmente, sin duda, conforman uno de los pilares farmacológicos de la cardiología contemporánea.

3.2. FISIOPATOLOGÍA Y DIANAS TERAPÉUTICAS

3.2.1. Cascada neurohormonal

La formación de la angiotensina es el resultado de una cascada de reacciones enzimáticas. Lejos de la clásica consideración simplista de una única vía secuencial, el SRAA conforma una compleja red con múltiples interacciones y metabolitos intermedios[10,11].

El primer paso de la cascada tiene lugar a partir de la liberación de renina al torrente sanguíneo desde el aparato yuxtaglomerular del riñón.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

La renina actúa sobre el angiotensinógeno, un sustrato producido y secretado por el hígado, provocando su escisión y dando lugar a un péptido inactivo, la AI (Ang 1-10).

La AI, a su vez, es hidrolizada fundamentalmente al octapéptido activo AII (Ang 1-8) por medio de la ECA, una enzima proteolítica generada por las células endoteliales de diversos órganos (pulmón, riñón, sistema nervioso central, sistema vascular y en el propio miocardio)[10]. En efecto, la formación de AII a nivel miocárdico es de interés al posibilitar cierta capacidad de autoregulación local en respuesta a la lesión y la inflamación secundarias a un evento isquémico agudo[12].

La síntesis de AII mediada por la ECA constituye el armazón principal de la cascada neurohomonal del eje SRAA. Sin embargo, existen vías no dependientes de la ECA que permiten la producción de AII de manera directa, tanto a partir del angiotensinógeno (mediada por el activador tisular de plasminógeno, catepsina G y tonina)[13] como a partir de la AI (mediada por la enzima generadora de angiotensina-II sensible a quimostatina, quimasa y catepsina G).[14]

De hecho, el catabolismo de la angiotensina I es significativamente más complejo, y puede ser degradado por diferentes enzimas a múltiples formas de angiotensina diferentes a la AII que, aunque con menos potencia, contribuyen a los efectos cardiovasculares del SRAA[10]. La endopeptidasa neutral (EPN) puede catalizar la degradación de AI a Angiotensina 1-7, que a su vez, puede generarse por medio de la enzima homóloga a la ECA a partir de la Angiotensina 1-9 o bien por medio de la ECA2 a partir de la propia AII. Además, la ECA puede catalizar la formación de Angiontensina 1-5 a partir de la Angiotensina 1-7. Por último, se sabe que la AII puede ser degradada a Angiotensina III y IV por medio de la Amiopeptidasa A y M (AMPA y AMPM respectivamente)[15]. El último eslabón de la cadena del SRAA lo conforma la formación de la síntesis de aldosterona. La activación del receptor de angiotensina tipo I (habitualmente identificado por medio de las siglas en inglés AT1R) por medio de la AII estimula la formación de aldosterona en la zona glomerulosa de la glándula adrenal.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

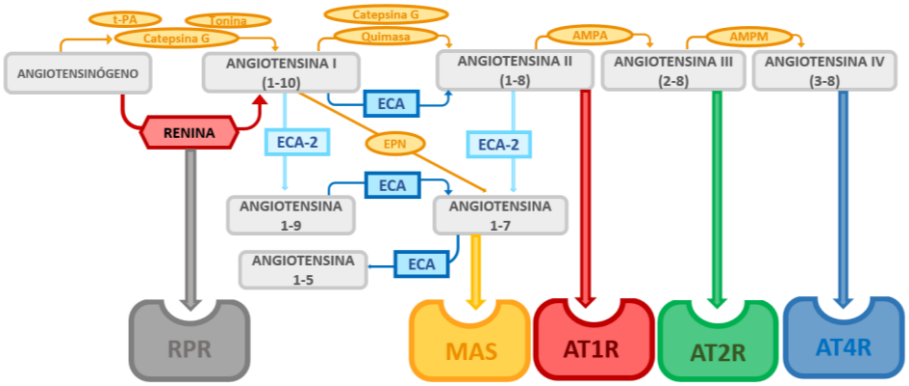


Lámina 1. Red neurohomonal del sistema renina-angiotensina-aldosterona (modificado de [10])
(AT1R, receptor de angiotensina tipo 1; AT2R, receptor de angiotensina tipo 2; AT4R, receptor de angiotensina tipo 4; t-PA, activador tisular del plasminógeno; RR, receptor de renina)

Es importante destacar, además, la existencia de una vía paralela al SRAA, pero íntimamente ligada a la cascada neurohomonal, con importantes efectos en la fisiología cardiovascular. Se trata de la vía de la bradicinina. La ECA posee la capacidad de degradar la bradicinina a péptidos inactivos y por tanto, de cesar la actividad vasodilatadora que ejerce mediada por óxido nítrico (NO) y prostaglandinas (PG)[16,17].

*El **SRAA** conforma una **compleja red neurohormonal** con múltiples **metabolitos** intermedios que tienen **efectos cardiovasculares.***

3.2.2. Receptores del SRAA: efectos cardiovasculares y potenciales dianas terapéuticas

El SRAA ejerce diversas acciones fisiológicas y fisiopatológicas en el sistema cardiovascular a través de múltiples receptores. Existen dos receptores fundamentales implicados en los efectos cardiovasculares más importantes: los receptores de angiotensina tipo 1 (AT1R) y tipo 2 (AT2R). Las acciones derivadas de su activación son fundamentalmente opuestas y su equilibrio será fundamental para

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

mantener la homeostasis del sistema cardiovascular. El principal ligando de estos receptores es la AII, si bien la AIII también posee la capacidad de activar a ambos receptores. El AT2R puede ser activado también por la Angiotentinsa 1-9[10].

No obstante, en los últimos años se ha comunicado evidencia creciente de que el SRAA actúa a través de otros receptores, con un efecto cardiovascular a priori menos relevante, pero que es necesario tener presente para la completa compresión de la activación neurohormonal. En este sentido, se ha descrito la presencia del receptor-MAS (estimulado por la acción de la Angiotensina 1-7) y el receptor de angiotensina tipo 4 (AT4R, también conocido como aminopeptidasa regulada por insulina –IRAP-)[15].

Por otra parte, aunque no depende directamente de la angiotensina, es necesario destacar que la renina puede ejercer acciones directas (angiotensina-independientes) a través de la activación del receptor de la (pro)renina (RPR). [18]

De esta forma, la **visión tradicional del SRAA como una cascada lineal evoluciona a una estructura conformada por 5 "ejes" de acción**[19], que se corresponden con cada uno de estos receptores (ver *láminas 2-7*).

3.2.2.1. Receptor de Angiotensina Tipo 1 (eje AII/AT1R)

El efecto cardiovascular más relevante de los originados por la activación del ATR1 es la **vasoconstricción**. Asimismo, pone en marcha mecanismos de **inflamación y ateroesclerosis**, **hipertrofia** miocárdica, rigidez vascular y **fibrosis**. Además, desencadena la liberación de aldosterona, lo que induce a su vez retención de Na^+ y el remodelado miocárdico, vascular y glomerular. Por todo ello, el bloqueo de este receptor es la piedra angular actual del tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC), HTA y patologías vasculares como las enfermedades aneurismáticas y la ateroesclerosis[10].

Lámina 2. Receptor y ligando del eje AII/AT1R

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.2.2.2. Receptor de Angiotensina Tipo 2 (eje AII/AT2R)

Este receptor pone en marcha efectos esencialmente antagónicos a los del receptor ATR1. Es un potente mediador de la **vasodilatación**, con efectos **antiproliferativos y antiinflamatorios**. Estudios realizados en modelos animales han demostrado que la estimulación farmacológica directa de ATR2 podría mejorar la función sistólica y diastólica tras un infarto agudo de miocardio (IAM), mediante los efectos antiapoptóticos y antiinflamatorios directos sobre las células miocárdicas[20]. Por otra parte, este receptor es responsable de algunos efectos beneficiosos a nivel metabólico y sistémico, que redundan en beneficios cardiovasculares, como es la adipogénesis de grasa parda[21].

Lámina 3. Receptor y ligando del eje AII/AT2R

3.2.2.3. Receptor MAS (eje AII/Angiotensina 1-7/MAS-receptor)

La estimulación del receptor MAS por parte de la Angiotensina 1-7 ejerce funciones **cardioprotectoras**. Produce **vasodilatación** mediada por la producción endotelial de NO, logrando el control satisfactorio de la tensión arterial en modelos animales intrínsecamente hipertensos[22,23]. De la misma forma, la administración de agonistas de este receptor en modelos animales se correlacionó con una menor incidencia y duración de arritmias por reperfusión[24]. Además, se ha observado que tiene efectos **antiinflamatorios**, que podrían traducirse en la regresión de la ateromatosis. Se han reportado los efectos beneficiosos del tratamiento con Angiotensina 1-7 en el tamaño de las lesiones ateroescleróticas aórticas, así como de la carga de macrófago y citoquinas inflamatorias en la placa, en ratones knock-out para ApoE[25].

Lámina 4. Receptor y ligando del eje Angiotensina 1-7/MAS

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Se trata de un eje de SRAA prometedor en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, el tratamiento orientado a su activación todavía se encuentra en estadios iniciales de investigación.

3.2.2.4. Receptor de Angiotensina Tipo 4 (eje AII/AIII/AIV/AT4R)

Se trata de un receptor ubicuo. Se ha descrito su presencia en múltiples tejidos (glándula adrenal, riñón, pulmón, cerebro y corazón). Sus efectos cardiovasculares son **análogos a los desencadenados por el AT1R** (a priori, deletéreos), aunque son de una magnitud significativamente menor, con menor relevancia para la homeostasis del sistema.

Lámina 5. Receptor y ligando del eje AIV/AT4R

3.2.2.5. Receptor de la (Pro)Renina (eje Pro-Renina/receptor de Pro-Renina)

Se trata de un receptor intracelular cuya estimulación induce un aumento de la síntesis proteica, de la proliferación celular y **fibrosis** y la puesta en marcha de **mecanismos apoptóticos**[18]. Se sabe que la expresión de RPR está aumentada en modelos animales con IC y en pacientes con miocardiopatía dilatada, así como tras un IAM[26]. Su importancia estriba en la capacidad de producir **efectos angiotensina-independientes**, pero la relevancia de su función en la fisiopatología cardiovascular está todavía sometida a debate.

Lámina 6. Receptor y ligando del eje renina/RPR

Los efectos de estos ejes se comportan como antagónicos, de manera que el equilibrio en la activación de los mismos será parte fundamental de la homeostasis cardiovascular. Los ejes que conducen a la activación de los receptores AT1R, AT4R y RPR conforman un importante sistema vasopresor, cuya sobreactivación, por ejemplo, en el contexto de la isquemia miocárdica, jugará un papel crítico

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

favoreciendo la fibrosis y el remodelado miocárdico. Por el contrario, los ejes que activan el AT2R y el receptor MAS contrarrestan los efectos deletéreos mediante su acción vasodilatadora y de protección cardiorrenal.

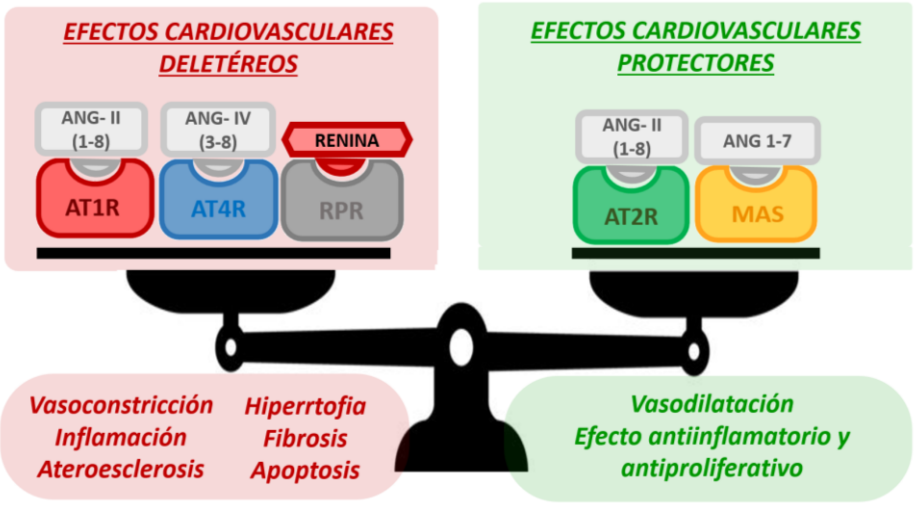


Lámina 7. Ejes de acción del SRAA y sus efectos cardiovasculares

3.3. INHIBICIÓN DEL SRAA EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA: EFECTOS Y BENEFICIOS

3.3.1. Remodelado miocárdico

El término "remodelado cardíaco" fue empleado por primera vez por Hockam y Bulkley para designar al proceso de adelgazamiento de la pared miocárdica y dilatación de las cavidades tras un infarto de miocardio en los modelos murinos[27]. Hoy en día, bajo esta denominación se engloban múltiples cambios en la micro y macroestructura cardíaca que acontecen en respuesta a múltiples vías patológicas más allá del daño puramente isquémico, tales como la sobrecarga de volumen y presión, la predisposición genética, la activación del sistema neuroendocrino o el daño por reperfusión[28]. De hecho, la reperfusión miocárdica puede conllevar un efecto negativo

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

paradójico, ocasionando un daño tisular que contribuye hasta en el 50% al tamaño final del área infartada[29].

El remodelado cardíaco constituye una respuesta inicialmente adaptativa ante los distintos estímulos nocivos. Los cambios estructurales persiguen un efecto compensatorio para mantener una función cardíaca normal. Sin embargo, si el estímulo nocivo se perpetúa, el remodelado cardíaco progresa hacia una disfunción miocárdica irreversible[30].

El **remodelado cardíaco incluye varios procesos** con efectos deletéreos que se potencian entre sí, como son la **fibrosis, la hipertrofia, la pérdida de miocitos o la inflamación.** Si bien todos ellos son piezas indiscutibles e interconectadas en el establecimiento del daño miocárdico y en el posterior remodelado, el papel del sistema neurohormonal es clave fundamentalmente en dos de estos procesos: fibrosis e hipertrofia.

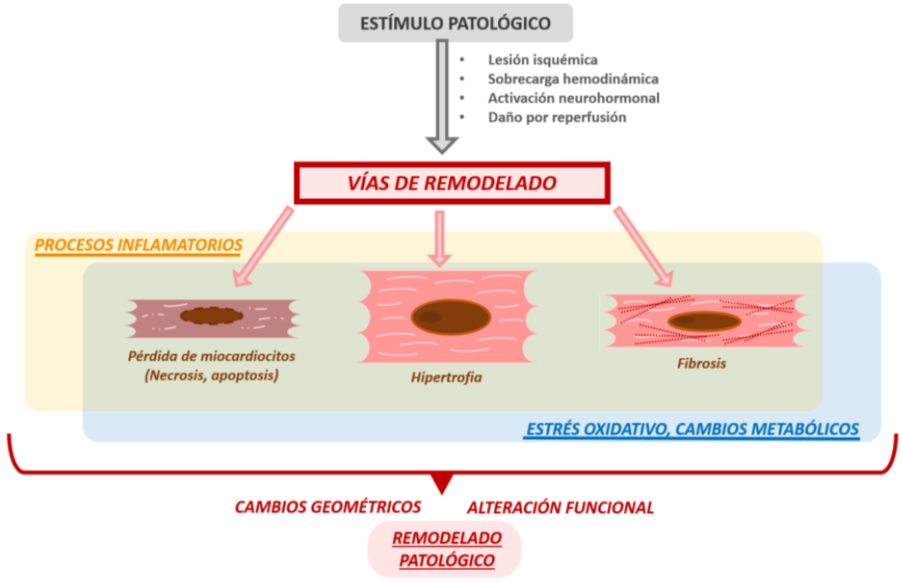


Lámina 8. Vías fisiopatológicas del remodelado miocárdico. Modificado de [31]

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

La fase más precoz de la dilatación ventricular es prácticamente un fenómeno regional en la zona afectada por el infarto. A esto le sigue una segunda fase, que se prolonga durante meses, que produce progresiva dilatación del ventrículo en su totalidad. Por último, ya en fase crónica, se produce hipertrofia de las zonas no afectadas por isquemia, como mecanismo compensador ante un estrés parietal incrementado por la pérdida de elementos contráctiles.

3.3.1.1. Fibrosis

La fibrosis miocárdica es consecuencia del depósito intracelular de fibras de colágeno tipo I y III, así como de los cambios en la matriz extracelular. La fibrosis produce tanto **alteraciones mecánicas** (aumento de la rigidez parietal y disminución de la elasticidad o capacidad diastólica) **como eléctricas** (con cambios en la conductancia, que suponen un aumento de los eventos arrítmicos arritmias, microfibrilaciones y una contracción ineficiente).

La diferenciación de los fibroblastos a miofibroblastos juega un papel fundamental en la fibrosis miocárdica. Esta transformación se estimula a través de diversos mediadores profibróticos (factor de crecimiento transformante β {TGF-β}, actina de músculo liso α {α-SMA} y factor de crecimiento derivado de plaquetas {PDGF}), así como a través de una intensa infiltración local de monocitos, macrófagos y linfocitos que orquestan la respuesta inflamatoria mediante la liberación de citoquinas.

La AII es un mediador profibrótico constatado. A través de la **activación del AT1R, estimula la expresión y formación del TGF-β** a través de la vía de las proteínas SMAD (Suppressor of Mothers against Decapentaplegic) y a través de la vía de las MAP-Kinasas (JNK, ERK, p38). Sin embargo, **la estimulación del AT2R tiene efectos inhibitorios los procesos de fibrosis** mediante el bloqueo de ambas vías a través de las acciones de fosforilación de la fosfotirosina-fosfatasa (FTF) y de la proteína fosfatasa 2A (PF2A)[32].

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

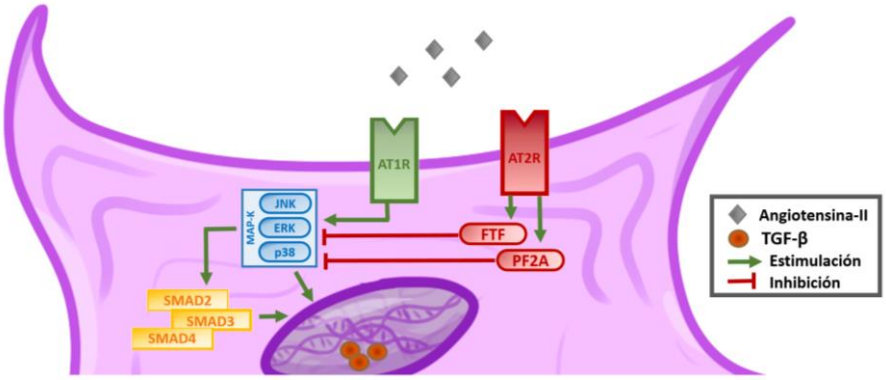


Lámina 9. Esquema de la regulación del proceso de fibrosis mediado por AII en el fibroblasto

3.3.1.2. Hipertrofia

La hipertrofia miocárdica es una respuesta eficaz a la presencia de una fuerza de estrés parietal que pone en peligro el gasto cardíaco. Sin embargo, **si los mecanismos de hipertrofia se perpetúan**, el efecto **puede llegar a ser deletéreo**. Es preciso que se alcance un equilibrio entre el crecimiento de la fibra muscular, los procesos inflamatorios y la angiogénesis para asegurar un remodelado hipertrófico adaptativo. Las alteraciones de este equilibrio resultan en un deterioro de la estructura y función miocárdica, puesto que conducen a una pérdida de la capacidad contráctil del miocardio, a la progresiva dilatación de las cavidades cardíacas y a una mayor predisposición a los eventos arrítmicos.

Las lesiones tisulares o el estrés parietal secundario a cambios hemodinámicos favorecen la liberación de AII. Son muchas las vías y mediadores intracelulares activados por la AII que contribuyen a la regulación de la hipertrofia. De una manera simplificada, **la AII estimula la hipertrofia mediante su unión con el AT1R**, principalmente a través de la activación de la fosfolipasa-C (PLC), que promueve una serie de mediadores secundarios que favorecen el aumento del calcio citosólico y la consiguiente activación de la calcineurina. Esto permite la traslocación nuclear de NFAT (factor nuclear de células T activadas), que es un activador de la hipertrofia[31,33].

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

El receptor MAS y el AT2R tienen la facultad de antagonizar parte de las vías activadas por el AT1R. El receptor AT2R favorece la síntesis de NO por la vía PI3K (fosfoinositol 3-quinasas kinasa) y Akt (protein-kinasa B), mientras que el receptor MAS puede activar directamente al GSK3β (glucógeno-sintasa kinasa 3β), cuya función es la inhibición de la señalización de NFAT[33].

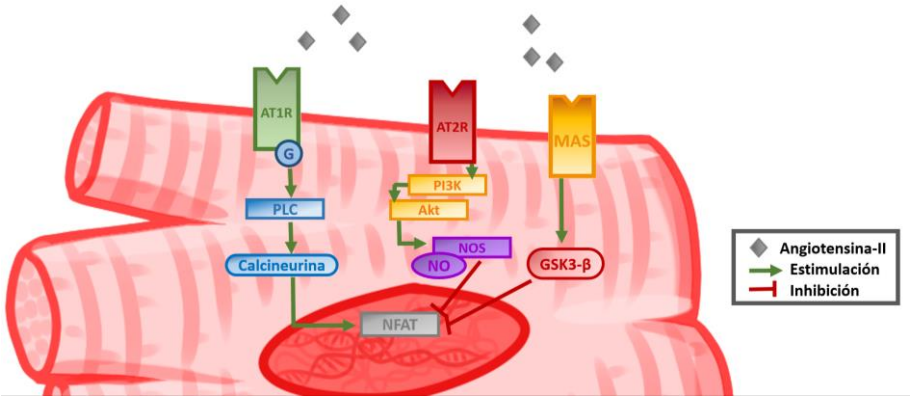


Lámina 10. Esquema de la regulación del proceso de hipertrofia mediada por AII en el cardiomiocito

3.3.1.3. Pérdida de cardiomiocitos

Existen varios mecanismos descritos mediante los que se produce una pérdida de las células miocárdicas. Se diferencian, fundamentalmente, la muerte celular por necrosis y otras formas de muerte celular reguladas, como son la apoptosis, necroptosis y piroptosis.

Aunque con procesos de activación diferentes, todas estas formas de muerte celular condicionan daños en las diferentes organelas, provocando la liberación de mediadores proinflamatorios y la fragmentación de ADN (ácido desoxirribonucleico), perpetuando de este modo el daño miocárdico.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.3.1.4. Otros procesos facilitadores del remodelado: inflamación, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial.

Los procesos inflamatorios reducen la concentración miocárdica de ATP (adenosin trifosfato) y fosfocreatina, lo que dificulta el metabolismo mitocondrial de los carbohidratos, así como la oxidación de los ácidos grasos. En este contexto, se ponen en marcha vías metabólicas acidogénicas e ineficaces como la glucólisis, que logra hacer frente a las demandas energéticas mediante reacciones anaeróbicas. Esto se traduce en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) que perpetúan el daño mitocondrial[34].

De algún modo, todos los mecanismos de remodelado miocárdico están ligados a la disfunción mitocondrial. En modelos murinos, se pudo comprobar la relación directa entre la activación neurohormonal (concretamente mediada por la AII) con el incremento en la producción de ROS, lo que favorecía el remodelado patológico contribuyendo a la hipertrofia y fibrosis miocárdica[35].

Gran parte de la morbilidad y mortalidad en los pacientes que han sufrido un IAM y que han sobrevivido a la fase aguda es consecuencia de los procesos de remodelado que tienen lugar después del daño tisular. El remodelado cardíaco está generalmente asociado al tamaño inicial del IAM. Por este motivo, la prioridad en el tratamiento de estos pacientes debe ser la aplicación de terapias de reperfusión precoz. En este sentido, la revascularización coronaria (o la angioplastia primaria en el seno del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST –IAMCEST-) ha demostrado un beneficio pronóstico intrínseco, puesto que reduce considerablemente el área de daño miocárdico y, por tanto, el remodelado patológico[28].

La detención del remodelado miocárdico es el mecanismo de acción fundamental por el que los inhibidores del SRAA son beneficiosos en el contexto del IAM. El IAM ocasiona un aumento significativo de la expresión de los receptores AT1R en el miocardio no infartado, lo que condiciona un "secuestro" de la angiotensina II plasmática. Los inhibidores del SRAA impiden la acción de esta AII circulante, tanto mediante la disminución de su síntesis (mediante la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

inhibición de la ECA) como mediante el bloqueo directo de sus receptores[36].

Es más, el bloqueo farmacológico del SRAA contribuye en cierto modo a un aumento de la producción local de AII como mecanismo compensatorio. De esta forma, el aumento de la producción de AII en presencia del bloqueo de AT1R, puede contribuir a la minimización de los efectos deletéreos del SRAA mediante la activación del AT2R[36].

Si bien la mayor parte de la experiencia científica relativa a la inhibición del SRAA como tratamiento de los procesos de remodelado patológico mana de estudios desarrollados en el contexto de la IC, también se ha testado la eficacia de los IECA y ARA-II en el contexto del IAM.

En uno de los primeros ensayos clínicos publicados sobre el remodelado ventricular en pacientes con disfunción ventricular asintomática en contexto de SCA, se constató cómo el tratamiento precoz con captopril contribuía a mantener los volúmenes ventriculares inalterados al cabo de las semanas, comparado con la combinación de furosemida y placebo[37]. Además, el tratamiento con IECA se asoció a una reducción del volumen telesistólico y un aumento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

No obstante, no se debe perder de vista que los grandes ensayos clínicos desarrollados para la evaluación del efecto del tratamiento precoz con IECA y ARA-II en pacientes con IAM demostraron que el mayor beneficio se obtenía durante la primera semana después del evento[38-41], poniendo de manifiesto que es posible que existan otros mecanismos favorables más precoces, más allá de la modulación del remodelado ventricular, como es el efecto precoz sobre la expansión del IAM o beneficios secundarios a los efectos vasomotores (inhibición de la disfunción endotelial o un incremento en el flujo coronario colateral).

*Uno de los **efectos favorables fundamentales de los inhibidores del SRAA** en el contexto del SCA se debe al bloqueo de los procesos que derivan en el **remodelado miocárdico patológico** (fibrosis, hipertrofia, etc.).*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.3.2. Ateroesclerosis

La ateroesclerosis es el resultado de la respuesta inflamatoria de la pared arterial a distintos estímulos nocivos[42]. La disfunción endotelial es el primer paso en la formación de la placa de ateroma, y da lugar a la expresión de moléculas de adhesión celular (CAM), adherencia y migración de los leucocitos circulantes a través de la pared endotelial y formación de la capa fibrosa y núcleo lipídico, cuyo crecimiento compromete progresivamente la luz arterial[43].

Existe una **importante y estrecha relación entre la formación de la placa ateroesclerótica y la activación del SRAA.** Sin embargo, y tal y como se expuso anteriormente, en función del eje de activación que predomine, se pondrán en marcha mecanismos pro- o antiaterogénicos.

La activación del **AT1R** puede inducir **disfunción endotelial** y alteraciones a nivel del músculo liso vascular[17]. Además, incrementa el estrés oxidativo a través de la producción de ROS, y **acelera la ateroesclerosis** mediante la activación de la vía de la MAP-kinasa (mitogen-activated protein-kinases), que promueve la expresión y la liberación de citoquinas inflamatorias, proteínas quimiotácticas de monocitos y CAM[17]. A su vez, el LDL oxidado (componente esencial de las placas de ateroma, con poder pro-inflamatorio y citotóxico para el endotelio), favorece la sobreexpresión de los receptores AT1R, perpetuando este ciclo[44]. Por otra parte, la activación de los receptores AT1R y AT4R aumenta la expresión del PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno-1), un potente mediador protrombótico, por lo que podría tener un papel importante en el contexto de la cardiopatía isquémica[45].

En contraposición, tanto el **receptor MAS** como el **receptor AT2R** actúan de manera antagónica, condicionando una mayor producción y liberación de NO, que ejerce **efectos protectores a nivel endotelial.** Además, disminuyen la síntesis de mediadores inflamatorios[46].

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

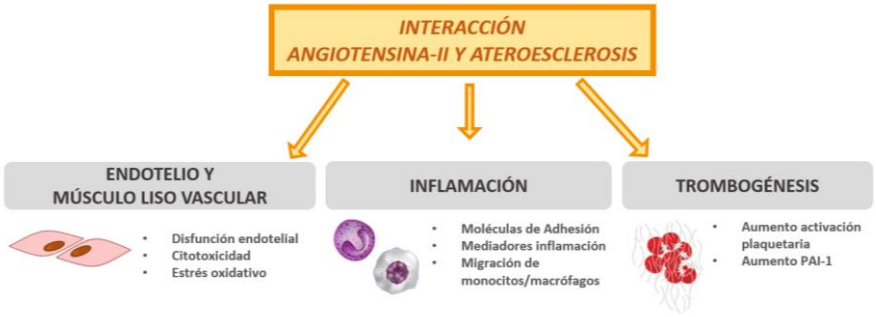


Lámina 11. SRAA y sus efectos sobre los mecanismos de aterogénesis.

El uso de inhibidores del SRAA se ha relacionado con una importante reducción de marcadores de inflamación, que a su vez juegan un papel crucial en la ateroesclerosis (PCR {proteína C reactiva}, TNF-α [factor de necrosis tumoral-α}, IL-6 {interleucina 6}…)[47]. Es más, el ensayo aleatorizado **EFFERVESCENT** ("Effect of Valsartan on Endothelial Function, Oxidative Stress, Carotid Atherosclerosis, and Endothelial Progenitor Cells") relacionó el tratamiento con valsartan con la disminución del grosor íntima-media medido por resonancia en pacientes con ateroesclerosis subclínica[48].

Asimismo, la terapia con inhibidores del SRAA ha demostrado en los grandes ensayos clínicos una importante reducción en la incidencia de eventos coronarios y eventos cardiovasculares mayores, desproporcionada en relación con el relativamente modesto descenso de la presión arterial. Estos hallazgos dejan un intuir un posible efecto modulador directo sobre el proceso de ateroesclerosis[17].

De este modo, surgieron varios ensayos clínicos cuyo objetivo fue evaluar la capacidad protectora de los inhibidores del SRAA en relación con los eventos cardiovasculares en pacientes con alto riesgo cardiovascular (RCV).

- El ensayo **HOPE** (Heart Outcomes Prevention Evaluation)[49] demostró que el tratamiento con ramipril reducía significativamente la mortalidad global y los eventos cardiovasculares (tanto la mortalidad cardiovascular como la incidencia de IAM) en pacientes con alto RCV (de los cuales, el

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

80% tenía ya enfermedad arterial coronaria {EAC}, y más de la mitad ya había sufrido un IAM).

- Posteriormente surgieron dos nuevos ensayos: el ensayo EUROPA (EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) y el ensayo PEACE (Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme), centrados exclusivamente en pacientes con antecedente documentado de EAC estable. El estudio **EUROPA**[50] reportó que el tratamiento con perindopril reducía la mortalidad y los eventos cardiovasculares (IAM y desarrollo de IC). Sin embargo, el estudio **PEACE**[51] no encontró beneficio en el uso de trandolapril ni en términos de mortalidad y ni en cuanto a eventos cardiovasculares.

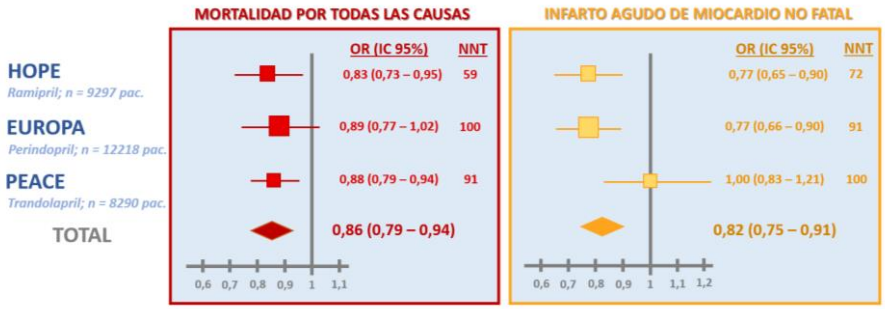


Lámina 12. Comparación de los resultados de los ensayos clínicos HOPE, EUROPA y PEACE

Los hallazgos, aparentemente contradictorios, se pusieron en relación con las diferencias en las características basales de los pacientes incluidos en cada uno de los ensayos. En primer lugar, los pacientes incluidos en el estudio PEACE recibían un manejo más intensivo de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) que los pacientes incluidos en el HOPE y en el EUROPA (el 70% de los pacientes en el PEACE recibían terapias hipolipemiantes, frente al 29% del HOPE y el 56% del EUROPA). Además, el porcentaje de pacientes sometidos a revascularización previa a la inclusión en el estudio también variaba significativamente entre los tres estudios (el 72% en el

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ensayo PEACE, frente al 54% del EUROPA y el 40% del estudio HOPE)[52].

Por último, existen datos que sugieren que el RCV de los pacientes incluidos en estos ensayos difería significativamente, siendo los pacientes del ensayo PEACE los que menos riesgo presentaban. Este hecho queda reflejado en el análisis del porcentaje de muerte por causa cardiovascular entre los pacientes del brazo placebo de los tres estudios. En el ensayo HOPE, el 63% de los pacientes tratados con placebo presentó muerte por causa cardiovascular, frente al 59% del EUROPA y el 47% del PEACE. En la población general, pareada por edad y sexo, el porcentaje de muerte cardiovascular es del 35%[52].

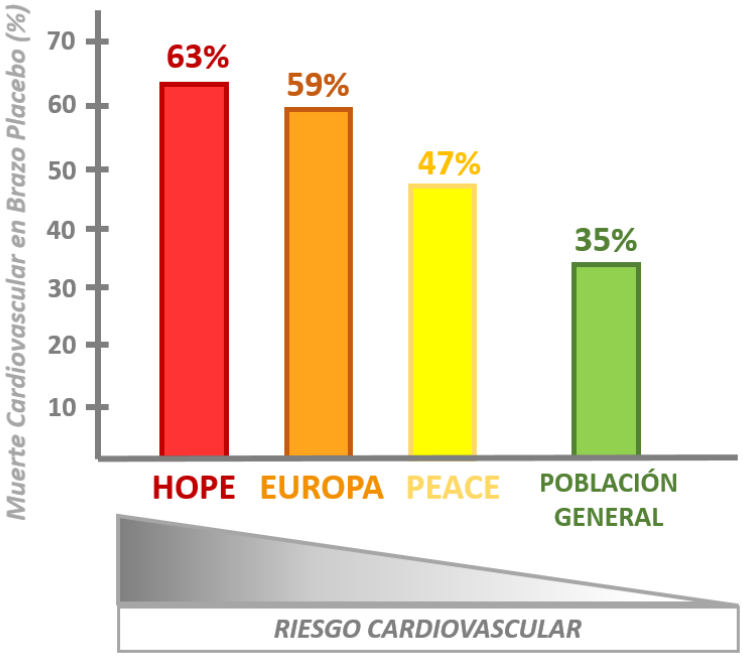


Lámina 13. Mortalidad cardiovascular y riesgo cardiovascular de la población en los ensayos HOPE, EUROPA, PEACE y de la población general pareada

Sin embargo, en análisis posteriores del ensayo PEACE se observa que el beneficio pronóstico es similar entre los diferentes subgrupos de pacientes según el RCV. Esto indica que probablemente el grado de

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

RCV basal no juegue un papel tan importante como inicialmente se estimó. De este modo, el resultado aparentemente neutral del PEACE se deba probablemente a la falta de poder estadístico para detectar diferencias moderadas en los eventos.

Puestos en común, los resultados demuestran que el tratamiento con inhibidores del SRAA se relaciona con una reducción de la mortalidad y eventos cardiovasculares (IAM, IC y accidente cerebrovascular agudo {ACVA}) en pacientes con alto RCV, por lo que su uso debería considerarse en todos los pacientes con enfermedad coronaria. Estos hallazgos reflejan el importante nexo existente entre el SRAA y los procesos aterogénicos.

*La **activación del SRAA está íntimamente ligada a la aterogénesis,** mediada principalmente por la inflamación, disfunción endotelial y efectos protrombóticos de la AII.*

3.3.3. Vasodilatación independiente de Angiotensina

La disfunción endotelial es frecuente en pacientes expuestos crónicamente a FRCV y a estados proinflamatorios que aumentan el estrés oxidativo. Esto provoca cambios estructurales y funcionales en el endotelio que favorecen la ateroesclerosis y suponen el desarrollo de eventos cardiovasculares.

Una característica del endotelio disfuncionante es el desequilibrio en la biodisponibilidad del NO, que es consecuencia tanto de la menor producción del NO por la NO-sintasa, como del aumento del catabolismo del NO por medio de ROS.

Los IECA aumentan la producción de NO mediante dos vías, ambas mediadas por la ECA. La primera, de manera indirecta, mediante la disminución de la síntesis de AII, reduciendo secundariamente la producción de ROS, tal y como se expuso en apartados anteriores[17]. La segunda vía, de manera directa e independiente de la primera, inhibiendo la degradación de la bradicinina, que a su vez estimula la liberación local de NO[17,53].

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.3.3.1. Receptores y efectos de la vía de la bradicinina

La bradicinina ejerce sus acciones, tanto sistémicas como locales, a través de dos receptores de membrana (el receptor de bradicinina tipo 1 {B1R} y el tipo 2 {B2R}). De manera general, **B2R es un receptor expresado de manera constitutiva y abundante** en el endotelio, mientras que el **receptor B1R se expresa basalmente en pequeña cantidad,** que aumenta considerablemente en respuesta a los estímulos estresores (como por ejemplo, el daño por isquemia en el SCA)[54]. En individuos sanos, el receptor B2R es el principal mediador de las acciones cardioprotectoras de la bradicinina, mientras que el B1R cobra mayor importancia en los estados patológicos. De hecho, en pacientes con SCA se produce una sobreexpresión de los genes codificantes de B1R, y secundariamente, la inversión de la ratio de receptores B1R/B2R[55].

El B2R se activa directamente a través de la bradicinina, mientras que el B1R se activa a través de un metabolito, Des-Arg(9)-bradicinina. Ambos receptores ponen en marcha la liberación de NO, del factor hiperpolarizante derivado del endotelio (FHDE) y de prostaglandinas (PG), que actúan como segundos mensajeros[54].

Estudios desarrollados en modelos animales genéticamente modificados han mostrado diferencias en cuanto a los efectos cardiovasculares específicos de cada receptor, aunque su relevancia clínica no se conoce[56]. Se postula que, aunque ambos receptores median efectos a priori favorables para el sistema cardiovascular, la activación selectiva de B2R se relaciona con efectos predominantemente beneficiosos, mientras que la activación única de los B1R condicionaría, además, efectos nocivos a nivel proinflamatorio y metabólico en el miocardio isquémico.

Los efectos de la bradicinina se pueden dividir en los que son **"vasculares" o dependientes de presión arterial** o en los que son **independientes de presión arterial**, ambos con un papel potencialmente relevante en el contexto de la cardiopatía isquémica aguda. Entre los primeros, destacan el efecto hemodinámico de la vasodilatación sistémica y de la vasculatura renal (con efectos natriuréticos). Entre los segundos, cobra especial importancia la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

reducción del estrés oxidativo por liberación de NO, el equilibrio favorable de la fibrinólisis (mediante el aumento de t-PA) y la protección de la pared vascular, condicionando una reducción de la inflamación y la apoptosis.

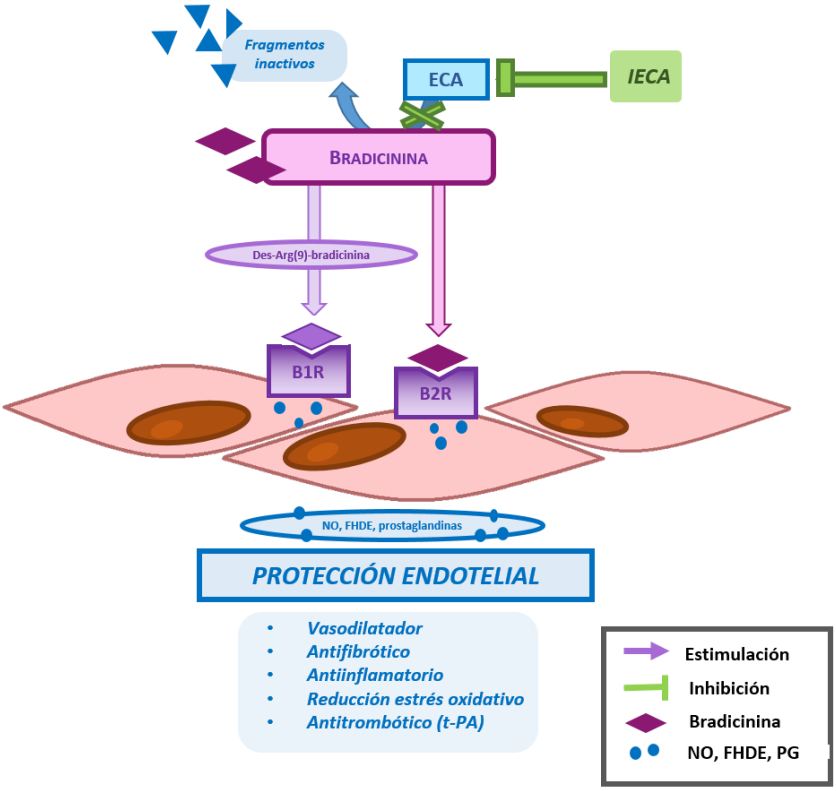


Lámina 14. Cascada de acción de la bradicinina

Sin embargo, el aumento de la concentración plasmática de bradicinina ocasiona también **otros efectos, no deseables, como es la tos** seca, responsable de la intolerabilidad de los IECA en 10-20% de los sujetos[17].

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.3.3.2. Inhibición de la degradación de la bradicinina mediada por IECA

La ECA posee dos dominios catalíticos homólogos que median la degradación de la bradicinina a péptidos inactivos, mientras que el clivaje de AI a AII sólo ocurre a nivel del dominio C-terminal de la ECA[57]. Además, se ha descrito que la concentración media inhibitoria máxima (IC50) de ECA, interpolada desde las curvas de los ensayos de unión competitiva obtenidas con AI y con bradicinina como ligandos es 2,75 μM y 1,28 μM respectivamente[58]. Todo ello sugiere que la afinidad de la ECA es mayor por la bradicinina que por la AI y que, por tanto, los **IECA son más eficaces inhibiendo la degradación de la bradicinina que inhibiendo la producción de AII**. [54]

Muchos autores han reportado diferencias en la eficacia de los IECA y los ARA-II en cuanto a pronóstico cardiovascular, tal y como se discutirá en posteriores apartados de este trabajo. Estas diferencias precisamente se atribuyen, entre otros motivos, a la capacidad de los IECA de aumentar la concentración de las bradicininas, de la cual carecen los ARA-II.

3.3.3.3. Relevancia de la vía de la bradicinina

Un subestudio del ensayo EUROPA, el estudio PERTINENT (PERindopril Thrombosis, InflammatioN, Endothelial dysfunction, and Neurohormonal activation Trial)[59], demostró que el tratamiento prolongado (durante 1 año) con IECA (perindopril) en pacientes con EAC estable, lograba la restauración de los niveles plasmáticos de bradicinina a cifras próximas a las de sujetos sanos. Además, mostró una reducción de la tasa de apoptosis y una mayor expresión de NO-sintasa en el tejido endotelial.

La vía de la bradicinina es de especial importancia en la explicación fisiopatológica del efecto dosis-dependiente de los IECA en comparación con otros bloqueadores del SRAA. Tanto los IECA como los ARA-II logran bloquear la actividad de la vía de la AII a dosis relativamente bajas del fármaco, lo que se correlaciona clínicamente con un efecto hipotensor precoz (ver *lámina* 15, área marcada con un "1"). Una vez que se produce la saturación farmacológica de esta vía,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

el incremento de la dosis de los fármacos no tendría efecto inhibiendo la actividad de la AII. Aunque los ARA-II comparten esta característica, en el caso de los IECA se ha demostrado que las dosis crecientes de fármaco se corresponden con un aumento casi lineal en la biodisponibilidad de bradicinina (ver *lámina* 15, área marcada con un "2")[54]. Este hecho, sin embargo, no se correlaciona con un efecto hipotensor de la misma magnitud: varios estudios han reportado que a dosis altas de IECA se produce una reducción de la progresión de la ateroesclerosis y de la rigidez arterial[60], así como una disminución de eventos cardiovasculares en el seguimiento[61] sin un descenso proporcional de la presión arterial.

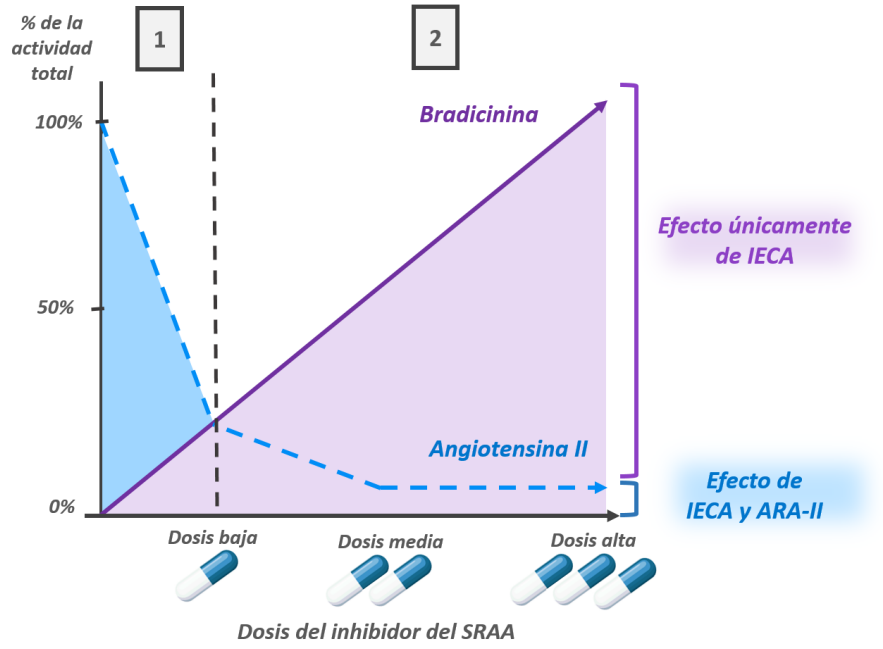


Lámina 15. Efecto de los inhibidores del SRAA sobre la actividad de la AII y la bradicinina en función de la dosis. Modificada de [54]

*Además de inhibir la producción de AII, los **IECA impiden la degradación de la bradicinia,** lo que repercute en beneficio cardiovascular por su **efecto protector del endotelio**.*

3.3.4. Adipogénesis

Uno de los campos de conocimiento que está cobrando importancia en los últimos años es la relación entre el SRAA y la adipogénesis de grasa parda a partir de grasa blanca, y en consecuencia, su posible aplicación clínica en el tratamiento de la obesidad y como factor de riesgo modificable.

El tejido adiposo es la principal fuente de almacenamiento de energía en el cuerpo. Está conformada por adipocitos de diferentes características, que permiten distinguir entre **adipocitos blancos, beige y pardos**. Su naturaleza es plástica, lo que permite que **puedan transdiferenciarse unos en otros**, en respuesta a varios estímulos. La concentración de unos y otros en los distintos depósitos adiposos, condiciona la denominación de "grasa parda" (GP) ó "grasa blanca" (GB), así como su papel biológico.

La **GB es la más abundante** en el adulto, y es la principal responsable del **almacenamiento lipídico**, con importantes depósitos de triglicéridos en el interior de los adipocitos. La **GP**, mucho menos abundante, tiene como principal función la **génesis de calor mediante la combustión de ácidos grasos**. Inicialmente, consumen los que están disponibles en los depósitos intracelulares y, cuando éstos se agotan, incorporan lipoproteínas circulantes para obtener más ácidos grasos (contribuyendo a una mejoría del perfil lipídico plasmático). Por este motivo, los adipocitos pardos contienen una importante cantidad de mitocondrias[62].

Además, el tejido adiposo (fundamentalmente, el compuesto por GB) es un importante productor de citoquinas que juegan un papel muy fundamental en la homeostasis y la inflamación. De esta manera, la obesidad (estado en el que se produce hipertrofia y disregulación de la GB) se asocia a un estado de inflamación crónica. Por este motivo, **la presencia de GP**, detectada mediante resonancia magnética nuclear

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

(RMN), se **asocia a un perfil metabólico más favorable**[63]. Además, el incremento de la actividad metabólica de la grasa parda (detectada por tomografía por emisión de positrones {PET}) se asocia inversamente a la inflamación arterial y procesos de ateroesclerosis y, de manera global, su presencia se asocia con un menor riesgo de eventos cardiovasculares[64].

Existen varios mecanismos que inducen la transformación de grasa blanca a grasa parda (el frío, activación simpática mediante los receptores β-3, así como múltiples vías se señalización).

3.3.4.1. SRAA y el tejido adiposo

El **tejido adiposo tiene la facultad de expresar todos los componentes del SRAA** con una capacidad de regulación independiente de la sistémica. De hecho, es el responsable de la producción del 30% del total de la angiotensina circulante. Además, expresa varios receptores (AT1R, AT2R y MAS-receptor) que por señalización autocrina y paracrina ponen en marcha funciones importantes en el metabolismo energético[65].

La vía AII/AT1R está sobreexpresada en los pacientes obesos, condicionando un aumento de la inflamación, del estrés oxidativo y una disminución de la sensibilidad a la insulina. Por el contrario, la estimulación de las vías AII/AT2R y Ang1-7/MAS-receptor ejerce unos efectos antagónicos, activando la transformación de GB en GP. Esto favorece la termogénesis, lo que se traduce en una disminución de los marcadores inflamatorios y de la obesidad inducida por la dieta[65,66].

Por el momento existe poca evidencia de la repercusión clínica del uso de **los inhibidores del SRAA como reguladores del tejido adiposo**, de la obesidad y por ende, como tratamiento del síndrome metabólico. No obstante, diversos estudios sobre modelos animales muestran a este grupo farmacológico como una **herramienta prometedora para los pacientes con alto RCV**[21].

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

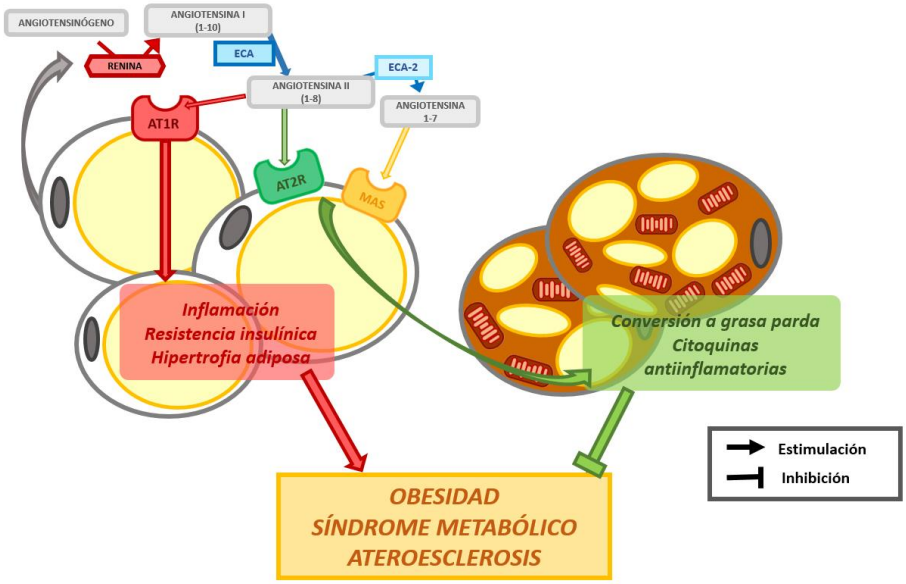


Lámina 16. Interrelación del SRAA y los procesos de adipogénesis

3.4. BLOQUEO DEL SRAA EN CARDIOPATÍA ISQUÉMICA AGUDA EN LA ERA PRE-INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO (ICP).

3.4.1. Los primeros pasos: inhibidores del SRAA en pacientes con cardiopatía isquémica

Las primeras evidencias científicas de los beneficios del bloqueo farmacológico del SRAA en pacientes en la práctica clínica real provenían del ámbito de la IC.

El ensayo clínico **CONSENSUS** ("Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study", 1987)[67] fue uno de los primeros grandes estudios en analizar el impacto en la supervivencia del uso de enalapril en pacientes con IC crónica grave (clase funcional IV de la New York Heart Association {NYHA}). Demostró una disminución muy significativa en las tasas de mortalidad a largo plazo,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

y una mejoría franca en la clase funcional de los pacientes. A pesar de que no se trataba de un ensayo inicialmente dirigido a evaluar la eficacia de los IECA en pacientes con cardiopatía isquémica, la gran mayoría de los pacientes incluidos (73%) presentaban EAC como etiología de la IC.

Unos años más tarde se publicaron los **ensayos SOLVD** ("Studies of Left Ventricular Dysfunction") en los que, a diferencia del CONSENSUS (en el que los pacientes se clasificaban en base a un criterio clínico, como es la clase funcional), se incluían por primera vez únicamente pacientes con **FEVI deprimida (<35%)**. En ellos se corrobaron los hallazgos del CONSENSUS: el tratamiento con IECAs en pacientes con FEVI <35% ofrecía un beneficio pronóstico claro, tanto en **estadios sintomáticos** (**SOLVD treatment**)[68], en los que los IECAs eran más eficaces, reduciendo las tasas de mortalidad y hospitalización por IC, como en **pacientes asintomáticos** (**SOLVD prevention**)[69], en los que aunque no se alcanzó la significación para mortalidad, se constató una reducción de la tasa de ingreso por IC. De nuevo en este caso, un alto porcentaje de pacientes presentaba antecedentes de cardiopatía isquémica (aproximadamente, en ambos estudios, entre el 70-80% de la población incluida) aunque se excluía específicamente a los pacientes con IAM reciente.

Estos primeros ensayos, si bien no estaban dirigidos a la evaluación del uso de IECAs tras un IAM, sentarían las bases para el desarrollo de posteriores estudios dirigidos a este grupo de pacientes.

3.4.1.1. Uso precoz de IECAs tras infarto agudo de miocardio. Perspectiva universal.

La evidencia publicada hasta ese momento, basada en modelos experimentales animales y pequeños estudios clínicos con pacientes, mostraba que de manera precoz tras el IAM, especialmente antes de la formación de la escara miocárdica, existía un alto riesgo de dilatación y remodelado del miocardio ventricular viable residual, que se atenuaba con la administración precoz de inhibidores del SRAA[37,70,71]. Esto a su vez, parecía traducirse en un aumento significativo de la supervivencia a corto y medio plazo. Sin embargo, se trataba de estudios con una muestra poblacional limitada, que no permitían extraer unas

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

conclusiones sólidas sobre el beneficio del uso de estos fármacos a largo plazo.

Con esta hipótesis de trabajo se llevaron a cabo **varios ensayos clínicos diseñados desde una perspectiva universal:** los investigadores incluyeron a **todos aquellos pacientes que cumplían la definición de IAM** (tanto pacientes con IAMCEST como IAMSEST –infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST–), independientemente de la situación clínica (clase Killip), territorio miocárdico afectado o de si se aplicaba o no alguna terapia de revascularización. A continuación se describen los principales ensayos elaborados con esta perspectiva (ver *lámina 17*).

- El ensayo **CONSENSUS-II**[38], publicado en 1992, fue diseñado para evaluar específicamente el beneficio pronóstico que añadía la terapia con IECAs a los pacientes con IAM reciente (iniciada en las primeras 24 horas). En este estudio, los autores **no encontraron diferencias pronósticas significativas entre el tratamiento con IECA y el uso de placebo**, aunque sí describen una tendencia a la disminución de la mortalidad a 6 meses en el grupo tratado con enalapril. Este inesperado hallazgo, de hecho, obligó a la finalización precoz del ensayo. En el estudio, los autores señalan que la ausencia de beneficio en cuanto a supervivencia y reinfarto pudiera deberse a cuestiones metodológicas, como un corto periodo de seguimiento, o incluso a la hipotensión como efecto adverso de los IECAs administrados de forma intravenosa. Entre la población incluida en este estudio, tan solo el 57% de los pacientes habían sido sometidos a revascularización coronaria, y el método empleado para ello había sido la administración de terapias trombolíticas.
- El mismo grupo de investigadores publicó algo más tarde un **subanálisis[72] basado en la muestra poblacional del CONSENSUS-II**, con un número significativamente menor de participantes (151 pacientes) cuyo objetivo era constatar el bloqueo neurohormonal efectivo tras la administración precoz de IECA (enalapril vs. placebo), mediante la determinación analítica de

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

péptido natriurético atrial y noradrenalina. De manera consistente con el CONSENSUS-II, se describió que el uso de **enalapril sólo disminuyó de manera significativa los niveles de péptidos atriales en pacientes que habían desarrollado IC** clínica, mientras que en los pacientes en Killip I (en los que la activación neurohormonal es posiblemente más modesta) no se apreciaron diferencias.

- Años más tarde, se publicó el ensayo **GISSI-3** ("Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico")[39], un estudio multicéntrico, randomizado y con diseño factorial que comparaba la eficacia pronóstica del uso de IECAs (lisinopril) frente al uso de nitratos transdérmicos, comparado a su vez con la combinación de ambos. Los resultados mostraron una **disminución significativa de la mortalidad y del evento combinado de mortalidad, IC clínica y disfunción ventricular (FEVI <35%)** en los pacientes tratados con lisinopril de manera precoz frente a los otros grupos de estudio. No obstante, las tasas de reinfarto, angina postinfarto, shock cardiogénico y ACVA no diferían entre el grupo tratado con lisinopril y los controles. Los autores destacaron también la alta incidencia de hipotensión secundaria al uso de IECA, pero resaltaban que no encontraron relación entre ésta y un aumento de mortalidad, haciendo hincapié en el diferente pronóstico de la hipotensión en función de la etiología (yatrogénica vs hipotensión espontánea asociada a IAM). Además, el beneficio de la administración precoz (y limitada en el tiempo, sólo durante las 6 semanas post-IAM) no sólo mostraba beneficios durante el tratamiento: aunque el análisis de los **resultados a los 6 meses** no mostró una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad, sí que reflejó una **disminución significativa del evento combinado de mortalidad y disfunción ventricular, y** de manera más importante, del **desarrollo de IC clínica** en el grupo de intervención[73]. De hecho, los resultados eran mejores en aquellos pacientes que presentaban disfunción ventricular (FEVI≤ 35%), alteraciones contráctiles segmentarias y, sobre todo, signos

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

clínicos de IC al final del tratamiento (a las 6 semanas del IAM). De igual manera que en el ensayo original, no se encontraron diferencias en cuanto a reinfarto o eventos arrítmicos.

- En esta línea, desde una perspectiva universal o no selectiva, el ensayo clínico **ISIS-4** ("Fourth International Study of Infarct Survival")[40] profundizó en los efectos de la administración precoz de captopril en una muestra poblacional muy amplia (más de 58.000 pacientes). Se observó una **reducción significativa de la mortalidad** durante el primer mes (aproximadamente una reducción del riesgo relativo {RR} del 7% respecto a placebo, y 5 vidas salvadas por cada 1.000 pacientes tratados). Además, este aumento en la supervivencia se mantuvo a largo plazo, con 5,4 vidas salvadas por cada 1.000 personas tratadas al cabo de 12 meses. El beneficio absoluto de la terapia con IECA parecía especialmente alto en algún subgrupo de población de alto riesgo, como eran aquellos pacientes con antecedente de IAM previo o IC clínica al ingreso (en torno a 10 vidas salvadas por cada 1.000 pacientes tratados).
- También desde una perspectiva universal, en 1995 se publicaron los resultados del ensayo **CCS-1** (Chinese Cardiac Study)[41], en el que se analizaba el impacto pronóstico de captopril administrado en las primeras 36 horas desde la sospecha de IAM, con un total de 13.634 pacientes incluidos. Los resultados de este estudio apoyaban las conclusiones de los grandes estudios previos: la terapia precoz con IECA era segura y aportaba un **beneficio pronóstico en cuando a mortalidad** a corto plazo, con una reducción de, aproximadamente, 5 muertes por 1.000 pacientes tratados durante el primer mes. Los autores del estudio recalcan que a pesar de que este beneficio en la supervivencia **no alcanza la significación estadística frente a placebo** ($p = 0.006$), los resultados obtenidos (en conjunto con los reportados por los otros grandes estudios) parecen contribuir a demostrar de forma definitiva que el uso de IECA es beneficioso en el contexto agudo del IAM.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

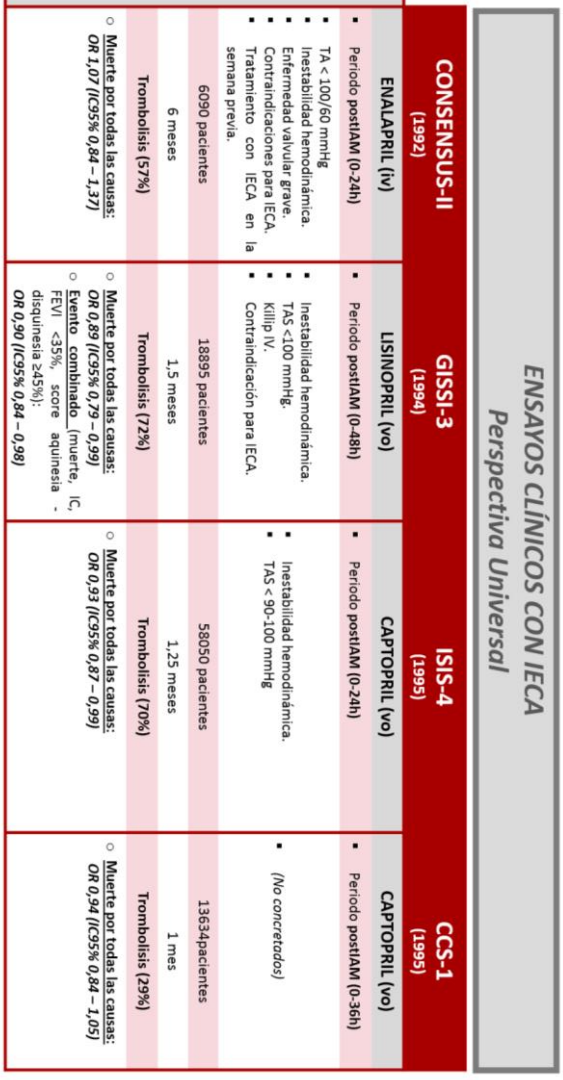


Lámina 17. Resumen de las características de los ensayos clínicos realizados con IECA desde una perspectiva universal (OR, Odds Ratio; TA, tensión arterial; TAS, tensión arterial sistólica)

Analizados en conjunto, los resultados de estos estudios muestran **una reducción significativa de la mortalidad de los pacientes tratados con IECA frente a los del grupo placebo**, logrando evitar, globalmente, 4.8 muertes por cada 1000 pacientes tratados durante el primer mes. Específicamente, más del 80% de las muertes evitadas corresponden al periodo de tratamiento de la primera semana post-IAM (días en los que la mortalidad suele ser más elevada). Esto sugiere que existen mecanismos que juegan un papel más allá del proceso de remodelado. Estos mecanismos podrían incluir un efecto precoz en la expansión del IAM, una reducción de la activación neurohormonal o un incremento en el flujo coronario colateral.[74]

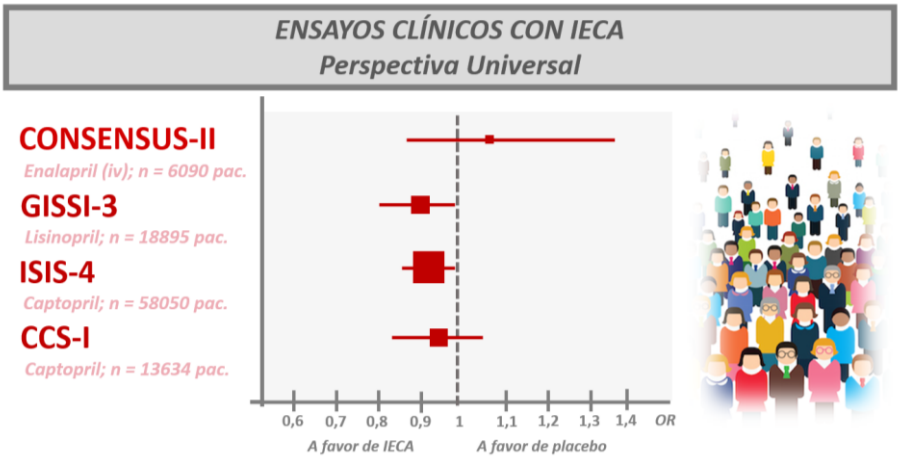


Lámina 18. Comparación de los ensayos clínicos de IECA con perspectiva universal. Modificado de [74,75]
(OR, Odds Ratio)

Si bien los hallazgos eran prometedores, la disparidad de los resultados en los diferentes ensayos y los buenos resultados exploratorios en los análisis por subgrupos, sugerían la **posibilidad de que existiesen subgrupos de pacientes con características concretas que obtendrían un mayor beneficio** de la terapia con inhibidores del SRAA.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

En relación con la edad, se demostró una **tendencia a una mayor reducción de la mortalidad entre los pacientes más jóvenes**, sin claras diferencias en función del sexo.

En **pacientes con alto RCV**, como son aquéllos con antecedente de IAM, diabetes mellitus (DM) e HTA, se observó una **mayor reducción de la mortalidad** solamente en términos absolutos (dado el mayor riesgo de mortalidad ya inherente a esas características). De forma conjunta, se obtuvo una reducción de 8.9 vs 4.1 muertes por cada 1.000 pacientes tratados en el caso de sujetos con y sin antecedente de IAM respectivamente, 17.3 frente 3.2 vidas salvadas por cada 1000 tratados en función de presentar o no DM y 9.0 vs 2.1 vidas salvadas por cada 1.000 pacientes tratados en el caso de la HTA. De igual manera, la clase Killip no se correlacionaba de manera significativa con una reducción proporcional de la mortalidad. Sin embargo, la **localización del infarto** (pared ventricular anterior) **sí se relacionó con un mayor beneficio de la terapia con IECA**[74].

Para dar respuesta a este planteamiento, surgieron varios ensayos clínicos específicamente centrados en diferentes subpoblaciones de pacientes con infarto agudo de miocardio.

*Los grandes **ensayos clínicos clásicos** realizados en po**blación con SCA no seleccionada** demostraron, de manera global, una **reducción de la mortalidad** asociada al tratamiento con IECA.*

3.4.2. Ensayos selectivos: En busca del perfil óptimo en SCA para el tratamiento con IECA o ARA2

3.4.2.1. Pacientes con disfunción ventricular o IC:

En base a los hallazgos y excelentes resultados clínicos del uso de los inhibidores del SRAA en el ámbito de la IC, se diseñaron varios ensayos cuyo objetivo era evaluar la eficacia clínica y pronóstica del uso de estos fármacos en pacientes con IAM que presentasen síntomas de IC o disfunción ventricular.

- Para dar respuesta a esta cuestión se diseñó el estudio **SAVE** ("Survival and Ventricular Enlargement")[76], un ensayo clínico

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para analizar, por primera vez y de manera directa, el uso de IECA en pacientes con disfunción ventricular (FEVI ≤40%, medida mediante ventriculografía por radionúclidos) posterior a un IAM, sin signos clínicos de IC. Los investigadores concluyeron que el **inicio precoz de tratamiento con un IECA** tras un IAM (captopril, en los 3-16 días posteriores) **reducía significativamente la mortalidad, los eventos cardiovasculares mayores e ingresos por IC.**

- Estos hallazgos se complementaron con los ofrecidos por el ensayo **AIRE** ("Acute Infarction Ramipril Efficacy")[77], en el que se incluyeron pacientes que habían desarrollado clínica de IC en los días posteriores al IAM. Los IECAs se relacionaron con una **disminución muy significativa de la mortalidad por todas las causas.** Este beneficio se observaba **de manera muy precoz** (en las primeras semanas de tratamiento, a diferencia del ensayo SAVE, con pacientes asintomáticos, en los que no se observaban diferencias hasta pasado casi un año de tratamiento) **y de manera mantenida en el tiempo**, tal y como demostró la extensión del estudio (**AIREX** ("AIRE Extension")[78]) en el análisis de resultados a 59 meses. No obstante, cabe destacar que en este estudio no se hace mención a la FEVI y que tampoco incluía pacientes sometidos a coronariografía percutánea. Es preciso tener en cuenta que prácticamente la mitad de los pacientes que manifiestan evidencia clínica IC en el contexto de un IAM tendrán una FEVI >40%. En un subestudio del AIRE, se constató que la FEVI media de los pacientes incluidos era del 39%, con una distribución simétrica alrededor de este valor, y un número sustancial de pacientes por encima de este valor (en torno al 40% de los incluidos)[79].
- Más tarde, el ensayo **TRACE** ("Trandolapril Cardiac Evaluation)[80] aleatorizó el uso de trandolapril vs placebo en un grupo de 1.749 pacientes con evidencia ecocardiográfica de disfunción ventricular (FEVI ≤35%) entre los días 3-7 post-IAM. El uso de IECA se asoció con un **descenso significativo a largo plazo** (24-50 meses) **de mortalidad global y por causa cardiovascular**, **de desarrollo de IC grave así como de muerte súbita** (beneficio no reportado en el tratamiento con IECAs hasta el momento). A diferencia del ensayo

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

SAVE, el riesgo de reinfarto no se redujo en este grupo de pacientes (quizás por la adopción de criterios de definición más estrictos).

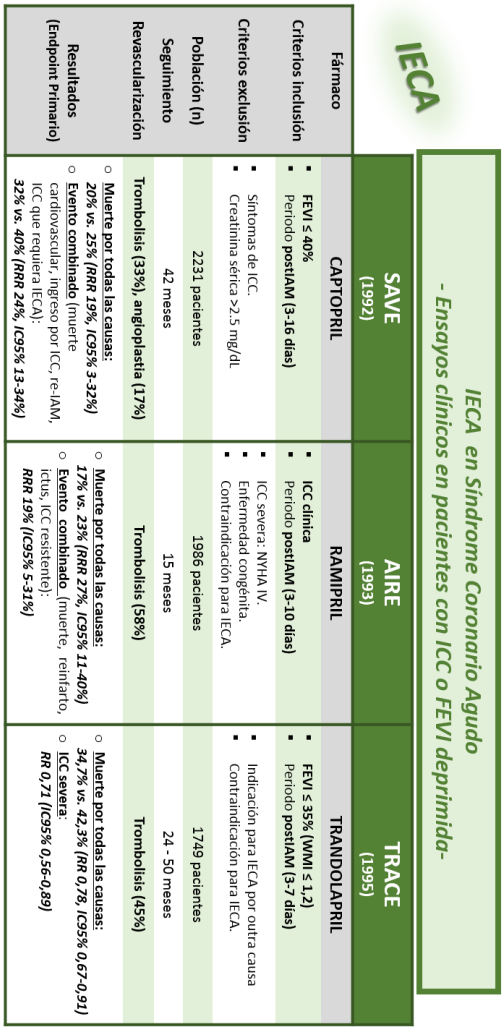


Lámina 19. Resumen de las características de los ensayos clínicos realizados con IECA en pacientes con disfunción ventricular o IC (IC95%, intervalo de confianza al 95%; RR, riesgo relativo; RRR, reducción del riesgo relativo).

A pesar de las diferencias metodológicas, los tres ensayos mostraron similares tasas de reducción de mortalidad (tal y como se muestra en la *Lámina 19*). Esto permite concluir que **el uso de IECA aporta un beneficio pronóstico en pacientes con signos clínicos de IC y, sobre todo, con disfunción ventricular** medida por una técnica de imagen, tras un IAM.

En base a estos resultados, se desarrollaron posteriormente varios ensayos cuyo cometido era evaluar si los beneficios que aportaban los IECA en los pacientes con disfunción ventricular (FEVI ≤35%) o clínica de IC tras un IAM eran aplicables también a los **ARA-II:**

- El primer ensayo diseñado para evaluar la eficacia de los ARA-II fue el **OPTIMAAL** ("Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan") [81], que comparó Losartan vs Captopril en pacientes con datos clínicos de IC en los primeros 10 días post-IAM. No hallaron diferencias en cuanto a mortalidad por todas las causas o reinfarto entre ambos fármacos, por lo que se cumplieron las condiciones de **no inferioridad de Losartan**. Aunque Losartan fue mejor tolerado que Captopril, los resultados del estudio no permitieron recomendar un grupo farmacológico sobre el otro en este contexto clínico.
- Estos resultados se complementaron con los del ensayo randomizado **VALIANT** (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion)[82], cuyo objetivo principal era comparar la no-inferioridad del uso precoz de Valsartan frente a Captopril, administrados de manera precoz tras el IAM (entre 0.5 y 10 días post-IAM). Además, este ensayo sería pionero en estudiar la eficacia y seguridad del uso concomitante de ambos grupos farmacológicos. Los investigadores compararon tres grupos de tratamiento: Valsartan, Captopril, y la terapia combinada con ambos. No se encontraron diferencias entre los tres esquemas de tratamiento (con similares tasas de mortalidad global, mortalidad cardiovascular, reinfarto y hospitalizaciones por IC) y demostraron que **Valsartan es no inferior a Captopril** en el tratamiento de pacientes con IAM e IC. Cabe destacar que la tasa de eventos adversos sí fue mayor en el grupo de terapia combinada (Captopril junto con Valsartan).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

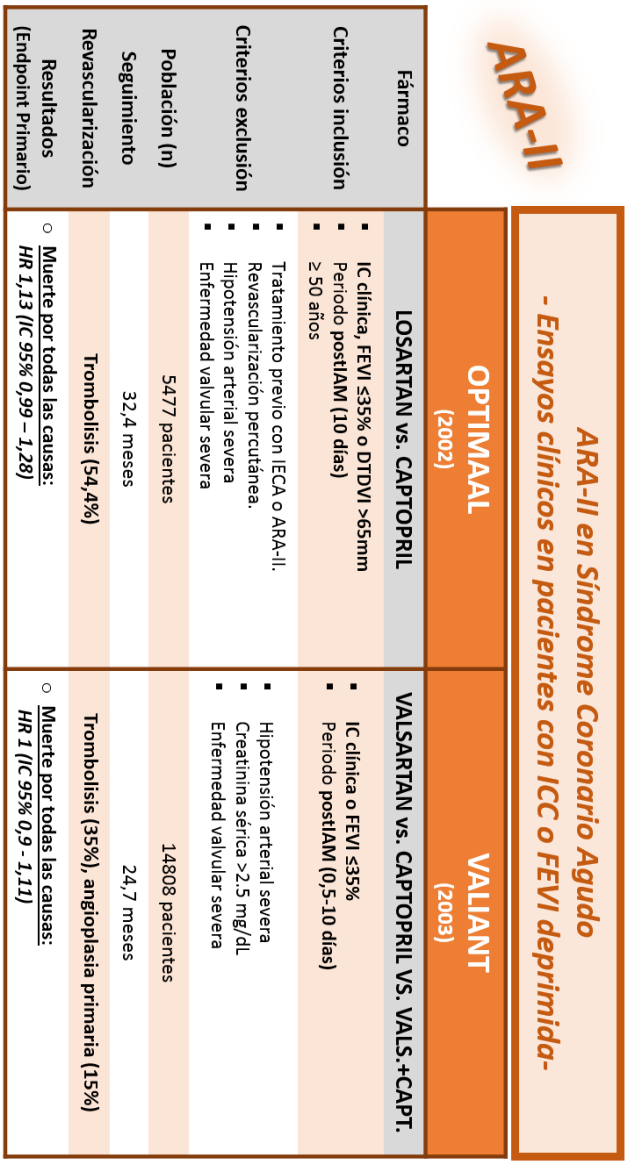


Lámina 20. Resumen de las características de los ensayos clínicos realizados con ARA-II en pacientes con disfunción ventricular o IC (HR, Hazard Ratio; IC 95%, intervalo de confianza del 95%)

En definitiva, tanto el tratamiento con **IECA como con ARA-II** en el **contexto del SCA** en pacientes **con IC o disfunción ventricular mostraba unos muy buenos resultados**. Esto favoreció la rápida inclusión de estos fármacos en las guías de recomendación clínica y, por ende, en el arsenal terapéutico ofrecido a estos pacientes.

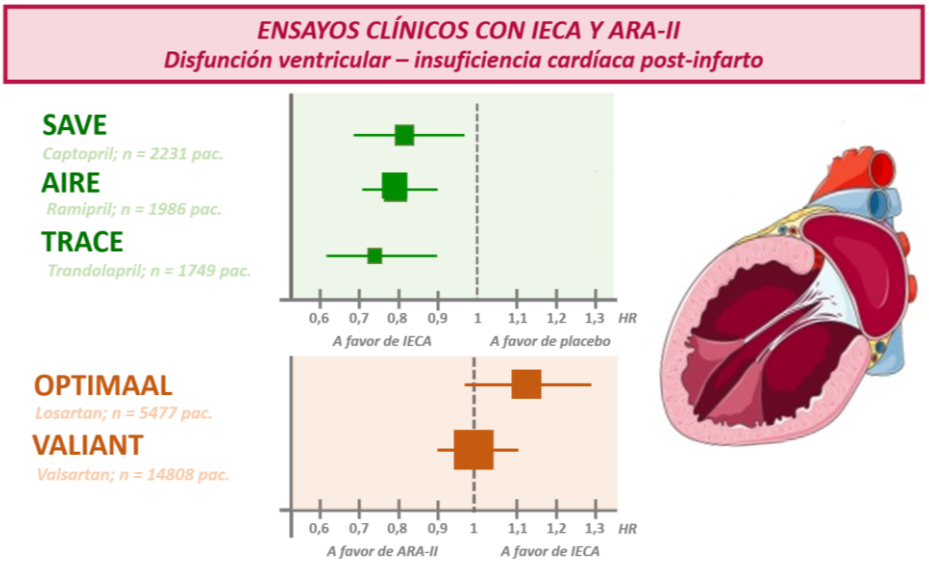


Lámina 21. Comparación de los ensayos clínicos de IECA y ARA-II en pacientes con IC o disfunción ventricular. Modificado de[82]
(HR, Hazard Ratio)

De hecho, la comparación entre la estrategia de tratamiento universal con IECA o ARA-II a todos los pacientes con SCA (sin definir un perfil, con criterios de inclusión laxos) frente al tratamiento de pacientes seleccionados (en este caso, pacientes que desarrollaban IC clínica o disfunción ventricular) es muy reveladora. Si bien los ensayos con perspectiva universal tenían un tiempo de seguimiento significativamente menor, el hecho de **dirigir el tratamiento a un grupo de pacientes específico mejoraba francamente los resultados** (tal y como se puede apreciar en la *Lámina 22*, en la que se compara el NNT{número necesario a tratar} de los diferentes ensayos).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Los buenos resultados obtenidos tras la definición de un perfil de pacientes, sin duda, incentivaron la búsqueda de otros perfiles y características de los pacientes que pudieran ayudar a definir quién obtenía los mayores beneficios en el tratamiento.

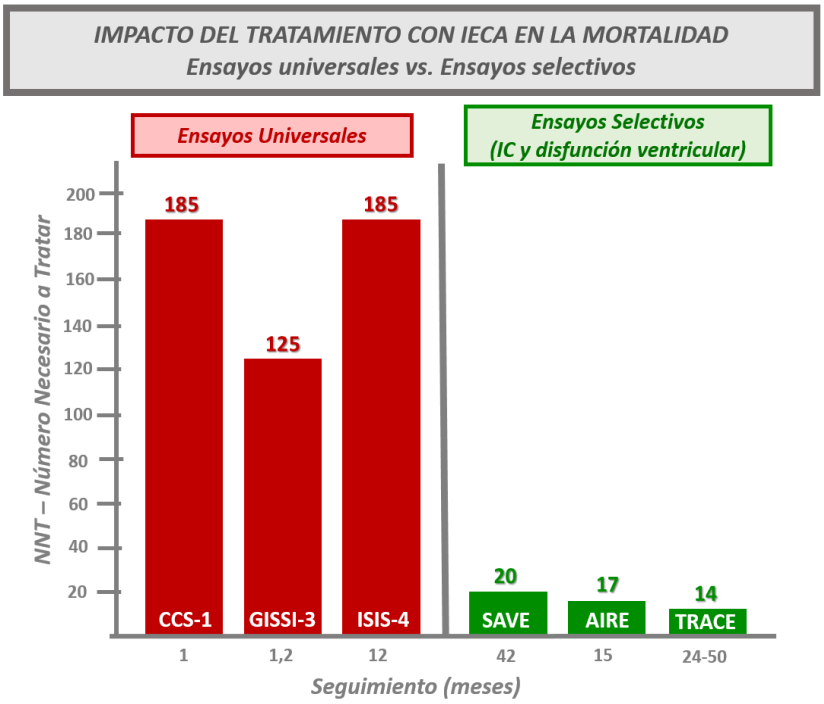


Lámina 22. Comparación de los resultados de los ensayos clínicos con IECA con perspectiva universal vs. selectiva.[1]

*Tanto los **IECA como los ARA-II** mostraba **mejores resultados en pacientes con SCA y disfunción ventricular o IC** que en la población general de pacientes con SCA sin seleccionar.*

[1] Sólo se han incluido ensayos en los que se empleó placebo como comparador, por lo que se han excluido los ensayos en los que se comparaban IECA frente a ARA-II. También ha sido excluido el ensayo CONSENSUS-II por los resultados negativos en cuanto al tratamiento con IECA.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.4.2.2. Territorio miocárdico afectado:

La localización del territorio miocárdico isquémico en un IAM puede tener importantes implicaciones pronósticas. Los infartos de localización anterior suelen correlacionarse con áreas más amplias de isquemia (puesto que la arteria descendente anterior irriga un mayor porcentaje de miocardio), mayor disfunción ventricular (aguda y en el seguimiento) y mayor incidencia de arritmias no mortales e IC. Varios estudios observacionales han demostrado que los pacientes que sufren un **IAM de localización anterior tienen un peor pronóstico intrahospitalario y peores resultados en el seguimiento** comparados con los que sufren un IAM de localización inferior, incluso a pesar de realizar ajustes por tamaño y tipo de infarto (transmural o no). Aunque las razones del diferente pronóstico según la localización del infarto no se conocen con exactitud, se postula que existen diferencias en las consecuencias topográficas del infarto en relación al espesor de las distintas regiones del miocardio (siendo la región apical la más delgada por la menor presencia de la capa muscular circunferencial media, que representa aproximadamente el 50% del espesor global en el miocardio)[83], al estrés soportado por la pared miocárdica en los distintos segmentos del ventrículo, y en relación a estructuras adyacentes que actúan como soporte (pericardio, anillo mitral, músculos papilares..)[84].

Series contemporáneas han añadido evidencia a los resultados de los anteriores estudios, refrendado que el IAM de localización anterior presenta peor pronóstico que el inferior (con mayor incidencia de shock cardiogénico[85] y alteraciones contráctiles segmentarias más extensas y evidentes desde etapas más agudas[86] que condicionan un mayor grado de disfunción ventricular).

Por todo ello, los pacientes que presentan un infarto de localización anterior constituyen un grupo de especial riesgo, con una mayor incidencia de IC, disfunción ventricular (y remodelado patológico) y mayores tasas de mortalidad. Varios grupos han postulado el efecto beneficioso del tratamiento con los IECA y ARA-II en fase aguda y crónica en pacientes con IAM de localización anterior. Se desarrollaron varios ensayos clínicos con el objetivo de estudiar el beneficio en este grupo de pacientes:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

- En 1995 se publicó el ensayo clínico **SMILE** ("Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation")[87], con una amplia muestra de pacientes con IAM de localización anterior no sometidos a revascularización. La **administración precoz de IECA se relacionó con una disminución significativa de la incidencia de mortalidad, complicaciones mecánicas, eventos cardiovasculares** mayores e IC, tanto a medio plazo (6 semanas) como a largo plazo (1 año). Tomados como endpoints separados, la incidencia de IC fue significativamente menor en el grupo de pacientes tratados con Zofenopril, sin embargo, los beneficios en cuanto a reducción de mortalidad sólo fueron significativos al año de seguimiento, y no de manera tan precoz (en el análisis a 6 semanas).
- Un pequeño ensayo clínico desarrollado por **Pfeffer et al.**[88], de tamaño muestral limitado (59 pacientes), evaluó el beneficio de Captopril vs. placebo en pacientes con IAM y FEVI ≤45%. Se trataba de una población con muy bajo porcentaje de revascularización urgente (sólo el 17% había sido sometido a fibrinolisis). Mostró un resultado similar y complementario al del ensayo previo: la administración **de Captopril se correlacionaba con una disminución del volumen telediastólico y de las presiones de llenado** en relación con el uso de placebo, así como con una atenuación de la dilatación del ventrículo izquierdo al cabo del año de seguimiento. Por otra parte, el uso de IECA se relacionaba de manera significativa con el aumento de la capacidad de ejercicio.

Si bien es cierto que los IECA parecían ofrecer muy buenos resultados en pacientes con IAM de localización anterior, la evidencia se sustentaba hasta el momento en estudios con pacientes no revascularizados o con muy bajo porcentaje de fibrinolisis, por lo que los resultados no eran completamente superponibles a la realidad clínica, en la que las terapias de reperfusión tomaban importancia creciente. De este modo, surgieron progresivamente ensayos que incluían un porcentaje mayor de pacientes sometidos a fibrinólisis:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

- El ensayo clínico **PROVED** ("PRevention Of VEntricular Dilatation?")[89] tenía como objetivo era comparar el efecto de Captopril vs. Xamoterol vs. placebo sobre los volúmenes ventriculares tras un IAMCEST de localización anterior (sin plantear ningún objetivo clínico). Incluyeron un total de 70 pacientes, con un porcentaje significativamente mayor de tratamiento fibrinolítico que los ensayos previos (77%). Los autores reportaron que, al cabo de 6 meses, los **volúmenes ventriculares de los pacientes de los tres grupos de tratamiento no mostraron diferencias significativas**, por lo que concluyeron que ni captopril ni xamoterol tenía efecto en el remodelado cardíaco.
- Prácticamente de manera simultánea se publicaron los resultados de dos ensayos clínicos que pondrían el foco sobre el efecto de la combinación de las terapias fibrinolíticas y tratamiento con IECA. Se trata de los ensayos CATS y el FAMIS, en los que la inclusión de pacientes se limitaba a aquéllos sometidos a trombolisis.
  El ensayo clínico **CATS** (Captopril and Thrombolysis Study)[90] testó los efectos del tratamiento precoz con IECA en 298 pacientes con IAM de localización anterior a corto plazo. Los resultados mostraron que, aunque el uso precoz de Captopril no se correlacionó con una reducción significativa de los volúmenes ventriculares ni de la mortalidad, los pacientes tratados con inhibidores del SRAA presentaban una **menor incidencia IC y arritmias** durante el seguimiento. No obstante, es necesario destacar el corto periodo de seguimiento (3 meses), que probablemente haya podido influir en el análisis de eventos, fundamentalmente, en relación a la mortalidad.
  En este sentido, el estudio **FAMIS** (Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study)[91] prolongó el seguimiento hasta los 2 años. Se aleatorizaron 285 pacientes con IAMCEST de localización anterior a recibir fosinopril vs placebo de manera precoz. El 70% de los pacientes había mostrado con criterios de reperfusión tras trombolisis, por lo que un alto porcentaje de ellos (cerca del 85%) presentaban FEVI conservada. Los investigadores demostraron que el **beneficio principalmente aportado por los IECA se**

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

traducía en una menor incidencia de IC grave, sin un impacto significativo en el remodelado ventricular ni en la supervivencia a largo plazo.

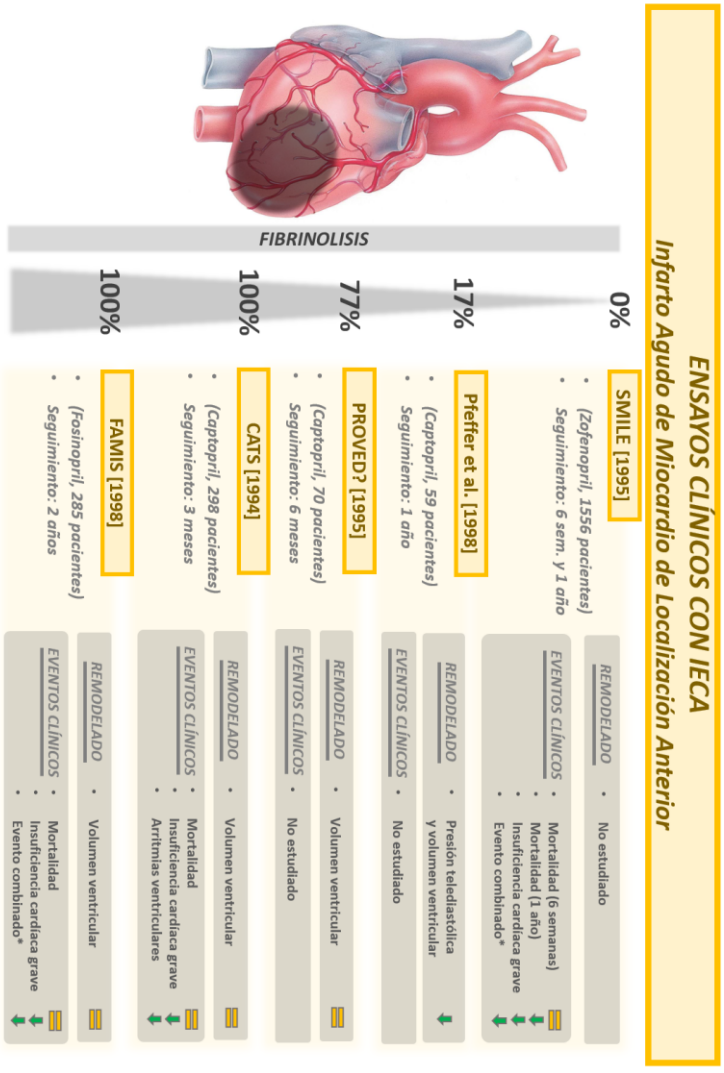


Lámina 23. Características, porcentaje de fibrinólisis y resultados de los ensayos clínicos con IECA en pacientes con IAM de localización anterior

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

A la luz de los resultados, la fibrinolisis precoz parecía jugar un papel crítico en el desarrollo de disfunción o dilatación ventricular. Además, la fibrinolisis se correlacionaba con una mayor supervivencia y pronóstico inherentes, de modo que a mayor porcentaje de pacientes tratados con trombolíticos, menor repercusión de la terapia con IECA sobre el volumen ventricular y el pronóstico de los pacientes.

A pesar de esto, el tratamiento precoz con **IECA en pacientes con IAM de localización anterior, en combinación con el tratamiento trombolítico, parecía añadir un beneficio pronóstico fundamentalmente clínico** (en cuanto a desarrollo de IC) y en términos de mortalidad a largo plazo (aunque no alcanzaban la significación estadística, sí tenía significación clínica, con reducciones de mortalidad en torno al 30%).

Existe poca evidencia en relación a los resultados clínicos del uso de IECA en los **IAM que afectan territorios diferentes** a la pared miocárdica anterior:

- En 1993 se publicaron los resultados de un ensayo clínico (**González-Fernández et al**.)[92] en el que se evaluó la eficacia de enalapril vs placebo en **IAM de localización inferior**. La población de estudio estaba constituida por una cohorte de 50 pacientes no sometidos a revascularización y sin tratamiento médico adyuvante. Los resultados mostraron un **aumento significativo de la FEVI y la motilidad parietal** a las cuatro semanas en el grupo tratado con IECA.
- Posteriormente, el estudio de **French et al**.[93] publicado en 1997, en el que se comparaba la efecto de captopril vs placebo en la mejoría de las **alteraciones segmentarias** en pacientes sometidos a fibrinólisis, concluyó que el mayor beneficio de los IECA se constata en los pacientes con infarto de localización anterior (el resultado en infarto inferior fue neutro). El beneficio se observaba sobre todo en aquellos pacientes con flujo reducido en la arteria responsable del infarto (es decir, **en aquellos en los que la revascularización había sido menos exitosa**).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

*El uso de **IECA en** pacientes con **IAM de localización anterior,** en combinación con el tratamiento trombolítico, **demostró mejorar el pronóstico de los pacientes**.*

3.4.2.3. Tipo de IAM: IAMCEST vs IAMSEST.

Es muy difícil extraer conclusiones sobre la eficacia clínica del tratamiento con IECA en pacientes con IAMCEST e IAMSEST en los ensayos clínicos de la era pre-ICP. En muchos de ellos, se establecen definiciones electrocardiográficas muy laxas como criterio de inclusión en el propio ensayo. Además, en la mayor parte de los estudios se emplea una nomenclatura no aplicable completamente a la actualmente reconocida por las sociedades científicas internacionales para la clasificación de los IAM. Quizás, la dicotomía clásica que mejor aplica a los criterios actuales de distinción entre IAMSEST e IAMCEST es la de IAM con onda Q e IAM sin onda Q.

En este sentido, varios ensayos clínicos presentaron los resultados del análisis por subgrupos en el que comparan los pacientes con IAM con desarrollo de Q patológica y pacientes con IAM sin Q.

- El ensayo **SAVE**[76] **no encontró diferencias** ni en términos de mortalidad global ni en términos de mortalidad cardiovascular y morbilidad en función de los diferentes tipos de IAM (con y sin desarrollo de Q). De las misma manera, el ensayo **ISSIS-4**[40], **tampoco encontró diferencias** en función del ECG de presentación de manera global, salvo en el caso del IAMCEST anterior, en el que el uso de captopril mostró beneficios en términos de mortalidad.
- Otros ensayos, como el **AIRE**[77], **TRACE**[80] o el **CCS-1**[41] **no incluyeron subanálisis comparativos** entre los distintos tipos de IAM.
- Por último, el ensayo **CONSENSUS-II**[38] y el **CATS**[90] **sólo** incluyeron pacientes con **IAMSEST e IAMCEST respectivamente,** lo que no permite establecer una comparativa entre ambos tipos.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

- Los investigadores del grupo **SMILE**[87] publicaron un análisis post hoc del subgrupo de pacientes con IAMSEST anterior[94] que habían sido incluidos en el ensayo original. Se trataba de un grupo no sometido a terapias de reperfusión. Hallaron que, de manera análoga a los resultados sobre la muestra poblacional completa, los **pacientes con IAMSEST anterior** tratados precozmente con zofenopril presentaban una **menor incidencia del evento combinado de muerte e IC** a las 6 semanas, así como de mortalidad global al año de tratamiento. Además, los investigadores señalaron que, sorprendentemente, el beneficio observado en este grupo de pacientes superaba el beneficio reportado para la población general no seleccionada.

*En los **ensayos clínicos de la era pre-ICP, no se encontraron diferencias** en la eficacia del **tratamiento con IECA según el tipo de IAM** (IAMCEST o IAMSEST).*

3.4.3. IAM con FEVI conservada

Existe evidencia de que el remodelado ventricular puede tener lugar incluso en pacientes con infartos de pequeña extensión y función ventricular conservada (entendida como FEVI ≥40%) en el periodo inmediato posterior al IAM, causando progresivamente dilatación ventricular tardía.

La eficacia y el beneficio pronóstico del uso de IECA y ARA-II está bien establecida en pacientes con IC o disfunción ventricular. Por otra parte, existen varios estudios, como ya se expuso en anteriores apartados, que incluyeron pacientes con cardiopatía isquémica estable y FEVI conservada, en los que se constata que estos fármacos mejoran el pronóstico. Un metanálisis recientemente publicado revela que los IECA, pero no los ARA-II, disminuyen el riesgo de IAM no fatal, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas en el contexto de la cardiopatía isquémica estable sin disfunción ventricular.[95]

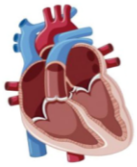
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Sin embargo, existe poca evidencia sobre el uso de estos fármacos en pacientes FEVI preservada y sin datos clínicos de IC, **en el contexto concreto del SCA:**

- El ensayo aleatorizado **PREAMI** (Perindopril and Remodelling in Elderly with Acute Myocardial Infarction)[96] fue diseñado para comparar la eficacia de perindopril frente a placebo en pacientes mayores de 65 años con IAM reciente y FEVI preservada (≥40%). **Perindopril se asoció a una reducción significativa del evento combinado de muerte, hospitalización por IC o remodelado ventricular** (definido según volúmenes ventriculares e índices de asincronía) al cabo de un año de tratamiento (Hazard Ratio {HR} 0,22, intervalo de confianza al 95% {IC 95%} 0,16-0,28). Sin embargo, perindopril no mostró una reducción significativa de cada uno de los componentes del *endpoint* primario por separado, salvo en el caso del remodelado ventricular. Cabe reseñar que en este estudio, de los 1.252 pacientes incluidos, aproximadamente sólo la mitad de ellos habían sido sometidos a revascularización mediante trombolisis (la mayor parte, en las primeras 6 horas del IAM), y que la aleatorización, y por tanto el inicio del tratamiento, se inició a partir de la primera semana en adelante.
- En 2007 se publicaron los resultados del ensayo **SMILE-ISCHEMIA**[97], un ensayo aleatorizado cuyo objetivo era conocer los efectos cardioprotectores de los IECA (zofenopril) tras un SCA, en pacientes con FEVI conservada, sin otra indicación médica para el tratamiento con estos fármacos. Se aleatorizaron 349 pacientes a recibir zofenopril o placebo durante 6 meses. Todos los pacientes del estudio habían sido sometidos a trombolisis, y habían recibido tratamiento con IECA durante las 6 semanas inmediatamente posteriores al IAM (la randomización con placebo era posterior). Los resultados del estudio reflejaron una **menor carga isquémica global** (reducción en torno a un 40% en los eventos) **en el brazo de tratamiento con zofenopril**, evaluada fundamentalmente mediante cambios electrocardiográficos y mediante ergometrías en el seguimiento ambulatorio. Además, también hubo una **menor necesidad de angioplastia o revascularización quirúrgica** durante

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

el seguimiento, pero **no se observaron diferencias en cuanto a la incidencia de reinfartos**.



IECA y ARA-II en Síndrome Coronario Agudo
- Principales ensayos clínicos con FEVI preservada -

	PREAMI (2006)	SMILE-ISCHEMIA (2007)
Fármaco	**Perindopril vs. Placebo**	**Zofenopril vs. Placebo**
Criterios inclusión	▪ **FEVI ≥ 40%,** ▪ Periodo **postIAM** ▪ ≥ 65 años	▪ **FEVI >40%,** ▪ Periodo **postIAM** (en 6 sem. previas) ▪ Trombolisis ▪ Tratamiento con IECA durante 6 semanas previas a inclusión
Criterios exclusión	▪ IC en NYHA IV/ionotropos ▪ Revascularización quirúrgica o percutánea. ▪ Hipotensión arterial severa ▪ Creatinina sérica >2 mg/dL.	▪ Clase Killip IV ▪ Creatinina sérica >2.5 mg/dL ▪ Antecedente de IC o FEVI <40% ▪ Angioplastia programada.
Población (n)	1252 pacientes	349 pacientes
Seguimiento	12 meses	6 meses
Revascularización	**Trombolisis (40%)**	**Trombolisis (100%)**
Resultados (Endpoint Primario)	○ **Evento combinado** (muerte, ingreso por IC o remodelado): ***RAR 0,22 (IC 95% 0,16 – 0,28; p<0,001)*** ○ **Evento combinado cardiovascular** (muerte cardiovascular, ingreso por IC, ictus, re-IAM): ***RAR 0,01 (IC 95% -0,01 – 0,04; p=0,37)***	○ **Carga isquémica global** (alteraciones ST-T en holter 24h, ergometría positiva, re-IAM o necesidad de revascularización): ***35,9% (placebo) vs. 20,3% (zofenopril); p=0,001, en 6 meses de seguimiento.***

Lámina 24. Resultados de los ensayos clínicos de IECA en pacientes con SCA y FEVI conservada
(RAR, reducción absoluta del riesgo)

De manera casi simultánea se publicaron los resultados de varios estudios que, aunque no incluían exclusivamente pacientes con FEVI conservada, los altos porcentajes que representaban estos pacientes en el total de población, permiten extraer conclusiones válidas:

- En 2004 se publicaba el estudio **JAMP** (Japanese Acute Myocardial Infarction Prospective)[98], uno de los primeros ensayos realizados sobre el beneficio del uso de IECA en el periodo post-IAM, en pacientes asiáticos a largo plazo (seguimiento medio de 5,8 años). Aunque no se trataba de un estudio inicialmente diseñado para la inclusión de pacientes con FEVI conservada, la realidad es que de 888 pacientes finalmente analizados, tan sólo un 10% presentaban disfunción ventricular. De esta forma, los resultados son bastante

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

aplicables al grupo de pacientes con FEVI conservada. El análisis de los eventos reflejó que **el tratamiento con IECA en estos pacientes no reducía los eventos cardiovasculares**, **si bien es cierto que se trataba de una cohorte de pacientes de muy bajo riesgo cardiovascular**.

- En el contexto del SCA, en 2015 se publicó un subanálisis del estudio **SMILE-4**[99] en el que analizaban el beneficio pronóstico del uso de zofenopril asociado a AAS frente a ramipril asociado a AAS. En este ensayo se incluyeron pacientes con IAM reciente (tanto IAMCEST como IAMSEST) tratados mediante angioplastia primaria, fibrinolisis o con manejo conservador. Del ensayo original, 448 pacientes (el 63%) presentaban FEVI >40%. **Zofenopril mostró mejores resultados** en cuanto a la tasa de hospitalización, pero no se observó un beneficio adicional **frente a ramipril en términos de mortalidad a 12 meses**. Aunque los autores no compararon los resultados frente a placebo, reflejan que **la menor mortalidad inherente en la población de pacientes con FEVI preservada condiciona que el NNT con IECA sea significativamente mayor respecto a poblaciones con FEVI deprimida.** Además, a pesar de que no encontraron diferencias en la mejoría de la FEVI entre ambos fármacos, sí describen que la magnitud de mejora fue significativamente mayor en pacientes con FEVI deprimida, confirmado el efecto positivo del uso de IECA en el remodelado ventricular.

De manera general, el beneficio del uso de IECA y ARA2 en pacientes sin disfunción ventricular el contexto del SCA no está bien establecido. Aunque el análisis global de los resultados muestra una tendencia a la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía isquémica estable y FEVI preservada, existen pocos ensayos clínicos que proporcionen evidencia suficiente para generalizar el uso de estos fármacos en el SCA sin IC ni disfunción ventricular. Y esta evidencia es todavía más escasa en el caso de pacientes sometidos a revascularización percutánea, puesto que no están incluidos en los ensayos clínicos publicados hasta la fecha y son pocos los registros observacionales que se centran en estos pacientes.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

*La **evidencia** a favor del uso de **IECA en pacientes con SCA y FEVI preservada** sin datos de IC **es escasa**, y **en especial, en** el caso de pacientes **sometidos a ICP.***

3.4.4. IECA y ARA-II en el SCA: cuándo empezar el tratamiento y su relación con la reperfusión.

Fueron muchos los estudios que, tanto desde una perspectiva universal como desde una perspectiva más selectiva, han demostrado los beneficios pronósticos que confiere el tratamiento con IECA y ARA-II en el contexto del SCA. Sin embargo, muy pocos abordan un aspecto esencial para la incorporación de estos fármacos en la práctica clínica: cuál es el mejor momento para el inicio de esta terapia en el seno del infarto agudo de miocardio, y cómo influye la revascularización en la eficacia de estos fármacos.

Se sabe que el proceso de remodelado ventricular se pone en marcha poco después del IAM, y que una parte importante de la dilatación ventricular secundaria tiene lugar durante la primera semana después del evento, en respuesta al aumento de presiones intracardíacas[100]. De hecho, se ha demostrado que la extensión del infarto está muy relacionada con cifras de presión arterial y de resistencia vascular aumentada[101]. Después de esta fase aguda, el miocardio se va sustituyendo progresivamente por tejido necrótico y fibrótico.

Diversos estudios experimentales han demostrado los efectos beneficiosos del tratamiento precoz con IECA. Para ello es fundamental que el fármaco alcance el área de miocardio en riesgo, y por tanto, cabría esperar que el momento óptimo de administración fuese durante la reperfusión[100].

Hasta el momento, ensayos como el CONSENSUS-II, en el que la administración del fármaco era intravenosa, durante las primeras horas tras el infarto, se habían tenido que detener precozmente por hipotensiones graves que comprometían los resultados globales. Sin embargo, otros ensayos como el GISSI-3 o el ISIS-4, en los que la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

administración era también muy precoz, los resultados se mostraron muy favorables al uso de IECAs.

En 1997, el grupo de investigación de Pfeffer diseñó el ensayo clínico **HEART** (Healing and Early Afterload reducing Therapy)[102] para analizar cuál es el mejor momento para iniciar la terapia, además de cuál debe ser el objetivo de la titulación de la dosis. Incluyeron un total de 352 pacientes con IAM anterior, aleatorizados al inicio precoz de la terapia (en el primer día) o al inicio tardío (al cabo de 14 días desde el evento índice). Del total de pacientes, el 72% había sido sometidos a fibrinólisis, mientras que el 22% había sigo tratado mediante angioplastia. El análisis de los resultados mostró que el inicio tardío de la terapia con IECAs reduce la incidencia de hipotensión, pero a costa de no mejorar la función ventricular y de una mayor dilatación ventricular en los primeros días. Las tasas de eventos clínicos fueron similares en ambos grupos, pero las conclusiones que se pueden extraer de esto son muy limitadas por los cortos periodos de seguimiento. Los autores concluyen que **retrasar la terapia para disminuir el riesgo de hipotensión también retrasa los beneficios del remodelado, y por ende, en cuanto a supervivencia.**

En la línea de la administración muy precoz (durante la terapia fibrinolítica o en las tres horas posteriores a esta), un metanálisis[103] combinó tres ensayos clínico (CATS, CAPTIN y FAMIS) en los que testaban el tratamiento precoz con IECA frente a placebo (entre las 6 y 9 horas posteriores al infarto), en pacientes con IAM de localización anterior sometidos a fibrinólisis. A los tres meses de seguimiento, no se había demostrado un beneficio significativo en cuanto al remodelado ventricular. Los autores complementan este hallazgo con un análisis de subgrupos en el que comparan los efectos de los IECA en pacientes con trombolisis eficaz frente a reperfusión fallida. En él, sí se obtiene beneficio de los IECA en el remodelado ventricular en el grupo de trombolisis fallida, lo que sugiere que **el efecto beneficioso de los IECA sobre el remodelado muy precoz se minimiza en el contexto de una reperfusión precoz eficaz**.

El diseño de los ensayos SAVE, AIRE y TRACE incluía el inicio de la administración de los IECA algo más tardía, a partir del tercer día desde el infarto (del día 3 al 16, del 3 al 10 y del 3 al 7 respectivamente).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Todos estos estudios demostraron una reducción en la mortalidad muy significativa pero, de nuevo, fueron desarrollados en una población con muy bajas tasas de reperfusión, y con IC o disfunción ventricular.

Los resultados de los diferentes estudios parecían apuntar en una misma dirección: **el beneficio de los IECA en fase aguda se relacionaba de manera muy estrecha e inversamente proporcional a la eficacia de la reperfusión.**

A continuación, en la *Lámina* 25, se representa la relación entre el beneficio pronóstico (mortalidad), porcentaje de pacientes sometidos a revascularización y momento de inicio de la terapia. Se aprecia cómo el beneficio pronóstico tiende a relacionarse de manera más directa con la reperfusión que con el momento de inicio de la terapia.

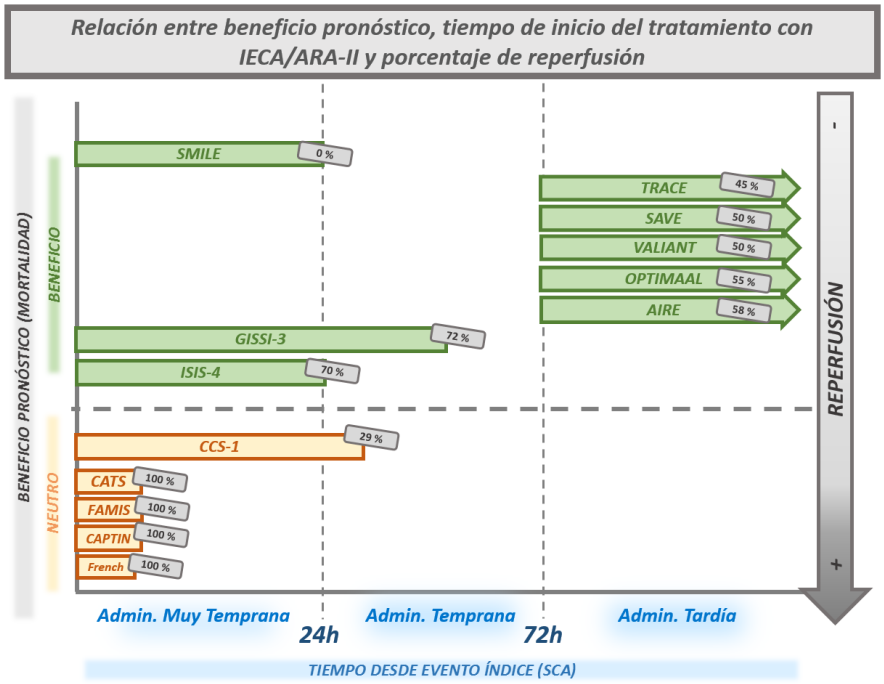


Lámina 25. Relación entre la mortalidad, porcentaje de reperfusión y momento de inicio del tratamiento con IECA o ARA-II en pacientes con SCA[2]

[2] Se excluyó el estudio CONSENSUS-II por emplear posología intravenosa y por la probable influencia de la hipotensión iatrogénica en los resultados.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Los datos ecográficos de los grandes ensayos clínicos parecían apoyar esta hipótesis. Mientras que la atenuación del volumen diastólico y sistólico fue 3% y 5% en los pacientes del ensayo SAVE (con 45% sometidos a terapia fibrinolítica), en el ensayo GISSI-3 se observó una atenuación del 15 (74% sometidos a terapia fibrinolítca).

Esto hallazgos ponen de manifiesto la más que probable escasa vigencia de los resultados de los grandes ensayos con IECA y ARA-II en el SCA, en un escenario actual con porcentajes muy altos de revascularización eficaz gracias a la generalización del ICP. Es necesario, por este motivo, actualizar la evidencia en la que se sustentan las indicaciones y recomendaciones de tratamiento.

*El **beneficio** asociado al tratamiento **IECA** en el SCA parece **menor en pacientes sometidos a terapias de reperfusión eficaz**, por lo que es probable que los resultados de los ensayos clínicos clásicos **no sean trasladables a la realidad actual**.*

3.5. RECOMENDACIONES ACTUALES

Las sociedades científicas se han ido posicionando en cuanto a las indicaciones de uso de IECA y ARA-II en el SCA, especificando las directrices a seguir tanto en el SCACEST como en el SCASEST. Las guías de la sociedad europea de cardiología (ESC, European Society of Cardiology) así como las de la sociedad americana de cardiología (AHA, American Heart Association) se han basado fundamentalmente en los ensayos clínicos anteriormente analizados para emitir sus recomendaciones.

De esta forma, en el contexto del SCACEST, las guías ESC del 2017 recomiendan la administración de IECA (o ARA-II en caso de intolerancia a los primeros) en pacientes con IC o FEVI ≤40%, DM, HTA o IAM de localización anterior. Además, especifican que la administración debe ser precoz (en las primeras 24 horas). No obstante, extienden la recomendación con una clase IIa a todos los pacientes con IAMCEST en ausencia de contraindicaciones[104].

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Sin embargo, las nuevas guías de práctica clínica de la ESC de SCASEST del 2020 hacen una recomendación más estricta. Ya no contemplan la posibilidad de administración a todos los pacientes en ausencia de contraindicación, sino que lo relegan a situaciones y características definidas de los pacientes: sólo recomiendan la administración de IECA (o ARA-II en caso de intolerancia) en pacientes con IC y FEVI <40%, HTA, DM o insuficiencia renal crónica (IRC) salvo que esté contraindicado por otro motivo (hiperpotasemia o disfunción renal severa) con grado de recomendación I, clase A[105].

Las guías de práctica clínica de la AHA para SCASEST (2014) mantienen unas indicaciones de tratamiento similares a las europeas, incluida la recomendación de tratamiento en todos los pacientes con cardiopatía, con clase IIb[106]. En cuanto al SCACEST (2013), especifican las mismas recomendaciones que las guías europeas para la administración de IECA (o ARA-II) en las primeras 24 horas (IAM anterior, IC y FEVI <40% con clase I, y a todos los pacientes sin contraindicación, con clase IIa)[107].

RECOMENDACIONES DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS INTERNACIONALES

		Sociedad Europea de Cardiología (ESC)		Sociedad Americana de Cardiología (AHA)	
SCACEST	IECA	En primeras 24 horas, en pacientes con ICC o FEVI ≤40%, DM, HTA o IAM de localización anterior	I A	En primeras 24 horas, en pacientes con ICC o FEVI ≤40%, o IAM de localización anterior	I A
		En todos en ausencia de contraindicación	IIa A	En todos en ausencia de contraindicación	IIa A
	ARA2	Si intolerancia a IECA (preferible Valsartan)	I B	Si intolerancia a IECA	I B
SCASEST	IECA	Pacientes con IC y FEVI ≤40%, DM, HTA o ERC	I A	Pacientes con FEVI <40%, DM, HTA o ERC	IA
				En todos los pacientes con cardiopatía u otra enfermedad vascular	IIb B
	ARA2	Si intolerancia a IECA	I A	Si intolerancia a IECA	I A

Lámina 26. Recomendaciones de las guías de práctica clínica de la ESC y AHA para el uso de IECA y ARA-II en pacientes con SCACEST y SCASEST

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Las guías confieren a estas recomendaciones de uso un nivel de evidencia "A" al estar basadas en grandes ensayos clínicos. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que se trata de **estudios desarrollados en un escenario clínico muy diferente al actual,** con revascularización fundamentalmente basada en fibrinólisis y aplicada a muy pocos pacientes, además de con un bajo porcentaje de uso de otros fármacos concomitantes con beneficio pronóstico constatado, hoy incorporados a la rutina terapéutica.

Tal y como se ha expuesto anteriormente, la influencia de la revascularización eficaz en el beneficio que aportan los IECA y los ARA-II en el contexto del SCA es muy significativa. Por ello, **es preciso aportar nueva evidencia actualizada para poder constatar la vigencia y la validez real de las recomendaciones** internacionales.

3.6. LA ERA DE LA REPERFUSIÓN: UNA NUEVA VARIABLE QUE PUEDE CAMBIAR LA ECUACIÓN

En los últimos 40 años, el arsenal terapéutico de la cardiopatía isquémica ha experimentado un avance muy significativo, no sólo en el campo puramente farmacológico (con la introducción de los betabloqueantes, estatinas, antiagregantes e IECA) sino también con las técnicas de reperfusión coronaria.

Las técnicas de reperfusión miocárdica no sólo han contribuido de manera notable a la reducción directa de la mortalidad (tanto a corto como a largo plazo), sino que han cambiado significativamente la fisiopatología cardiovascular tras el SCA.

El tamaño del área miocárdica isquémica es el mayor determinante pronóstico de los pacientes con SCA[108]. La posibilidad de la atención rápida a estos pacientes, con técnicas de reperfusión intervencionistas ha logrado reducir de manera significativa el tamaño de la lesión irreversible secundaria al infarto, y por tanto, ha mejorado el pronóstico y la supervivencia de estos pacientes. El miocardio reperfundido constituye un lecho menos proarritmogénico y está menos expuesto a los procesos de remodelado patológico.

El aumento de la supervivencia con la aplicación del ICP precoz (uregente en IAMCEST y en las primeras 24 horas en el que caso del IAMSEST) se atribuyó inicialmente a la disminución del daño

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

miocárdico y menor deterioro de la función ventricular. Sin embargo, la importante reducción de mortalidad observada en registros y ensayos con pacientes sometidos a ICP (mayor al 40%) parecía desproporcionadamente elevada en relación con la modesta mejoría en la función ventricular. Este hecho sugiere que la terapia de reperfusión percutánea aportaba beneficios más allá de la disminución del daño tisular por isquemia[100].

Como ya se revisó en anteriores apartados, la aplicación de **terapias de reperfusión mejora intrínsecamente el pronóstico de los pacientes.** Por ello, el beneficio pronóstico del tratamiento con IECA y ARA-II que se observaba en los primeros ensayos clínicos tiende a disminuir en el escenario clínico actual.

En 1997 se publicó un pequeño ensayo aleatorizado[109] que comparaba enalapril vs placebo en pacientes sometidos a revascularización (mediante trombolisis o angioplastia primaria). Todos los pacientes se sometían a coronariografía (25 pacientes -35%- como parte de una angioplastia primaria, y los restantes, para revisión angiográfica posterior a la trombolisis). Se observó que un alto porcentaje de pacientes no lograban una adecuada revascularización: más del 60% de los pacientes presentaban estenosis residuales significativas, **lo que ilustra los precarios resultados de las técnicas de reperfusión farmacológicas iniciales, con un alto porcentaje de revascularizaciones fallidas**. En línea con los ensayos publicados hasta el momento, los autores no detectaron diferencias significativas en los volúmenes ventriculares entre el grupo placebo y enalapril. Sin embargo, es importante señalar que al analizar por separado el grupo de **pacientes con estenosis residual >70%** en la coronaria responsable del infarto, **enalapril sí mostró una atenuación significativa de la dilatación ventricular** a lo largo del seguimiento, poniendo de manifiesto la **importancia de la revascularización eficaz en fase aguda del infarto.**

El uso de fármacos fibrinolíticos fue dejando paso progresivamente a las técnicas de angioplastia coronaria, lo que condujo a una mejoría importante en los resultados de la revascularización. En los últimos años, el porcentaje de pacientes sometidos a ICP precoz ha crecido exponencialmente, con un aumento de más del 30%[110,111] llegando al

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

80-90% para IAMCEST y al 55-65% actual para IAMSEST, cambiando por completo el pronóstico de los pacientes afectos de cardiopatía isquémica[112].

3.6.1. Evolución de los fármacos de uso concomitante en el síndrome coronario agudo

De manera paralela, el tratamiento médico estándar del SCA ha ido incorporando nuevos grupos farmacológicos con beneficio pronóstico probado (inhibidores del receptor P2Y12 en combinación con el AAS, betabloquantes, estatinas… y más recientemente, los inhibidores del PCK9). Este hecho, sin duda, ha contribuido a mejorar de manera significativa la supervivencia de los pacientes con cardiopatía isquémica, cambiando por completo el contexto y el escenario de los pacientes.

- En relación con la **terapia antiplaquetaria** han surgido diferentes estudios que demostraron un beneficio pronóstico claro como resultado de añadir un inhibidor del receptor P2Y12 (clopidogrel) a la terapia a largo plazo con AAS a dosis bajas. El ensayo **CLARITY-TIMI 28** (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction)[113] y **CURE** (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events)[114] revelaban una reducción significativa del evento combinado de muerte y reinfarto. Posteriormente, el ensayo **CREDO** (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation)[115] testó la eficacia de la terapia con clopidogrel añadida a AAS específicamente en pacientes sometidos a ICP (si bien se trataba de pacientes con cardiopatía isquémica estable). Los resultados ratificaban un beneficio significativo en la estrategia de doble antiagregación con AAS y clopidogrel frente al uso de AAS en monoterapia. De igual manera, los ensayos **PLATO** (PLATelet inhibition and patient Outcomes)[116] y **TRITON-TIMI-38** (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel: Thrombolysis in Myocardial Infarction)[117] evaluaban las estrategias de doble antiagregación con AAS con Tiacgrelor y

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Prasugrel respectivamente frente a clopidogrel, encontrando beneficio en cuando a mortalidad y reinfarto.

- Múltiples estudios en la era previa a la reperfusión testaron el efecto beneficioso de los **betabloqueantes** en el contexto del IAM. La mayor parte de estos ensayos testaron el efecto de la administración de betabloqueantes intravenosos en fase aguda y a corto plazo. En este sentido, existen pocos estudios que hayan testado el efecto pronóstico a largo plazo de los betabloqueantes orales tras un IAM. El ensayo **CAPRICORN** (CArvedilol Post-infaRct survIval COntRolled evaluatioN)[118] es el único que se destinó a este fin, y por tanto, el de referencia. Este ensayo aleatorizó 1950 pacientes diagnosticados de IAM, sometidos a fibrinolisis y con FEVI ≤40% a recibir placebo vs carvedilol. Los resultados demostraron una reducción del 23% de la mortalidad, cifra similar a la reportada en otros metanálisis y estudios. Con un tiempo de seguimiento sensiblemente más corto (28 días), el ensayo **COMMIT** (ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial)[Chen, 2005 #375], que incluía en total de 45.852 pacientes, comparó el beneficio pronóstico del tratamiento con metoprolol iv frente a placebo en la fase aguda del IAM. En este caso, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de mortalidad entre ambas estrategias (un resultado probablemente penalizado por el mayor riesgo desarrollo de shock cardiogénico asociado a los betabloqueantes en los primeros días).
- De un modo similar, se evaluó el efecto de la terapia con diferentes **hipolipemiantes** en el contexto de la cardiopatía isquémica. El ensayo **MIRACL** (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering)[119] fue el primero en estudiar el efecto de las estatinas (concretamente, de la atorvastatina) en pacientes con SCA. Atorvastatina presentó un resultado beneficioso en comparación con placebo para estos pacientes, pasando a formar parte del arsenal terapéutico recomendado. Posteriormente, el ensayo **IMPROVE-IT** (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)[120] ratificaba el beneficio de añadir ezetimibe a la terapia con estatinas en los pacientes tras un SCA. En los últimos años, los inhibidores del PCK-9 han irrumpido como un nuevo grupo

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

farmacológico prometedor en la disminución del riesgo cardiovascular. El ensayo **ODISSEY-OUTCOMES** (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab)[121] reportó una disminución significativa de la mortalidad en pacientes que habían sufrido un SCA y que recibían alirocumab además de la terapia estándar con estatinas. En el caso de evolocumab, el estudio **FOURIER** (Further ardiovascular OUtcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk)[122] demostró una disminución significativa de los eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, IAM, ACVA, ingreso por angina inestable o revascularización coronaria). La población de estudio en este caso, sin embargo, abarcaba un amplio abanico de pacientes es muy alto RCV, con evidencia de enfermedad ateroesclerótica en diferentes localizaciones. Sólo los ensayos **EVOPACS** (Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes)[123] y **EVACS** (Evolocumab in Acute Coronary Syndrome)[124] testaron directamente los efectos de evolocumab tras el SCA, pero sólo desde una perspectiva analítica, en cuanto a reducción de colesterol LDL y partículas aterogénicas.

En la siguiente figura (*Lámina* 27) se resumen los resultados de los principales ensayos clínicos con los distintos grupos farmacológicos. Se representa el beneficio pronóstico en términos de mortalidad de las terapias frente al comparador del ensayo.

De manera intuitiva, del mismo modo que el aumento en el uso y la mejora de las terapias de reperfusión suponía un cambio en cuanto al beneficio pronóstico relativo que ofrecían los IECA y ARA-II, el beneficio que proporcionan las terapias médicas concomitantes (incorporadas actualmente de manera rutinaria) hace obligatoria la reevaluación de la eficacia de los IECA y ARA-II en el contexto contemporáneo del SCA.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

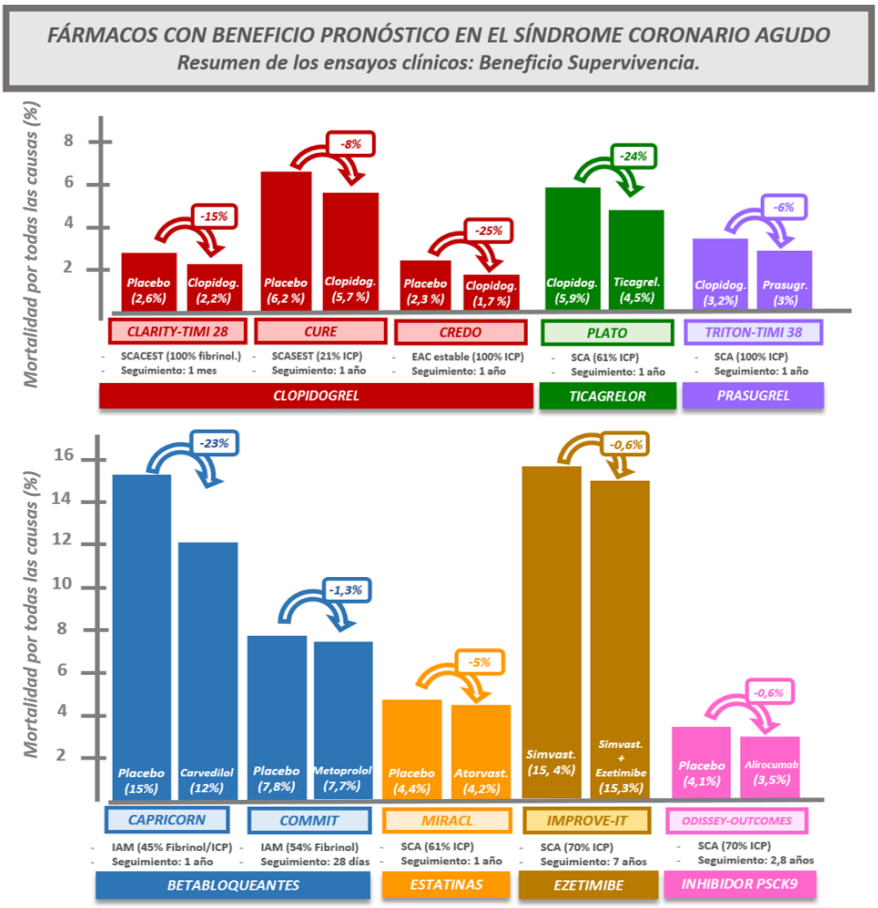


Lámina 27. Reducción relativa del riesgo de mortalidad asociada a los diferentes fármacos con beneficio pronóstico probado en el SCA

Además del ICP, diversos grupos farmacológicos con beneficio pronóstico se han incorporado al tratamiento rutinario del SCA. Por ello, ***es preciso reevaluar la eficacia de los IECA y ARA-II en el contexto terapéutico actual.***

3.6.2. Definición de IAM: evolución de los criterios.

Además de la incorporación de la angioplastia y de diversos fármacos con beneficio pronóstico probado al tratamiento rutinario del SCA, existe una cuestión que hace muy difícil la traslación de los resultados de los ensayos clínicos clásicos a la realidad actual: la evolución de la definición del "SCA" y del "IAM".

Durante las últimas décadas se han empleado diferentes definiciones de IAM. En 1959, la OMS publicaba un primer documento de consenso en el que estandarizaba la definición del infarto de miocardio[125]. Dicha definición se basaba únicamente en criterios clínicos (dolor torácico de características anginosas) y eléctricos (cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia).

Progresivamente, se fueron describiendo marcadores bioquímicos que se correlacionaban con el daño histopatológico ocasionado en el miocardio a consecuencia de la isquemia, y que por tanto, eran de utilidad a la hora de detectar pacientes con IAM. De esta forma, la definición propuesta por la OMS fue evolucionando e incorporó el criterio bioquímico para considerar el diagnóstico de infarto de miocardio. En 1979 se publicaban estos nuevos criterios diagnósticos desde la OMS en conjunto con la International Society and Federation of Cardiology (ISFC)[126], en los que ya se contemplaban las tres vertientes (clínica, electrocardiográfica y bioquímica) para la definición IAM desde una perspectiva epidemiológica. Se clasificaban los casos de IAM en "definitivos" o "posibles" en función de si los hallazgos enzimáticos y eléctricos eran inequívocos o no. No obstante, los marcadores enzimáticos de los que se disponía (enzimas hepáticos y musculares) tenían una pobre capacidad diagnóstica, con baja sensibilidad y especificidad.

En este sentido, la incorporación de la determinación de troponina como marcador bioquímico de daño miocárdico supuso una importante mejoría en el diagnóstico del IAM. Asimismo, se produjo un significativo avance en las técnicas de imagen, que en conjunto con los criterios clásicos, permitían hacer diagnósticos más precisos.

En respuesta a estos cambios, las Sociedades Americana y Europea de Cardiología (ACC {American College of Cardiology} y ESC) emitieron un documento de consenso en 2000 en el que establecían una

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

nueva definición universal del infarto[127]. En él definían el infarto como la curva típica de marcadores de necrosis miocárdica, acompañada de clínica o cambios electrocardiográficos compatibles con IAM, o bien en función de hallazgos patológicos compatibles con IAM. Además, especificaban la importancia del contexto del IAM, describiendo como entidad separada el IAM en contexto de una angioplastia coronaria o de una cirugía cardíaca.

La Definición Universal de Infarto ha ido sufriendo cambios desde entonces a medida que se lograban mejoras en las técnicas diagnósticas. Uno de los grandes avances en este sentido fue el uso de la troponina ultrasensible como marcador diagnóstico. El uso de este marcador ha supuesto un aumento de entre el 18 al 22% en la incidencia de IAM como resultado de la reclasificación de pacientes previamente diagnosticados de angina inestable[128].

El documento más recientemente publicado data del año 2018[129]. Se trata de la cuarta actualización del consenso. En él se establece como marcador bioquímico de preferencia la troponina, así como la incorporación en la práctica clínica diaria de la determinación de troponina ultrasensible (US). Además, se hace especial hincapié en el concepto de daño miocárdico aislado (caracterizado por la elevación de marcadores bioquímicos) en contraposición con el IAM, que requiere, además de daño miocárdico, evidencia de isquemia (por criterios clínicos, electrocardiográficos, de imagen o angiográficos).

Esta significativa evolución de la definición del IAM tiene una importante repercusión en el diseño de los ensayos clínicos. De esta manera, las **características de inclusión de los pacientes en la mayor parte de los ensayos fundacionales de la terapia con IECA o ARA-II** en el contexto del SCA hacen que los resultados no sean completamente válidos desde la perspectiva de la definición actual. La aplicación de los criterios elegidos en la mayoría de los estudios (clínica, cambios electrocardiográficos marcados y elevación de marcadores bioquímicos poco sensibles) **posiblemente seleccionase una población con un SCA de muy alto riesgo**.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

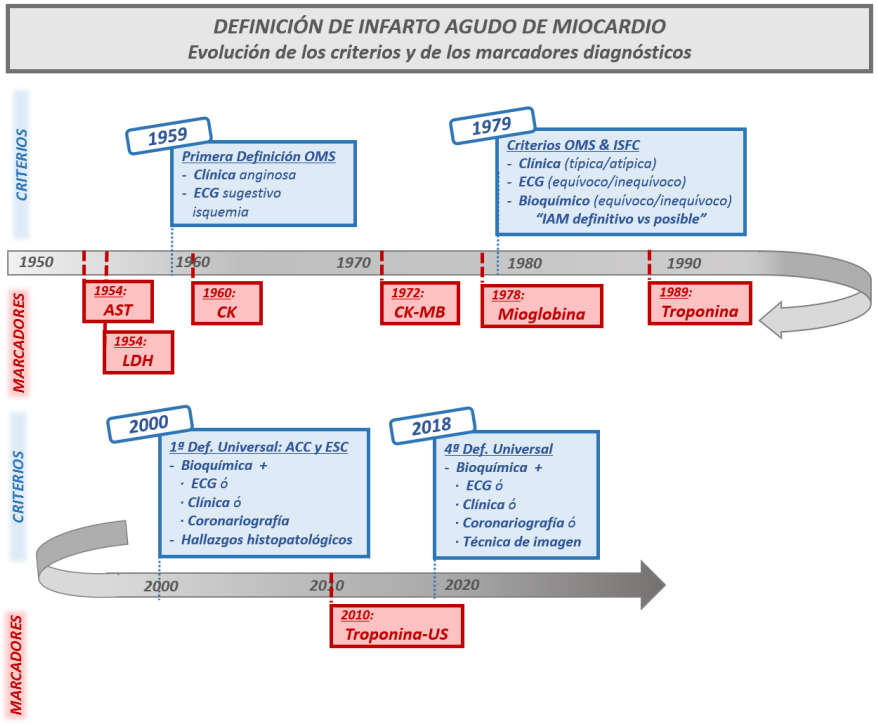


Lámina 28. Evolución de la definición de IAM

3.7. NECESIDAD DE ACTUALIZAR LA EVIDENCIA

El paciente actualmente afecto de SCA es ahora un paciente diferente del que se atendía a finales del siglo pasado. En este contexto, es preceptivo cuestionar si los resultados de los ensayos clínicos desarrollados a finales del s. XX y principios del s. XXI de los distintos fármacos de uso en el SCA siguen siendo aplicables a la población actual, en especial en los pacientes con FEVI conservada, en los que la evidencia científica sobre el beneficio de los diferentes fármacos es más débil. Debemos actualizar los resultados obtenidos en los grandes ensayos clínicos y adaptarlos a la realidad de los pacientes que atendemos actualmente.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Muchas de las estrategias terapéuticas que se aplican en el SCA ya han sido actualizadas mediante recientes ensayos clínicos, como es el caso de las diferentes estrategias farmacológicas: GLOBAL LEADERS[130] en 2018, TWILIGHT(Ticagrelor with Aspirin or Alone in High-Risk Patients after Coronary Intervention)[131] en 2019, o las diferentes estrategias de revascularización: STREAM (STrategic Reperfusion (with tenecteplase and antithrombotic treatment) Early After Myocardial infarction)[132] en 2013, COMPLETE (Complete versus Culprit-Only Revascularization Strategies to Treat Multivessel Disease after Early PCI for STEMI)[133] en 2019 o CULPRIT-SHOCK (Culprit Lesion Only PCI versus Multivessel PCI in Cardiogenic Shock)[134] en 2017, entre otros.

Además, hay ensayos en marcha con tratamientos clásicos del SCA para reevaluar la vigencia de sus indicaciones, en especial, en pacientes con FEVI conservada, como es el caso del ensayo clínico pragmático con betabloqueantes REBOOT (tREatment with Beta-blockers after myOcardial infarction withOut reduced ejection fracTion)[135].

Sin embargo, en el caso de los IECA y ARA-II no existen ensayos clínicos en la era de la reperfusión que avalen su uso.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

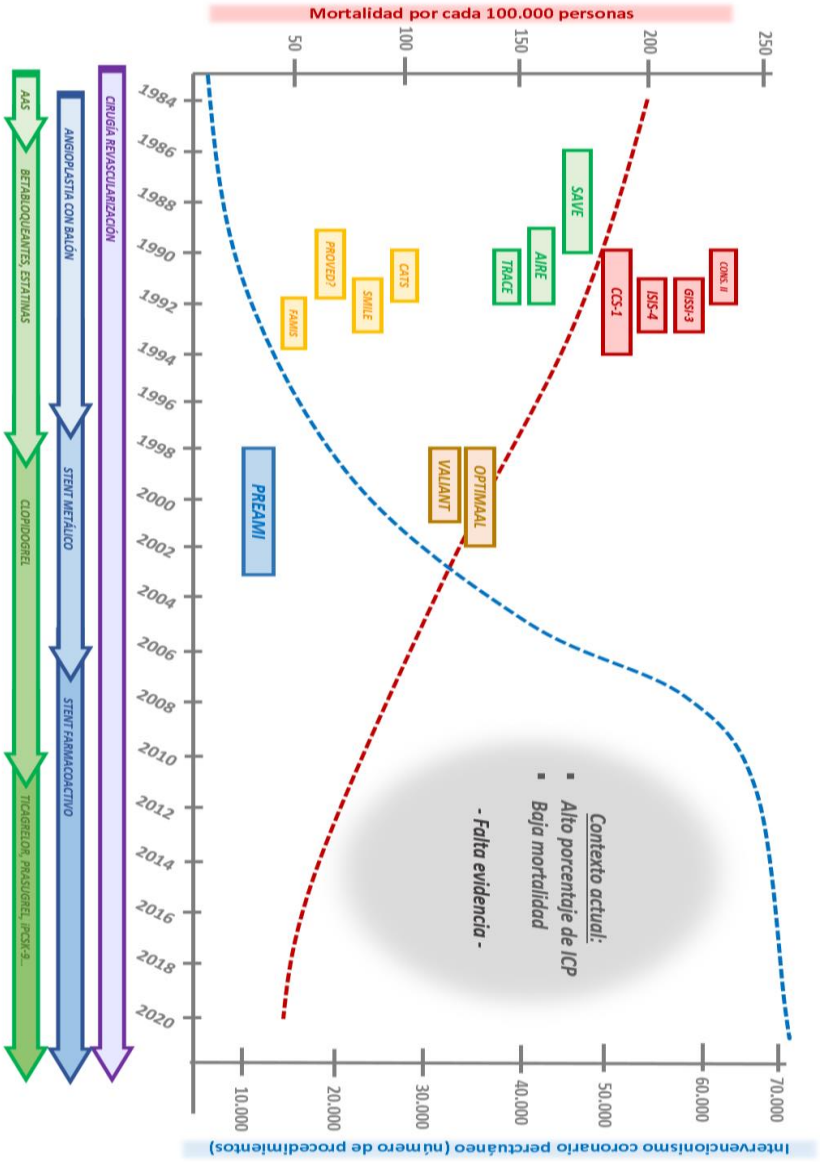


Lámina 29. Cronograma de los diferentes ensayos clínicos publicados y estrategias terapéuticas para pacientes con SCA, y evolución de las tasas de mortalidad y de realización de procedimientos de ICP en los últimos 40 años. (Basada en [136-138])

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

4. HIPÓTESIS

1. **El beneficio en términos de supervivencia del tratamiento con IECA y ARA-II en pacientes con SCA y FEVI conservada en el contexto actual (con posibilidad de realización de ICP precoz) es menor que el previamente reportado.**

   Los ensayos clínicos que avalan las recomendaciones de uso actuales de IECA y ARA-II en SCA fueron desarrollados en un contexto clínico muy diferente al actual. La población incluida en esos ensayos presentaba menores tasas de revascularización (que era, fundamentalmente, mediante fibrinólisis) y un uso significativamente menor de otras terapias médicas de beneficio pronóstico probado.

   Por ello, es probable que el beneficio del tratamiento con IECA y ARA-II en el contexto actual del SCA, especialmente en los pacientes con FEVI conservada, sea menor en términos de supervivencia.

2. **De entre los pacientes con SCA, existen subgrupos de mayor RCV en los que el beneficio de los IECA y ARA-II es mayor que en la población global.**

   Dentro del conjunto de pacientes con SCA existen subgrupos de población con características y condiciones de mayor RCV (IAMCEST, insuficiencia renal, HTA o DM) en los que el tratamiento con IECA y ARA-II podría ser más beneficioso en términos de supervivencia con respecto a la población general con SCA.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3. **La incorporación del ICP al tratamiento del SCA y la optimización de las terapias médicas coadyuvantes han disminuido el beneficio de los IECA y ARA-II en cuanto al desarrollo de IC después de un SCA.**

   La terapia con IECA y ARA-II se relacionaba con una menor incidencia de IC en el seguimiento de pacientes después de un SCA en los ensayos clínicos de la era pre-ICP. De nuevo, el cambio de las características poblacionales hace necesario reevaluar eficacia de los IECA y ARA-II en cuanto al desarrollo de IC después de un SCA. Es escasa la información del beneficio pronóstico en cuanto a desarrollo de IC en pacientes sin disfunción ventricular después de un SCA. Es probable que el beneficio no sea significativo en estos pacientes.

4. **Existen diferencias pronósticas en el uso de IECA frente a ARA-II en pacientes con SCA y FEVI conservada dados sus diferentes mecanismos de acción.**

   Los pacientes con SCA y FEVI conservada no obtuvieron un beneficio pronóstico significativo del uso IECA ni de ARA-II en los ensayos clínicos clásicos. Sin embargo, no existen datos actualizados sobre si existe, en realidad, un beneficio comparativo de los IECA frente a los ARA-II en el contexto contemporáneo del SCA en el caso concreto de pacientes con FEVI conservada.

5. **El uso de IECA y ARA-II en pacientes con SCA tipo Tako-Tsubo no ofrece un beneficio pronóstico.**

   El papel de los IECA y ARA-II en el IAM sin lesiones coronarias obstructivas (MINOCA), concretamente en el Síndrome de TakoTsubo (STT) no está bien definido. El STT se caracteriza por presentar una disfunción ventricular transitoria, con recuperación de la FEVI *ad integrum* en la mayor parte de los casos. Por este motivo, la administración de los fármacos de uso convencional para la disfunción ventricular no es completamente aplicable, puesto que a largo plazo, el comportamiento de esta patología es similar al del SCA con FEVI conservada.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Las recomendaciones de expertos parecen favorables a su prescripción, pero los resultados de los estudios publicados hasta la fecha son contradictorios. El beneficio pronóstico del tratamiento con estos fármacos posiblemente no sea significativo.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

- Analizar el pronóstico (mortalidad) del uso de IECA y ARA-II en pacientes contemporáneos con SCA con FEVI conservada.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar el pronóstico (mortalidad) del uso de IECA y ARA-II en pacientes contemporáneos con SCA en función de la FEVI.
- Analizar el pronóstico (mortalidad) del uso de IECA y ARA-II en diferentes subgrupos de pacientes con SCA y características de alto RCV.
- Evaluar el efecto del tratamiento con IECA y ARA-II en el riesgo de desarrollo de IC después de un SCA en función de la FEVI.
- Comparar la efectividad de los IECA y los ARA-II en pacientes con SCA y FEVI conservada.
- Analizar el efecto del uso de IECA y ARA-II en pacientes con SCA diferente al IAM con lesión coronaria obstructiva: STT.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Correlación entre las hipótesis, objetivos y principales resultados		
Hipótesis	**Objetivo**	**Resultados**
1. El beneficio en términos de supervivencia del tratamiento con IECA y ARA-II en el contexto del SCA actual con FEVI conservada es menor que el previamente reportado.	▪ Analizar el pronóstico (mortalidad) del uso de IECA y ARA-II en pacientes contemporáneos con SCA y FEVI preservada.	*Estudio 1*
	▪ Analizar el pronóstico (mortalidad) del uso de IECA y ARA-II en pacientes contemporáneos con SCA en función de la FEVI.	
2. Existen subgrupos de población de mayor RCV en los que el beneficio de los IECA y ARA-II es mayor que en la población general con SCA.	▪ Analizar el pronóstico (mortalidad) del uso de IECA y ARA-II en diferentes subgrupos de pacientes con SCA de alto RCV.	
3. La incorporación del ICP al tratamiento del SCA y la optimización de la terapia médica coadyuvante han disminuido el beneficio de los IECA y ARA-II en cuanto al desarrollo de IC después de un SCA.	▪ Evaluar el efecto del tratamiento con IECA y ARA-II en el riesgo de desarrollo de IC después de un SCA con FEVI conservada.	*Estudio 2*
4. Existen diferencias pronósticas en el uso de IECA frente a ARA-II en pacientes con SCA y FEVI conservada dados sus diferentes mecanismos de acción.	▪ Comparar el beneficio pronóstico de los IECA y los ARA-II en pacientes con SCA y FEVI conservada.	*Estudio 3*
5. El uso de IECA y ARA-II en pacientes con SCA tipo Tako-Tsubo no ofrece beneficio pronóstico	▪ Analizar el efecto del uso de IECA y ARA-II en pacientes con STT.	*Estudio 4*

Tabla 1. Correlación de hipótesis, objetivos y resultados de la investigación

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

6. MÉTODOS:

6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

La investigación en la que se fundamenta el desarrollo de esta tesis está basada en cuatro registros poblacionales retrospectivos observacionales y de inclusión consecutiva de pacientes ingresados por un SCA entre 2003 y 2018. Se trata de varios registros investigador-dependiente, no promovidos por la industria.

En base a estos registros y para resolver cada una de las hipótesis y objetivos propuestos con anterioridad, se han desarrollado varios estudios observacionales y analíticos de cohortes fijas retrospectivas y no emparejadas. El factor de exposición de la población se definió como el tratamiento con IECA o ARA-II en el momento del alta hospitalaria.

El evento de interés principal establecido ha sido mortalidad en el seguimiento. Además, para responder a otras hipótesis planteadas, se han establecido otros eventos de interés secundarios como son la hospitalización por IC, recurrencia de IAM en el seguimiento y la combinación de todos ellos.

6.2. POBLACIÓN

Para dar respuesta a los objetivos formulados en esta tesis doctoral se han empleado un total de cuatro registros poblacionales retrospectivos de pacientes ingresados por SCA. Son registros de pacientes de ámbito local, nacional e internacional (el registro de ámbito local, CardioCHUVI; los registros de ámbito nacional, uno de ellos conformado conjuntamente por los Hospitales Universitarios de Vigo –CardioCHUVI- y Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia y el

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

otro, el RETAKO (REgistry of TAKOTsubo Syndrome), y el registro internacional BleeMACS).

El desarrollo de la investigación en los tres ámbitos ha sido una oportunidad para validar y contrastar los resultados obtenidos localmente con registros externos, así como para limitar los sesgos inherentes a los estudios observacionales al emplear varias poblaciones en las que testar las hipótesis planteadas. Por tanto, proporciona unos resultados más próximos a la realidad clínica y aumenta la validez externa de los mismos.

De este modo, la población analizada para el desarrollo de esta tesis procede de los siguientes registros:

- Registro BleeMACS (ámbito internacional).
- Registro CardioCHUVI-Arrixaca (ámbito nacional).
- Registro CardioCHUVI (ámbito local).
- Registro RETAKO (ámbito nacional).

A continuación, se detallan las características de cada uno de los registros:

6.2.1. Registro de ámbito local

Registro CardioCHUVI (Registry of Acute Coronary Syndrome From University Hospital of Vigo, ClinicalTrial.gov Identifier: NCT03664388).

Se trata de un registro retrospectivo de ámbito local y unicéntrico en el que se incluyeron de forma consecutiva los pacientes ingresados por síndrome coronario agudo en el Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro de Vigo (tanto angina inestable, como IAMSEST e IAMCEST). Se trata de un hospital terciario, con programa de ICP primaria. Este registro fue creado, actualizado y supervisado por médicos cardiólogos.

El inicio de la inclusión de los pacientes fue en enero de 2010. En el momento del análisis de datos de la actual investigación, el registro contaba con un total de 6.136 pacientes, con cierre del proceso de inclusión en diciembre de 2016.

El tiempo medio de seguimiento de la población incluida fue de 3,6 ± 2,1 años. Del total de pacientes incluidos, 26 pacientes (0,42%) fueron

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

perdidos durante el seguimiento y 202 pacientes (3,29%) fallecieron durante el ingreso, por lo que no fueron incluidos en el análisis de datos.

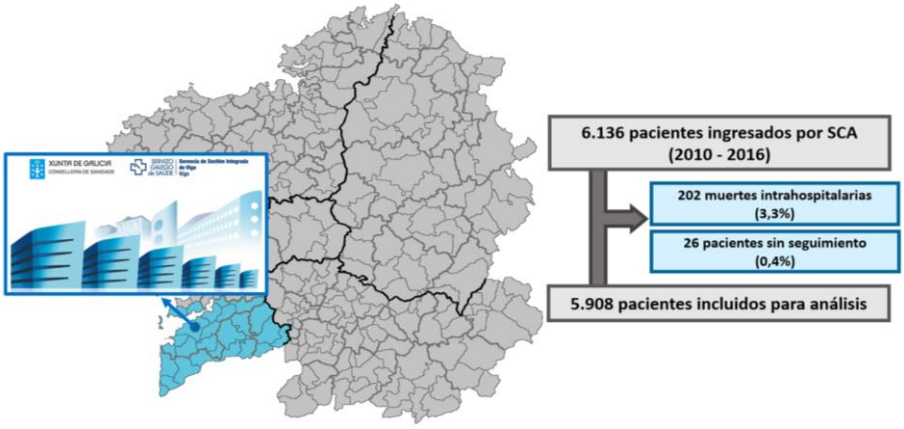


Lámina 30. Procedencia y diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el registro CardioCHUVI

6.2.1.1. Criterios de inclusión y exclusión

6.2.1.1.1. Criterios de inclusión

Todos los pacientes ingresados por SCA en el Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo.

6.2.1.1.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellos pacientes que presentaron IAM secundario a otros procesos intercurrentes (es decir, aquellos cuyo diagnóstico, de acuerdo con la tercera definición universal del infarto, era IAM tipo 2).

6.2.2. Registro de ámbito nacional

Registro CardioCHUVI (Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo) – Murcia (Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Está conformado por todos los pacientes ingresados por IAM, de manera consecutiva, en los dos hospitales participantes, con un periodo de inclusión que abarcó desde enero de 2010 a diciembre de 2016.

Del total de 8.624 pacientes incluidos, se registraron un total de 359 muertes intrahospitalarias, durante el ingreso del evento índice (4,16%) y se perdió el seguimiento de 96 pacientes (1,11%), por lo que la cohorte de población para el análisis estaba constituida por 8.169 pacientes.

6.2.2.1. Criterios de inclusión y de exclusión

6.2.2.1.1. Criterios de inclusión

Todos los pacientes ingresados por IAM en los dos centros participantes (Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo y Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia) que cumplen con la tercera definición universal de IAM.

6.2.2.1.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellos pacientes que presentaron IAM secundario a otros procesos intercurrentes (es decir, aquellos cuyo diagnóstico, de acuerdo con la tercera definición universal del infarto, era IAM tipo 2).

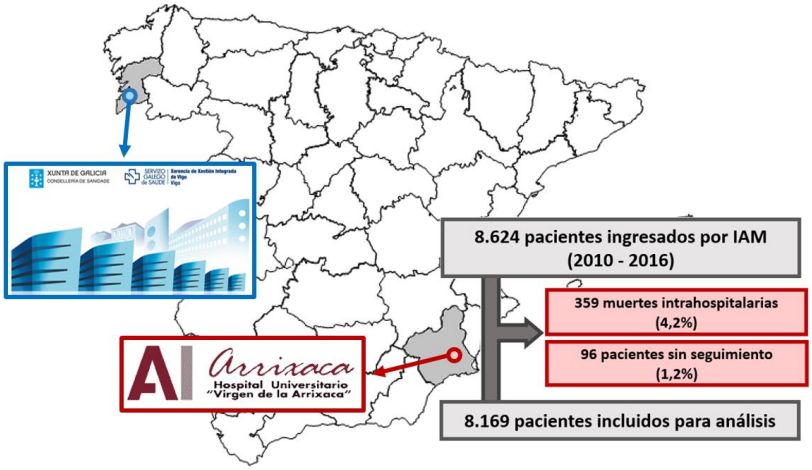


Lámina 31. Procedencia y diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el registro CardioCHUVI-Arrixaca

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

6.2.3. Registro de ámbito internacional

Registro BleeMACS (Bleeding complications in a Multicenter registry of patients discharged with diagnosis of Acute Coronary Syndrome, ClincalTrial.gov Identifier; NCT02466854)[139].

Consiste en un registro retrospectivo, observacional y multicéntrico, de ámbito internacional (participaron 15 centros de 10 países: España, Italia, Alemania, Holanda, Polonia, Grecia, Canada, Brasil, Japón y China). La mayor parte de los pacientes procedían de centros europeos (65%), seguidos por centros norteamericanos (19,1%) y asiáticos (15,1%). El país que aportó más pacientes al estudio fue España (5.736 pacientes).

El registro incluyó, de manera consecutiva, todos los pacientes ingresados por SCA (de acuerdo con la definición estandarizada de las guías de práctica clínica internacionales) en los distintos centros participantes, todos ellos sometidos a ICP. El periodo de inclusión de los pacientes abarcó desde noviembre de 2003 a junio de 2014. El total de pacientes incluidos ascendió a 15.401.

CONTINENTE	PAÍS/HOSPITAL	INCLUSIÓN
EUROPA	España	2001-2013
	Holanda	2003-2008
	Grecia	2012-2013
	Alemania	2010-2013
	Polonia	2010-2011
	Italia	200-2006
AMÉRICA NORTE	Canadá	2005-2011
AMÉRICA SUR	Brasil	2010-2012
ASIA	Japón	2004-2011
	Japón	2012
	Japón	2007-2012
	China	2006-2012
	China	2014

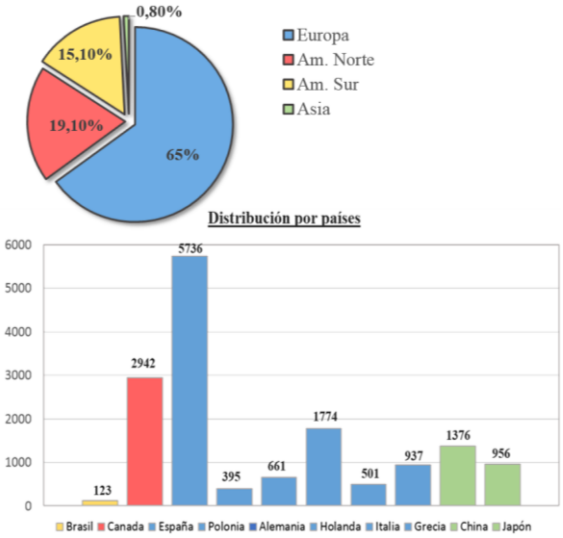


Lámina 32. Distribución de los pacientes del registro BleeMACS según su procedencia

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

6.2.3.1. Criterios de inclusión y exclusión

6.2.3.1.1. Criterios de inclusión

- Todos los pacientes adultos (≥18 años) ingresados por SCA, de manera consecutiva, en los distintos centros participantes.
- Presencia de estenosis angiográficamente significativa (≥50% en tronco coronario común o ≥70% en el resto de arterias coronarias).
- Realización de ICP durante el ingreso índice por SCA.

6.2.3.1.2. Criterios de exclusión

- Pacientes fallecidos durante el ingreso del evento índice.

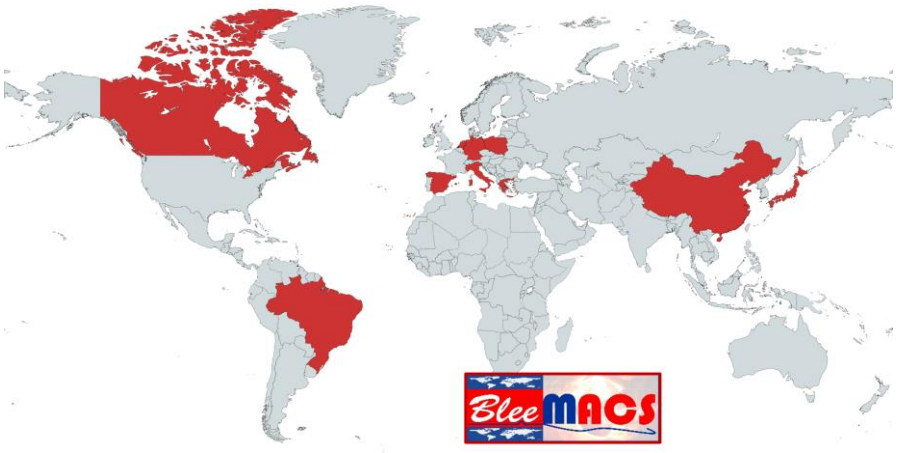


Lámina 33. Procedencia de los pacientes del registro BleeMACS detallada por países

6.2.4. Registro de ámbito nacional

El registro RETAKO (Registry on Takotsubo Syndrome) es un registro de ámbito nacional, multicéntrico, patrocinado por la sección de Cardiología Isquémica y Cuidados Agudos Cardiovasculares de la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Sociedad Española de Cardiología. Se trata de un estudio observacional, voluntario, parcialmente retrospectivo y prospectivo (desde enero de 2012 en adelante). Su diseño ha sido descrito en publicaciones previas[140].

Las características basales de los pacientes, los factores precipitantes, la evolución intrahospitalria, el tratamiento prescrito (a discreción del médico al cargo) y los eventos a corto y largo plazo, se obtuvieron a través de registros de la historia clínica electrónica.

El total de pacientes que conforman el registro es de 1.095 pacientes con diagnóstico final de STT, ingresados desde enero de 2003 a julio de 2018. Se registraron un total de 19 muertes intrahospitalarias durante el ingreso del evento índice (1,74%) y se perdió el seguimiento de 14 pacientes (1,28%), por lo que la cohorte de población para el análisis estaba constituida por 1.062 pacientes.

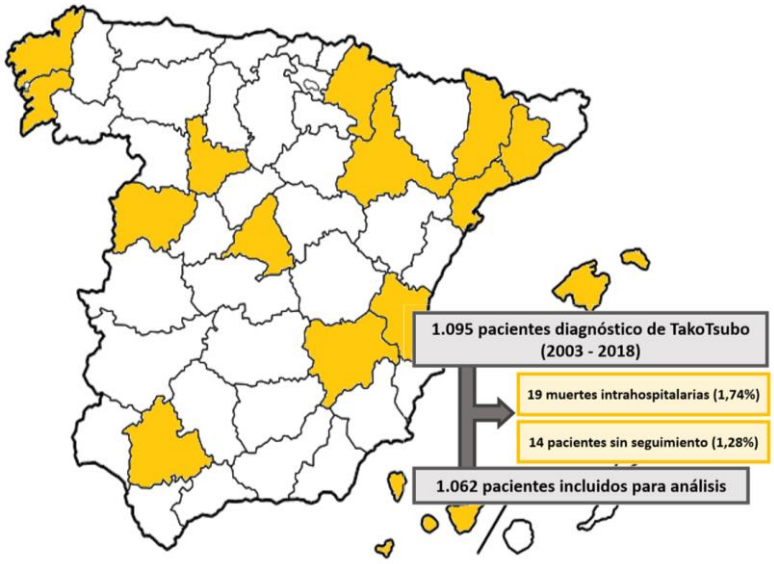


Lámina 34. Procedencia y diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el registro RETAKO

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

6.2.4.1. Criterios de inclusión y exclusión

6.2.4.1.1. Criterios de inclusión

Todos los pacientes adultos (≥18 años) ingresados con diagnóstico definitivo de STT, basado en los criterios modificados de la clínica Mayo[141]:

- Disfunción ventricular izquierda transitoria con alteraciones segmentarias apical, medioventricular o basal que se extienden más allá del territorio irrigado por una sola arteria coronaria
- Ausencia de enfermedad coronaria obstructiva angiográficamente significativa (estenosis luminal >50%) o placa de ateroma complicada (rotura o trombosis).
- Cambios electrocardiográficos de nueva aparición (elevación del segmento ST y/u ondas T negativas) y elevación moderada de las troponinas cardíacas.
- Ausencia de miocarditis o feocromocitoma.
- Se requirió la normalización completa de las anomalías del movimiento de la pared y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), excepto en los casos que murieron antes de la normalización completa de la FEVI.

6.2.4.1.2. Criterios de exclusión

- Presencia de estenosis angiográficamente significativa (≥50% en tronco coronario común o ≥70% en el resto de arterias coronarias).
- Realización de ICP durante el ingreso índice por SCA.
- Pacientes fallecidos durante el ingreso del evento índice.

6.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

6.3.1. Definición y descripción de las variables del estudio

Todas las variables del estudio han sido obtenidas a partir de registros electrónicos de informes clínicos. Posteriormente, han sido registradas en bases de datos anonimizadas.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

La descripción de las características basales de la población, en el caso de variables categóricas, se ha expresado en forma de proporción (prevalencia, %). En el caso de las variables cuantitativas continuas, aquéllas con un gran tamaño muestral (n ≥30 para todas las características analizadas), en las que se asumen una distribución muestral normalizada según la prueba de Kolmogorov-Smirnov[142], se han empleado la media y la desviación estándar como medidas descriptivas de tendencia central y dispersión respectivamente. En las variables que no cumplían los criterios de distribución de normalidad, se emplearon la mediana y el rango intercuartílico como medidas de tendencia central y dispersión respectivamente.

6.3.2. Comprobación de la idoneidad del tamaño muestral

En base a la incidencia de eventos en las diferentes cohortes durante el periodo de seguimiento, se comprobó que los tamaños muestrales eran suficientes para la detección de una diferencia estadísticamente significativa, con un intervalo de confianza del 95% y un poder estadístico del 80% (asumiendo un porcentaje máximo de pérdidas en el seguimiento del 15%).

6.3.3. Comparación de proporciones y medias de las variables entre los grupos de estudio

Se analizaron y compararon las características basales de los dos grupos o cohortes (con y sin tratamiento con IECA/ARA-II o según el fármaco recibido: tratamiento con IECA vs. ARA-II).

Las diferencias entre las características de ambos grupos expresadas como proporciones (variables categóricas) se evaluaron mediante tablas de contingencia, empleando la prueba de X^2 en el caso de grandes tamaños muestrales o variables que presentaban una distribución normal y la prueba exacta de Fisher para las muestras demasiado pequeñas o que no presentaban una distribución que cumpliese los supuestos de la Ley Normal. En ambos test estadísticos se aplicó un planteamiento de significación bilateral, asumiendo un

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

valor p ≤0.05 para determinar diferencias estadísticamente significativas entre las muestras.

En el caso de las características expresadas como medias (variables cuantitativas continuas), comparación de las muestras, si se cumplían los criterios de distribución normal, se realizó mediante la aplicación de la prueba t de Student. En el caso de no cumplir dichos criterios, la comparación de las muestras se realizó mediante el test no paramétrico de Mann–Whitney–Wilcoxon. En ambos test estadísticos se aplicó un planteamiento de significación bilateral, asumiendo un valor p ≤0.05 para determinar diferencias estadísticamente significativas entre las muestras.

6.3.4. Tratamiento de datos perdidos

Los datos perdidos se trataron mediante imputación múltiple, mediante el método de especificación totalmente condicional (fully conditional specification –FCS-). Se trata de un método de Monte Carlo y cadenas de Markov iterativo (Monte Carlo and Markov Chains –MCMC-) que se emplea cuando el patrón de datos perdidos es arbitrario (monotónico o no monotónico)[143].

Este método elabora un modelo univariante (variable dependiente) para cada iteración y variable que se necesita ajustar, utilizando todas las demás variables disponibles como predictores para imputar los valores perdidos. El método elabora iteraciones hasta que se alcanza el número máximo. Los valores imputados en la máxima iteración se guardan en un conjunto de datos.

En la práctica, el método FCS implica ejecutar varios modelos de regresión, de manera que cada variable con datos perdidos se estima mediante un modelo de regresión empleando las otras variables en el conjunto de datos. De esta manera, por ejemplo, las variables categóricas se modelarán mediante regresión logística y las variables continuas se modelarán mediante regresión lineal. La imputación por FCS, como se aplica en SPSS, también es un proceso iterativo que comienza imputando cada valor perdido con extracciones al azar de la distribución de los valores no perdidos. Las variables continuas se reemplazan con extracciones de una distribución normal y las variables

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

categóricas se reemplazan con extracciones de una distribución multinomial[144].

Cada iteración se basa en los siguientes pasos:

- Establecer los "marcadores de posición" de una variable que sufre de valores perdidos.
- Elaborar una ecuación de regresión para conocer la distribución de la variable con valores perdidos, utilizando los valores observados como variable dependiente y las demás variables como variables independientes.
- Se reemplazan los valores perdidos de la variable con las predicciones de la ecuación de regresión.
- Se repiten estos pasos con cada una de las variables que tengan valores perdidos.

Estos pasos conforman una iteración del proceso. En cada iteración, los valores imputados se actualizan. Este proceso se repite un número especificado de veces, n, tras el que la base de datos se retiene como una base completa de datos imputados[145]. Con respecto al número de imputaciones que se deben realizar, recientemente se ha sugerido aplicar un número razonable de imputaciones (>5) para evitar producir un gran error de Monte Carlo[146]. Graham et al. publicaron un estudio de simulación sobre el número de imputaciones necesarias para alcanzar el máximo poder estadístico[147]. Aunque en el pasado se asumía que con tan sólo 3 bases de datos con valores imputados se obtenían buenos resultados e inferencias, actualmente existen estudios que demuestran que un número de iteraciones demasiado bajo podría reducir el poder estadístico del estudio de manera significativa.

El efecto de la terapia IECA/ARA-II sobre la tasa de mortalidad se calculó por separado en cada uno de los conjuntos de datos imputados y luego se promedió sobre los conjuntos de datos utilizando las reglas de combinación de Rubin. Se realizaron varios análisis de sensibilidad.

6.3.5. Análisis de supervivencia

En relación al análisis de supervivencia, tanto en términos de mortalidad (probabilidad de supervivencia) como en relación a los

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

eventos de interés designados (proporción de casos libres de evento: desarrollo de IC, reinfarto…), se han expresado los resultados en forma de tasas de incidencia y como razón de tasas ó HR.

Además, para la estimación y representación gráfica de la función de supervivencia se ha utilizado un procedimiento no paramétrico, el método de estimación propuesto por Kaplan-Meier (product-limit estimator)[148].

La asociación entre la exposición a IECA/ARA-II y el evento de estudio (mortalidad, desarrollo de IC, reinfarto…) se estudió mediante modelos robustos de riesgos proporcionales de Cox con ajuste ante posibles factores de confusión en el momento inicial. El ajuste del modelo de riesgo multivariado se realizó con todas las variables asociadas con eventos cardiovasculares mayores, basados en la plausibilidad clínica o en la significación estadística ($p < 0.05$) en el análisis de Cox univariado, para mitigar en lo posible el efecto residual confusor en el modelo de supervivencia.

6.3.6. Modelo de riesgos competitivos

En los estudios con seguimiento longitudinal, se observa el tiempo de evolución de cada sujeto hasta la aparición del evento de interés. Sin embargo, cabe la posibilidad de que los sujetos del estudio puedan experimentar más de un evento a lo largo del seguimiento (IAM, ingreso por IC y/o muerte). La aparición de alguno de los eventos (como es en este caso la muerte) puede interferir o modificar la aparición u observación de los otros eventos de interés (como es, por ejemplo, un ingreso o la recurrencia de la enfermedad)[149].

El análisis de supervivencia con riesgos competitivos se debe aplicar cuando hay eventos secundarios, denominados eventos competitivos, cuya ocurrencia previa modifica la probabilidad de ocurrencia de otro de los eventos de interés estudiado.

En presencia de eventos competitivos, la estimación del riesgo de ocurrencia del evento principal mediante el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox no es adecuada, porque trata los eventos como observaciones censuradas. El modelo introducido por Fine y Gray puede aplicarse para evaluar una covariable cuando hay riesgos

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

competitivos. Se ha convertido en el método predeterminado para estimar la incidencia de resultados a lo largo del tiempo en presencia de riesgos competitivos. Este modelo es atractivo porque relaciona directamente las covariables con la función de incidencia acumulada (CIF) del evento de interés, que es el indicador de riesgo adecuado en esta situación[150].

En la presente investigación se empleó un modelo de riesgos competitivos para estimar la CIF de los ingresos por IC, tomando el evento "muerte" como evento competitivo. Los riesgos ajustados para el evento ingreso por IC, en función del tratamiento administrado, fueron expresados como subhazard ratios (sHRs), con su correspondiente intervalo de confianza al 95%. Se aplicó el método de Fine-Gray para evaluar si existían diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de ocurrencia del evento.

6.3.7. Propensity score matching

La asignación no aleatoria de los pacientes a los grupos de tratamiento activo y de control en los estudios observacionales, a diferencia de lo que sucede en los estudios aleatorizados, puede conllevar desequilibrios importantes en covariables cruciales, que a su vez están relacionadas con las variables de respuesta, y por tanto pueden conducir a estimaciones sesgadas del efecto del tratamiento.

En el análisis inicial de características basales se detectaron importantes diferencias entre los grupos de comparación (según la prescripción o no de IECA o ARA-II o entre el grupo de prescripción de IECA y el de ARA-II), por lo que se complementó el análisis estadístico usando métodos de emparejamiento por puntuaciones de propensión, o "propensity score matching"[151].

Este método estadístico agrupa o "empareja" a los pacientes tratados y a los pacientes control, de modo que cada uno de estos grupos estén equiparados respecto a las variables clave observadas. El emparejamiento o la subclasificación basados en puntuaciones de propensión estimadas pueden conducir a un equilibrio aproximado respecto a las covariables observadas entre los grupos de tratamiento activo y de control en los estudios observacionales y aproximarlo así a los diseños aleatorizados[152].

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Las puntuaciones de propensión fueron estimadas mediante un modelo no parsimonioso de regresión logística múltiple, tomando el tratamiento con IECA o ARA-II como variable dependiente y las características que diferían entre los grupos "tratamiento" y "control" como covariables. Se testó la capacidad de discriminación del modelo de puntuación de propensión ("propensity score", PS) mediante el cálculo del área bajo la curva.

A continuación, se llevó a cabo un pareamiento por la puntuación de propensión previamente hallada para cada individuo, y se compuso una cohorte en la que todas las covariables medidas estaban bien equilibradas entre los grupos de comparación.

El pareamiento fue realizado empleando el algoritmo "PS matching" en el programa SPSS 24.0 (basado en R 3.2.)[153] con pareamiento 1:1 con el valor adyacente más cercano, sin reemplazo y con un margen de 0,1 de la desviación media estandarizada de todos los PS.

El análisis de comparación de medias y proporciones se estimó para todas las variables antes y después de completar el pareamiento de los datos, para reflejar el desquilibrio pre-pareamiento y la equiparación post-pareamiento.

6.3.8. Ponderación de probabilidad inversa

En la población pareada mediante PS, la asociación del tratamiento con IECA o ARA-II con la tasa de mortalidad se comparó de nuevo mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox, así como mediante un análisis de ponderación de probabilidad inversa del tiempo de supervivencia ("inverse probability weighting, IPW").

La ponderación de probabilidad inversa (IPW) es una técnica que permite el cálculo estadístico estandarizado en una población diferente de la que se obtuvieron los datos. IPW utiliza una ponderación basada en el PS para crear una muestra sintética en las que la distribución de las covariables basales medidas es independiente del tratamiento asignado.

Los efectos estimados del tratamiento no se confunden en la muestra ponderada utilizando el IPW, si se consideran todas las

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

covariables basales de confusión. Además, en la muestra ponderada, la distribución de las covariables basales en cada grupo de tratamiento será la misma que la distribución de las covariables basales en la muestra general no ponderada. El análisis de supervivencia ajustado por IPW utiliza los coeficientes de regresión ajustados por datos perdidos para obtener los promedios de los resultados previstos según el efecto del tratamiento. La comparación de estos promedios estiman los efectos del tratamiento[154].

6.3.9. "Augmented Inverse Probability Weights (AIPW)". Método de IPW doble robusto

Al analizar datos con valores perdidos, un método comúnmente utilizado es el método IPW (este método vuelve a ponderar las ecuaciones de estimación con la puntuación de propensión).

La popularidad del método IPW se debe a su simplicidad. Sin embargo, a menudo se critica por ser ineficaz porque no se utiliza la mayor parte de la información de las observaciones incompletas. Un estimador alternativo es la ponderación de probabilidad inversa aumentada (AIPW), que combina las propiedades del estimador basado en regresión y el estimador IPW[155].

Por lo tanto, es un método "doblemente robusto" en el sentido de que solo requiere que se especifique correctamente el modelo de propensión o de resultado, pero no ambos. Este método aumenta el estimador de IPW para reducir la variabilidad y mejorar la eficiencia de la estimación. La propiedad de doble robustez conlleva la estimación no sesgada, si la regresión de mortalidad o las puntuaciones de propensión se especifican correctamente.

Hemos empluado el AIPW para calcular los efectos promedio del tratamiento (average treatment effects -ATE-). Para cada sujeto, el efecto del tratamiento se define como la diferencia entre los dos resultados potenciales. El ATE es el efecto promedio de mover una población entera de no tratada a tratada.

En nuestro estudio, el coeficiente ATE evalúa el impacto de los IECA/ARA-II en la reducción de la tasa de mortalidad, analizando la diferencia de riesgo absoluta. Por lo tanto, por ejemplo, una diferencia

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

de riesgo de ATE negativa significativa de 0,05 indicaría que la tasa de muerte a 1 año en un paciente tratado con IECA o ARA II sería un 5% más baja que en un paciente no tratado.

Uno de los supuestos necesarios para utilizar el ATE es el supuesto de superposición, que establece que cada individuo tiene una probabilidad positiva de recibir cada nivel de tratamiento. La puntuación mínima de propensión para cada nivel de tratamiento fue suficientemente mayor que cero y la puntuación máxima de propensión para cada nivel de tratamiento fue suficientemente menor que 1, por lo que no se violó la suposición.

6.3.10. Análisis de variables instrumentales

Con el fin de eliminar el sesgo de selección potencial introducido por la confusión medida o no medida en los datos observados, se realizó un análisis de variables instrumentales.

El uso del análisis de variables instrumentales permite determinar la asociación entre el tratamiento y la supervivencia al comportarse como una aleatorización natural de pacientes en hospitales que difieren en su probabilidad de administrar el tratamiento, y así proporcionar aproximaciones más cercanas a los efectos poblacionales promedio de los ensayos clínicos aleatorizados.

Se emplearon las tasas hospitalarias anuales de prescripción de tratamientos indicados por las guías (DAPT, β-bloqueantes, estatinas e IECA/ARA-II) como variable instrumental. Esta elección se basó en la premisa que mana del conocimiento clínico y la literatura científica de que la "preferencia de prescripción médica" es un buen instrumento para investigar la efectividad de los medicamentos cuando se utiliza el análisis de variables instrumentales[156,157].

Se planteó la hipótesis de que las tasas de prescripción hospitalaria de medicamentos al alta hospitalaria se comportarían de manera similar a las preferencias de prescripción de los médicos. La validez deesto se confirmó comprobando que la recepción de IECA/ARA-II al alta era independiente de otras características del paciente y de los resultados (mortalidad) de cada paciente.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Para probar el primer supuesto se utilizó un modelo de regresión logística para predecir el uso de IECA/ARA-II al alta como una función de las tasas de prescripción hospitalaria. Para el segundo supuesto, se compararon las características de los pacientes en los quintiles del instrumento. Por último, para el tercer supuesto se realizó una regresión de la mortalidad según la variable instrumental tras ajustar para el uso de IECA/ARA-II al alta y otras características del paciente.

En nuestro estudio, el coeficiente de análisis de variables instrumentales evalúa el efecto de los IECA/ARA-II sobre la supervivencia en términos relativos. Por tanto, por ejemplo, un coeficiente negativo significativo de 0,5 indicaría que la tasa de muerte a 1 año en un paciente tratado con IECA o ARA II sería 50% menor que en un paciente no tratado.

6.3.11. Software estadístico

El análisis estadístico se ha realizado con los programas SPSS versión 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA), R versión 3.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) y Stata MP64 versión 14 (StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP).

6.3.12. Elaboración del informe y comunicación de los resultados

Los resultados de la investigación fueron reportados de acuerdo con las recomendaciones y directrices del Comité Internacional de los Editores de Revistas Médicas (International Committee of Medical Journal Editors)[158] y las guías SAMPL ("Statistical Analyses and Methods in the Published Literature") para la elaboración de informes estadísticos en las publicaciones[159].

6.4. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

La investigación en la que se basa esta tesis ha sido desarrollada de acuerdo con los principios recogidos en la Declaración de Helsinki, así

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

como en el marco de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales (LOPD) y garantía de los derechos digitales.

Antes de su inicio, el estudio contó con la aprobación del Comité de Ética Local de cada uno de los centros participantes. Se adjunta el dictamen favorable en el Anexo I.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

7. RESULTADOS

7.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

7.1.1. Características basales de la población

La población incluida y analizada en cada uno de los registros presenta características muy similares en la mayor parte de los aspectos estudiados. Todas las características basales fueron registradas en el momento de inclusión de los pacientes, es decir, al alta hospitalaria del evento índice (SCA, IAM o STT).

7.1.1.1. Variables sociodemográficas

En relación a las variables sociodemográficas, cabe destacar una edad similar en todos los registros, con una media en torno a los 65-70 años en todos ellos. Sin embargo, mientras que en los registros de SCA general es predominante el sexo masculino (tan sólo un cuarto de la población incluida, aproximadamente, eran mujeres), en el registro que incluye pacientes con STT, el sexo predominante es el femenino (87,5 %), tal y como se ha descrito en otros estudios y textos clásicos.

7.1.1.2. FRCV, antecedentes y comorbilidades

En relación a los FRCV, todos los registros se componen de una población con alto porcentaje de HTA (65-75%), dislipemia (67-70%), y en menor medida, DM (27-33%). En este caso, también el registro de pacientes con STT presenta un alto porcentaje de pacientes con FRCV (sobre todo en el caso de la HTA), aunque la prevalencia de dislipemia (45.7%) y DM (19,9%) es menor que en la de los otros registros.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

En cuanto a los antecedentes médicos y comorbilidades de los pacientes de los registros, es destacable que prácticamente un cuarto de los pacientes que presentaron un SCA ya tenían antecedente de cardiopatía isquémica previa (27%), y un porcentaje no desdeñable ya había padecido un ACVA previo (5,7-7,5%). Por el contrario, el porcentaje de pacientes que tenía antecedente de IC previa era bajo (2,8-4,0%).

No obstante, es llamativa la distribución de los antecedentes cardiovasculares en el caso del registro de pacientes con STT. Un importante porcentaje de pacientes había presentado IC (35,6 %), mientras que sólo el 7,6% y el 5,2% de los pacientes tenían antecedentes de cardiopatía isquémica e ictus previo respectivamente.

7.1.1.3. Características del evento índice

En cuanto a la forma de presentación del SCA, el SCASEST fue la forma predominante, con una proporción en relación al SCACEST del 60% frente al 40%.

En relación a la FEVI de los pacientes incluidos, la prevalencia de pacientes con FEVI conservada es variable en los diferentes registros. La mayoría de los pacientes, en todos los registros, presentaban FEVI >40% en el momento de la inclusión. Cabe señalar que en el estudio basado exclusivamente en la base CardioCHUVI, el 100% de los pacientes incluidos tenían FEVI conservada.

7.1.1.4. Tratamiento intervencionista y médico

En el análisis del tratamiento recibido existen diferencias importantes entre los distintos registros. En relación al tratamiento percutáneo, la base del registro BleeMACS sólo incluyó pacientes sometidos a ICP (100%). En el resto de bases de pacientes con SCA (la del registro CardioCHUVI y la conjunta CardioCHUVI-Arrixaca) el porcentaje de pacientes sometidos a ICP también era elevado (75,7 y 76,6% respectivamente). En cuanto al porcentaje de pacientes que lograron revascualrización completa, en la base conjunta CardioCHUVI-Arrixaca representaban algo más de la mitad (55,8%), mientras que en el resgistro CardioCHUVI, sólo el 38,0% se revascularizaron de manera completa (si

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

bien se trataba de pacientes con FEVI conservada). En cuanto a los pacientes con STT, ninguno de ellos fue sometido a ICP.

En lo que respecta al tratamiento médico, se observaron altos porcentajes de tratamiento con terapia doble antiagregante (DAPT, dual antiplatelet therapy) en pacientes con SCA (en torno al 85%). Además, la mayor parte de estos pacientes recibían tratamiento con betabloqueantes (83,9% en el registro conjunto y 77,6% en el registro de pacientes con FEVI conservada) y estatinas (más del 90% en todos ellos). El porcentaje de prescripción de antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM) era significativamente menor (11,2% en el registro conjunto y 4,3% en el registro con FEVI conservada). En cuanto al tratamiento con IECA y ARA-II, en los registros BleeMACS y conjunto CardioCHUVI-Arrixaca, el porcentaje de pacientes con estos fármacos estaba en torno al 75%. En el estudio basado en el registro CardioCHUVI, con un diseño dirigido a testar las diferencias pronósticas entre ambos fármacos, el 100% de los pacientes recibían IECA o ARA-II.

En el registro de pacientes con STT, la distribución y los porcentajes de tratamiento médico variaban significativamente: muy pocos pacientes estaban tratados con DAPT (menos del 5%), dos tercios de los pacientes estaban tratados con betabloqueantes e IECA o ARA-II, y la mitad de la población de ese registro fueron tratados con estatinas.

A continuación se especifican las características de los pacientes incluidos en los diferentes estudios, y los registros de los que proceden (*Lámina* 35).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

	Descripción general de población objetivo:	Pacientes con SCA sometidos a ICP	Pacientes con IAM	Pacientes con SCA y FEVI >40 %, tratados con IECA o ARA-II	Pacientes con diagnóstico de Síndrome de TakoTsubo
	N (análisis final)	15401 pacientes	8169 pacientes	3006 pacientes	1062 pacientes
FRCV	EDAD	63,6 ± 0,1 años	66,0 ± 13,4 años	65,7 ± 12,6 años	70,7 ± 12,0 años
	SEXO FEMENINO)	23,3 %	25,7 %	25 %	87,5 %
	Hipertensión art.	58,7 %	65,3 %	74,3 %	65,1 %
	Diabetes mellitus	24,0 %	32,9 %	27,2 %	19,9 %
	Dislipemia	52,5 %	67,1 %	69,1 %	45,7 %
HISTORIA CARDIOVASCU.	Cardiopatía isq. previa	18,8 %	27,5 %	27,0 %	7,6 %
	ACVA previo	5,9 %	7,5 %	5,7 %	5,2 %
	Ins. cardíaca previa	3,3 %	4,0 %	2,8 %	35,6 %
PRESENTACIÓN	FEVI >40 %	89,2 %	83,6 %	100 %	59,7 %
	TIPO DE SCA • SCACEST	58,0 %	43,8 %	40,3 %	*N.A.*
REVASCULARIZACIÓN Y TRATAMIENTO MÉDICO	ICP	100 %	75,7 %	76,6 %	0 %
	FÁRMACOS • IECA o ARA-II	75,2 %	72,5 %	100 %	60,2 %
	• B-Bloqueantss	80,7 %	83,9 %	77,6 %	59,1 %
	• DAPT	94,5 %	86,6 %	85,5 %	4,9 %
	• Estatinas	93,0 %	94,1 %	93,8 %	49,5 %
	• ARM	-- %	11,2 %	4,3 %	--- %

Lámina 35. Características basales de la población incluida en los diferentes estudios

7.2. ANÁLISIS DE EVENTOS

7.2.1. Análisis del beneficio pronóstico del uso de IECA o ARA-II en términos de mortalidad en pacientes con SCA y FEVI conservada

Uno de los objetivos de la tesis es el de analizar el impacto pronóstico del tratamiento IECA o ARA-II en pacientes con síndrome coronario agudo y FEVI conservada en términos de supervivencia.

Parar ello se emplearon los datos procedentes del registro BleeMACS. Se analizaron un total de 15.401 pacientes con diagnóstico definitivo de SCA, todos ellos sometidos a ICP. El seguimiento de todos los pacientes incluidos fue de un año.

7.2.1.1. Beneficio de los IECA/ARA-II en la población total con SCA

En el total de pacientes, incluyendo tanto los que tenían FEVI conservada como deprimida, se registraron 569 muertes (3,7%) durante el primer año desde el alta hospitalaria por SCA. La mortalidad fue menor en aquellos que recibieron IECA o ARA-II al alta hospitalaria frente a los pacientes que no recibían este tratamiento (3,2% vs. 5,1%). La diferencia fue estadísticamente significativa tanto en el análisis univariado (HR 0,617, IC 95% 0,518-0,734, p <0,001) como en los análisis multivariado (HR 0,762, IC 95% 0,633-0,917, p =0,004) y por técnicas de PS.

*El **tratamiento con IECA o ARA-II** se asoció con **menor mortalidad en el primer año** en pacientes con SCA sometidos a ICP.*

7.2.1.2. Beneficio de los IECA/ARA-II en función de la FEVI

Un alto porcentaje de los pacientes incluidos tenían FEVI conservada (FEVI >40%) en el momento de la inclusión en el registro. En total, suponían el 85.0% de la población total (13.085 pacientes). De ellos, el 74,3% fueron tratados con IECA o con ARA-II. De los 2.316 pacientes

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

restantes con FEVI deprimida (FEVI ≤40%), una proporción mayor recibió tratamiento con IECA o ARA-II (el 80.4%).

Durante el periodo de seguimiento (un año) se registraron 409 y 161 muertes en los grupos de pacientes con FEVI conservada y deprimida respectivamente, lo que supone una mortalidad de 3,1% y 6,9% para cada uno de los grupos.

El tratamiento con IECA o ARA-II presentó una asociación estadísticamente significativa con una menor mortalidad en el grupo de pacientes con FEVI deprimida, tanto en el análisis univariado como ajustando por diferentes métodos. El tratamiento con estos fármacos en pacientes con FEVI deprimida supuso una reducción absoluta de la mortalidad del 2,6% y una reducción relativa del 46,1%.

En el grupo de pacientes con FEVI conservada, el tratamiento con IECA o ARA-II se tradujo en una reducción absoluta de la mortalidad del 0.5% y una reducción relativa del 15,7%. Si bien el tratamiento con IECA o ARA-II se asoció con una reducción significativa de la mortalidad en el análisis univariado, no se alcanzó la significación estadística en los análisis multiavariado y ajustados. En la *Lámina* 36 se representan gráficamente estos resultados.

*El **tratamiento con IECA o ARA-II** se asoció con **menor mortalidad en el primer año** en pacientes con SCA sometidos a ICP **con FEVI deprimida (≤40%)** pero no en pacientes con FEVI conservada (>40%).*

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

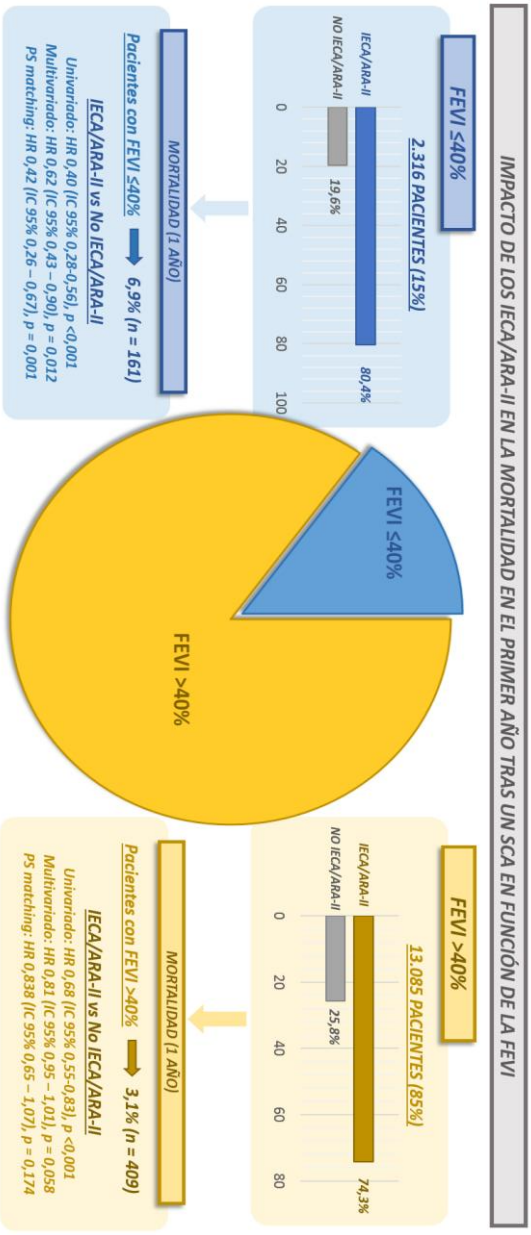


Lámina 36. Impacto pronóstico (en términos de mortalidad en el primer año) del tratamiento con IECA o ARA-II en pacientes con SCA sometidos a ICP

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

7.2.1.3. Beneficio de los IECA/ARA-II en pacientes con FEVI conservada e IAMCEST

De entre los pacientes incluidos en el registro que tenían FEVI conservada, la mayor parte (el 57,1%, 7.477 pacientes), presentaron un IAMCEST como evento índice.

En los análisis basados en métodos de pareamiento por PS se observó una asociación significativa entre el tratamiento con IECA/ARA-II y una menor mortalidad al año únicamente en los pacientes que se habían presentado como IAMCEST (HR 0,44; IC 95% 0,51-0,93). En los pacientes ingresados por SCASEST no se observó tal beneficio (HR 0,95; IC 95% 0,49-1,86).

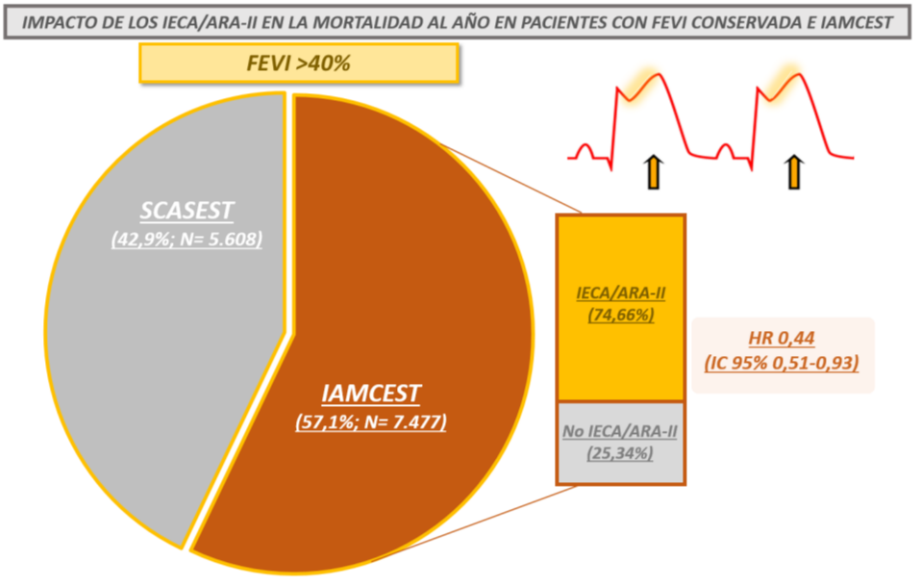


Lámina 37. Impacto pronóstico (mortalidad al año) en pacientes con FEVI conservada en función del tipo de SCA

*Dentro del grupo de pacientes con FEVI >40%, el **tratamiento con IECA o ARA-II** se asoció con **menor mortalidad en el primer año** en los que habían sufrido un IAMCEST.*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

7.2.1.4. Beneficio de los IECA/ARA-II en pacientes con FEVI conservada y características de alto riesgo

Como parte del estudio, se definieron unas características de alto riesgo para pacientes ingresados por SCA, tal y como se definen en documentos y publicaciones previas. Estas características fueron:

- Antecedente de IC: definida como un ingreso previo por IC, clase Killip-Kimball > I en el ingreso por SCA, y/o IC desarrollada "de novo" en el ingreso por SCA.
- Insuficiencia renal (IR): se definió como un filtrado glomerular estimado por MDRD-IDMS (Modification of Diet in Renal Disease-Isotope Dilution Mass Spectrometry) <60 mL/min/1,73m^3 al ingreso.
- DM.
- HTA.

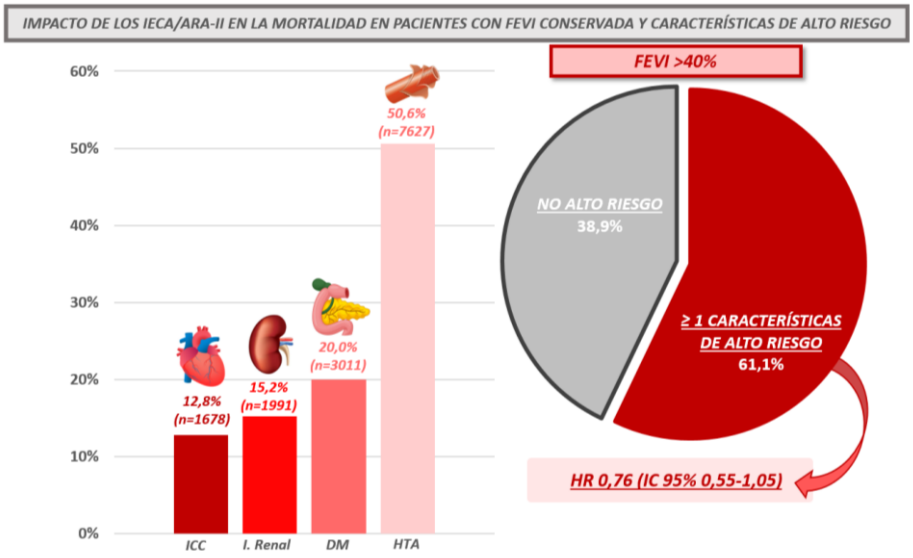


Lámina 38. Impacto pronóstico (en términos de mortalidad al año) del tratamiento con IECA o ARA-II en pacientes con SCA y características de alto RCV.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

El 12,8% de la población cumplía con los criterios previamente descritos de antecedente de IC, y el 15,2% de la población presentó IR. Un porcentaje algo mayor, el 20%, tenía DM, mientras que más de la mitad de los pacientes, el 50,6%, tenía diagnóstico de HTA.

Dentro del grupo de pacientes con FEVI conservada, el 61,1% presentaba una o más de estas características de alto RCV. En este subgrupo de pacientes de alto riesgo, el tratamiento con IECA o ARA-II mostró una tendencia a la disminución de la mortalidad al año (HR 0,76, IC 95% 0,55-1,05; p =0,092) en comparación con el grupo sin características de alto riesgo.

Sin embargo, el tratamiento con IECA o ARA-II no demostró beneficio pronóstico en ninguno de los subgrupos para las características de riesgo definidas por separado (en el subgrupo con IC: HR 0,62 [IC 95% 0,37-1,04]; en el subgrupo con IR: HR 0,64 [IC 95% 0,34-1,22]; en el subgrupo con DM: HR 0,63 [IC 95% 0,39-1,04] y en el subgrupo con HTA: HR 0,76 [IC 95% 0,51-1,14]).

*El **tratamiento con IECA o ARA-II** mostró una **tendencia a la reducción de mortalidad** en el primer año en pacientes con FEVI conservada y características de alto RCV.*

7.2.2. Análisis del efecto del tratamiento con IECA o ARA-II en el riesgo de desarrollo de IC después de un IAM, en pacientes con FEVI conservada:

Otro de los objetivos de la tesis fue la evaluación del beneficio pronóstico en cuanto al desarrollo de IC en pacientes con FEVI conservada, después del alta por un SCA.

Para la realización de este análisis se empleó la población procedente del registro CardioCHUVI-Arrixaca, compuesto por un total de 8.169 pacientes dados de alta por un IAM entre los años 2010 y 2016. La mediana de seguimiento de los pacientes incluidos fue de 2,9 años, con un rango intercuartílico de 1,3-4,9 años.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

7.2.2.1. Incidencia de los ingresos por IC después del IAM en la población global:

El evento de estudio fue el ingreso por IC, definida según las recomendaciones de las guías de práctica clínica en vigor[160]. Se consideraron todos los ingresos en los que el diagnóstico principal al alta era IC.

Durante el periodo de seguimiento, 1.296 pacientes (el 15,9%) fueron ingresados por IC. La media de tiempo desde el alta por IAM hasta el ingreso por IC fue de 1,7±1,2 años. La función de incidencia acumulada para los ingresos por IC fue de 5,2 por 100 personas-años (IC 95% 4,9-5,5).

Los pacientes que precisaron ingreso por IC tenían unas características basales muy diferentes de las de aquéllos que no lo precisaron. Eran mayores y presentaban mayor prevalencia de FRCV. Además, el porcentaje de mujeres era mayor en el grupo de pacientes que desarrolló IC en el seguimiento (34,8% vs. 24%).

Entre los pacientes con ingreso por IC en el seguimiento también era más frecuente el antecedente de IC previa, ACVA o fibrilación auricular (FA).

En cuanto al IAM, el grupo de pacientes con desarrollo de IC habían presentado un mayor porcentaje de IAMCEST como evento índice, con mayor clase Killip, así como también mayor porcentaje de anemia o IR en el momento del diagnóstico. Además, también presentaban con mayor frecuencia EAC multivaso o afectación del tronco coronario izquierdo (TCI) o de la arteria descendente anterior proximal (DAp).

En cuanto al tratamiento recibido, en el grupo de pacientes que ingresó por IC en el seguimiento era menos frecuente la revascularización percutánea, así como el tratamiento médico con los distintos grupos en general (DAPT, betabloqueantes, estatinas y ARM). Sorprendentemente, los únicos fármacos que se prescribieron por igual en ambos subgrupos, tanto en pacientes con ingreso por IC como en aquellos que no la desarrollaron, fueron los IECA y ARA-II (algo más del 70% en ambos grupos).

A continuación, en la *Tabla* 2, se detallan las características de los dos grupos de pacientes:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Variable		Población total	IC (n=1.899)	No IC (n=3.144)	P valor
Características previas	Edad (años)	66,0 ± 13,4	74,6 ± 10,5	64,4 ± 13,2	<0,001
	Mujer (%)	25,7	34,8	24,0	<0,001
	IMC (kg/m^2)	28,4 ± 4.6	28,6 ± 4,5	28,3 ± 4,6	0,037
	HTA (%)	65,3	81,9	62,1	<0,001
	DM (%)	32,9	45,1	30,6	<0,001
	Dislipemia (%)	67,1	68,4	66,8	0,257
	EAC (%)	27,5	42,6	24,7	<0,001
	IC (%)	4,0	12,5	2,4	<0,001
	ACVA (%)	7,5	13,2	6,4	<0,001
Evento índice	IAMCEST (%)	43,8	32,7	45,9	<0,001
	Killip ≥II (%)	18,2	39,4	14,2	<0,001
	FA (%)	14,5	30,2	11,5	<0,001
	EAC multivaso (%)	40,1	45,7	39,1	<0,001
	TCI o DAp (%)	25,4	30,9	24,4	<0,001
	FEVI ≤40% (%)	16,4	30,2	13,8	<0,001
	EAo severa (%)	2,7	6,5	2,0	<0,001
	IM severa (%)	4,2	8,6	3,3	<0,001
	IR[3] (%)	27,3	50,6	22,9	<0,001
Tratamiento	ICP (%)	75,7	66,4	77,5	<0,001
	Revasc. completa (%)	55,8	44,4	58,0	<0,001
	DAPT (%)	86,6	78,1	88,2	<0,001
	Betabloqueantes (%)	83,9	77,6	85,1	<0,001
	IECA/ARA-II (%)	72,5	71,8	72,7	0,505
	ARM (%)	11,2	17,6	10,0	<0,001
	Estatinas (%)	94,1	90,0	94,9	<0,001

Tabla 2. Características de la población total y estratificada en función del desarrollo de IC en el seguimiento (registro CardioCHUVI-Arrixaca).
(EAo, estenosis aórtica; IM, insuficiencia mitral; IMC, índice de masa corporal; revasc., revascularización).

[3] Insuficiencia renal definida como un filtrado glomerular <60 mL/min/1.73m^2 por la fórmula CKD-EPI.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

7.2.2.2. Beneficio pronóstico del tratamiento con IECA y ARA-II en relación con el desarrollo de IC después del IAM

Se constituyeron dos grupos de pacientes en función de si recibían o no tratamiento con IECA o ARA-II. Se analizaron sus características basales y se observó que el perfil de pacientes con y sin tratamiento difería de manera significativa.

Los pacientes que había sido tratados con IECA o ARA-II al alta después de un IAM presentaban mayor edad y más FRCV que los que no habían recibido tratamiento. También tenían antecedente de cardiopatía isquémica en un mayor porcentaje, pero no diferían en cuanto a otras comorbilidades como ACVA previo o IC previa.

Los IECA y ARA-II también se prescribieron con más frecuencia en pacientes con IAMCEST y en los que presentaron una clase Killip mayor. Además, también fueron más frecuentes en pacientes con EAC más avanzada (multivaso o de TCI/DAp).

Por último, en aquéllos pacientes que recibieron IECA o ARA-II al alta también se registraron mayores porcentajes de prescripción de otros fármacos con beneficio pronóstico demostrado (DAPT, betabloqueantes, estatinas y ARM).

En la Tabla 3 se representa la comparación entre las características basales de los pacientes en función de la prescripción de IECA o ARA-II.

Ante las importantes diferencias entre ambos grupos, se optó por el empleo de técnicas de pareamiento por puntuación de propensión para crear dos grupos con características basales similares, que pudieran permitir la comparación.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

	Variable	IECA/ARA-II (n=5.924)	No IECA/ARA-II (n=2,245)	P-valor
Características previas	Edad (años)	66,4 ± 13,1	64,9 ± 14,1	<0.001
	Mujer (%)	25,5	26,2	0.501
	IMC(kg/m^2)	28,6 ± 4,6	27,7 ± 4,4	<0.001
	HTA (%)	72,0	47,5	<0.001
	DM (%)	36,0	24,7	<0.001
	Dislipemia (%)	68,7	62,8	<0.001
	EAC (%)	29,0	23,7	<0.001
	IC (%)	4,1	3,6	0.251
	ACVA (%)	7,5	7,4	0.881
Evento índice	IAMCEST (%)	45,4	39,6	<0.001
	Killip ≥II (%)	19,8	14,0	<0.001
	FA (%)	14,6	14,1	0.581
	Enfermedad multivaso (%)	41,5	36,3	<0.001
	TCI/DAp (%)	25,9	24,1	0.111
	FEVI ≤40% (%)	18,6	10,6	<0.001
	EAo severa (%)	2,9	2,2	0.109
	IM severa (%)	4,5	3,2	0.007
	Anemia (%)	14,3	14,.0	0.758
	IR[4] (%)	27,3	27,3	0.961
Tratamiento	ICP (%)	78,3	68,8	<0.001
	Cirugía revasc. (%)	3,4	8,9	<0.001
	Revasc. completa (%)	56,3	54,6	0.166
	DAPT (%)	90,0	77,6	<0.001
	Betabloqueantes (%)	86,0	78,6	<0.001
	ARM (%)	13,6	4,8	<0.001
	Estatinas (%)	95,5	90,5	<0.001

Tabla 3. Características de los pacientes según el tratamiento recibido (registro CardioCHUVI-Arrixaca).

[4] Insuficiencia renal definida como un filtrado glomerular <60 mL/min/1.73m^2 por la fórmula CKD-EPI.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Se analizó la influencia del tratamiento con IECA o ARA-II en el desarrollo de insuficiencia cardíaca que requiriera ingreso. La función de incidencia acumulada para ambos grupos fue de 5,4 eventos por 100 personas y años (IC 95% 5,1-5,8) en pacientes con tratamiento con IECA o ARA-II y de 4,6 eventos por 100 personas y años (IC 95% 4,2-5,2) en los que no recibían tratamiento.

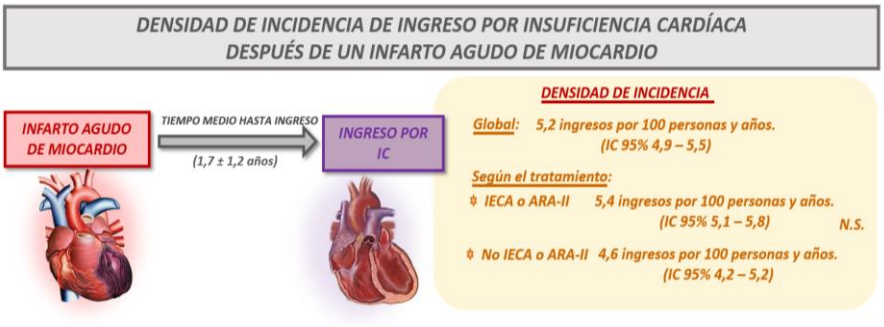


Lámina 39. Incidencia de ingresos por IC en el seguimiento después de un IAM en la población global y segregada según tratamiento recibido

Al analizar los grupos de tratamiento, después de aplicar el PS matching, no se encontró una asociación significativa entre el uso de IECA o ARA-II y una menor incidencia de ingresos por IC (HR 1,01; IC 95% 0,85-1,19, p =0,910).

Esta ausencia de beneficio se mantuvo al analizar por separado pacientes con IAMCEST e IAMSEST (respectivamente HR 0,85; IC 95% 0,63-1,15 y HR 1,09; IC 95% 0,89-1,33), con un p-valor >0,005 para la interacción.

*El **tratamiento con IECA o ARA-II no** se asoció, globalmente, con una **menor incidencia de IC** después de un IAM.*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

7.2.2.3. Beneficio pronóstico de los IECA y ARA-II en el desarrollo de IC después del IAM según la FEVI

Si bien el tratamiento con IECA o ARA-II no mostró una reducción de la incidencia de IC en la población general de pacientes dados de alta por IAM, se planteó completar el estudio dividiendo a los pacientes en función de la FEVI.

Tomando la FEVI como variable continua, se observó un beneficio pronóstico de la terapia con IECA o ARA-II progresivamente mayor a medida que disminuía la fracción de eyección de los pacientes.

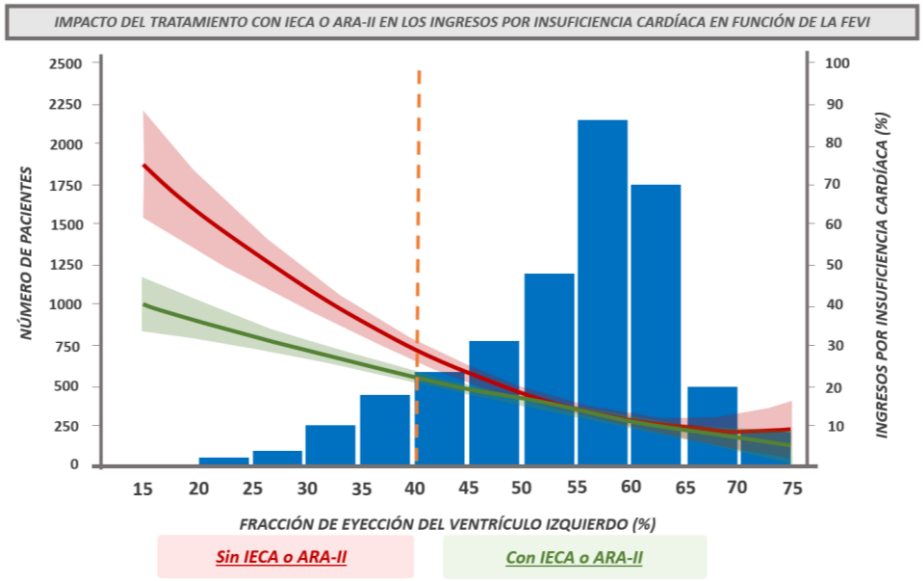


Lámina 40. Análisis no ajustado del impacto del tratamiento con IECA o ARA-II en los ingresos por IC después de un IAM en función de la FEVI e histograma de frecuencia de la población.

Se completó el análisis tomando la FEVI como variable discreta (FEVI conservada o deprimida, tomando como punto de corte una FEVI ≤40% vs. >40%). Después de un ajuste mediante PS Matching se halló una asociación estadísticamente significativa entre el tratamiento con IECA o ARA-II y una menor incidencia de ingresos por IC solamente en el grupo de pacientes con FEVI <40% (sHR 0,65, IC 95% 0,46 – 0,92; p =0,014). Sin embargo, en el

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

grupo de pacientes con FEVI conservada, el tratamiento con IECA o ARA-II no se asoció con un beneficio pronóstico significativo (sHR1,12, IC 95% 0,92 – 1,36; p =0,248).

*El **tratamiento con IECA o ARA-II** se asoció con **menor incidencia de ingresos por IC** en pacientes con **FEVI deprimida,** pero **no** en pacientes **con FEVI conservada.***

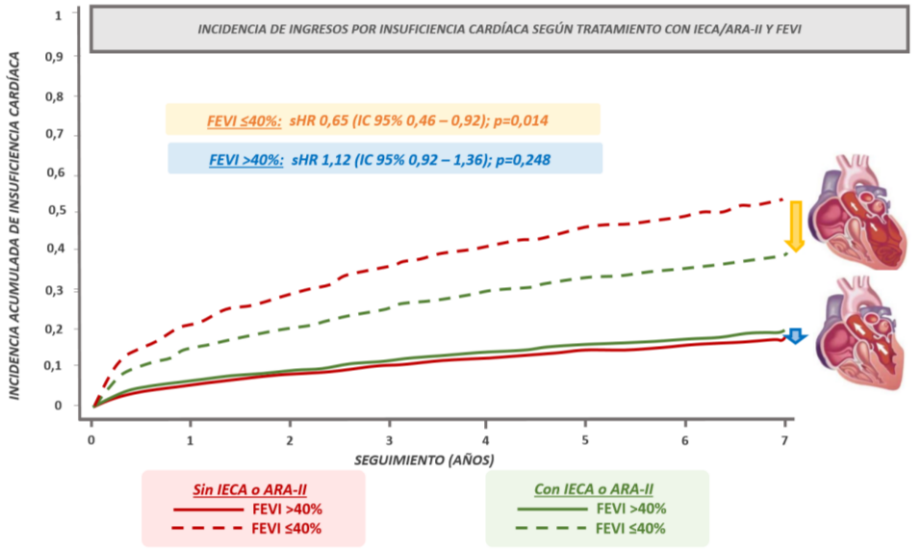


Lámina 41. Incidencia de los ingresos por IC durante el seguimiento en función del tratamiento recibido y la FEVI

7.2.3. Análisis comparativo de la efectividad de los IECA vs. ARA-II en pacientes con SCA y FEVI conservada

Uno de los objetivos planteados en la tesis fue analizar y comparar la efectividad de los IECA frente a los ARA-II en el tratamiento de pacientes con SCA y FEVI conservada.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Se llevó a cabo un análisis basado en la población del registro CardioCHUVI, compuesto por un total de 6.136 pacientes ingresados por un IAM entre los años 2010 y 2016. Para el propósito del estudio fueron excluidos los pacientes con FEVI ≤40% (643 pacientes), aquéllos que no habían recibido tratamiento con IECA ni ARA-II (2.259 en total), los pacientes fallecidos durante la hospitalización (202) y los que fueron perdidos en el seguimiento (26, que representan el 0,42% de la población total). De esta manera, la población total analizada constaba de 3.006 pacientes. La media de seguimiento de los pacientes fue de 3,6 ± 2,1 años.

El evento primario en base al que se comparó la efectividad de ambos fármacos fue la combinación de mortalidad por todas las causas, IAM e IC. Los eventos secundarios analizados fueron los diferentes componentes del evento primario analizados por separado. La definición de IAM empleada fue la recogida en la tercera definición universal[161]. En relación a la IC como evento, se incluyeron los ingresos cuyo diagnóstico principal fuera el de IC de acuerdo con los criterios diagnósticos recogidos en la guía de práctica clínica de la ESC[160].

7.2.3.1. Características de la población según el fármaco de prescripción

Del total de pacientes incluidos para el análisis (con FEVI conservada y tratados con IECA o ARA-II al alta) la gran mayoría había recibido tratamiento con IECA (el 68%) frente a ARA-II.

Se analizaron las características de los pacientes a los que se prescribió una u otra terapia: los pacientes que habían recibido tratamiento con IECA eran más jóvenes (63,9 años vs. 69,5 años), con menor RCV (menor porcentaje de DM, dislipemia e HTA, y menor porcentaje de enfermedad cardiovascular, tanto en relación a cardiopatía isquémica, periférica como cerebrovascular). Los IECAS fueron prescritos con más frecuencia que los ARA-II en los pacientes con IAMCEST, mientras que los pacientes con SCASEST recibieron ARA-II como fármaco mayoritario.

Por otra parte, cabe destacar que los pacientes que recibieron IECA fueron sometidos con mayor frecuencia a ICP (80,9% en pacientes con IECA frente al 67,7% en pacientes con ARA-II) y también alcanzaron la revascularización completa en un porcentaje mayor (41,3% en el grupo IECA frente al 30,9% en el grupo ARA-II).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

En relación a otros fármacos, en general, los pacientes que recibieron tratamiento con IECA también recibían en un mayor porcentaje otros tratamientos con beneficio pronóstico en comparación con el grupo tratado con ARA-II (tanto DAPT, como betabloqueantes y estatinas).

A continuación, en la *Tabla* 4 se recogen las características basales de ambos grupos de pacientes detalladas.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Variable		TOTAL (n = 3006)	Antes del PS matching		
			IECA (n = 2043)	ARA-II (n = 963)	P valor
Características previas	Edad (años)	65,7 ± 12,6	63,9 ± 12,9	69,5 ± 11,2	<0,0001
	Mujer (%)	25 %	23,1 %	29,2 %	<0,0001
	HTA (%)	74,3 %	65,3 %	93,5 %	<0,0001
	DM (%)	27,2 %	23,2 %	35,9 %	<0,0001
	Dislipemia (%)	69,1 %	67,2 %	73,3 %	0,001
	EAC (%)	27 %	23,6 %	34,2 %	<0,0001
	IC (%)	2,8 %	2,3 %	3,8 %	0,013
	ACVA (%)	5,7 %	4,8 %	7,7 %	0,001
	EAP (%)	9,3 %	8,2 %	11,6 %	0,003
	EPOC/Asma (%)	10,5 %	9,3 %	13,0 %	0,002
Evento índice	AI (%)	11,1 %	8,6 %	16,6 %	<0,0001
	SCACEST (%)	40,3 %	48,3 %	23,4 %	<0,0001
	Killip ≥II (%)	11,0%	11,0 %	11,0 %	0,996
	FEVI (%)	57,0 ± 6,6	56,5 ± 6,7	58,1 ± 6,2	<0,0001
	Hemoglobina (g/dL)	14,2 ± 1,8	14,4 ± 1,7	13,8 ± 1,8	<0,0001
	Acl. creatinina (mL/min)	88,4 ± 37,2	93,1 ± 37,4	78,4 ± 34,8	<0,0001
	Enf. multivaso (%)	37,5 %	37,3 %	37,9 %	0,749
Tratamiento	ICP (%)	76,6 %	80,9 %	67,7 %	<0,0001
	DES (%)	46,9 %	49,3 %	41,8 %	<0,0001
	Revasc. Completa (%)	38,0 %	41,3 %	30,9 %	<0,0001
	DAPT (%)	85,5 %	88,5 5	79,0 %	<0,0001
	Ticag./prasugrel (%)	13,7 %	15,8 %	9,4 %	<0,0001
	ACO (%)	6,5 %	5,2 %	9,0 %	<0,0001
	ARM (%)	4,3 %	4,2 %	4,7 %	<0,0001
	Betabloqueantes (%)	77,6 %	81,0 %	70,5 %	<0,0001
	Estatinas (%)	93,8 %	95,0 %	91,3 %	<0,0001

Tabla 4. Características de los pacientes del estudio en función del fármaco recibido (registro CardioCHUVI).
(ACO, Anticoagulación Crónica Oral; AI, Angina Inestable; DES, Drug Eluting Stent –stent liberador de fármacos-; EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica)

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

7.2.3.2. Incidencia de eventos según el fármaco prescrito

En relación al total de eventos, durante el periodo de seguimiento del estudio se registraron un total de 392 muertes (13,0%), 274 IAM (9,1%) y 442 ingresos por IC (14,7%).

En los análisis basados en la población global, no ajustados, las tasas de incidencia de cada uno de los eventos eran más favorables en el grupo de pacientes tratados con IECA frente a los tratados con ARA-II.

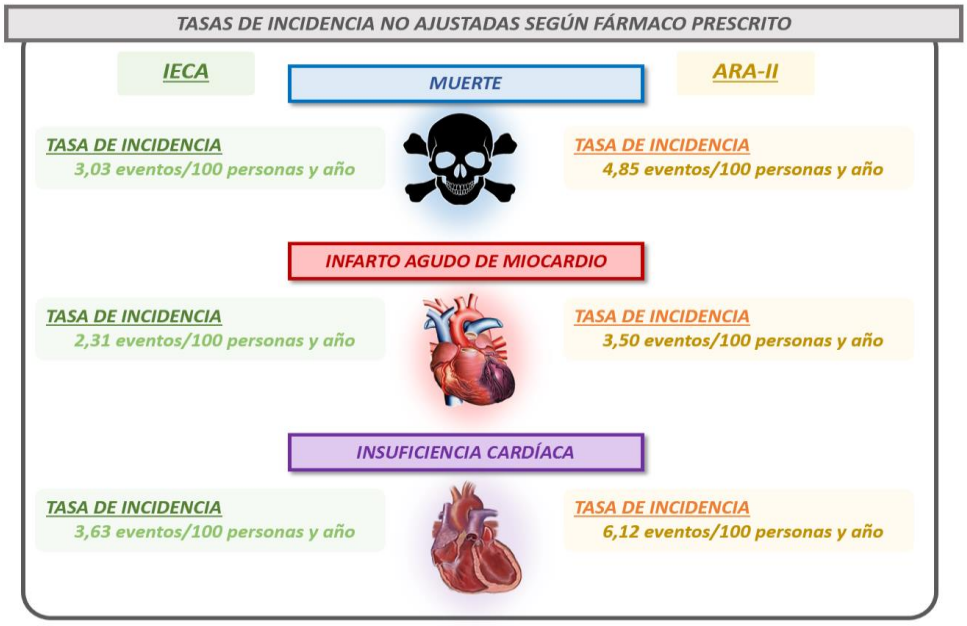


Lámina 42. Tasas de incidencia no ajustadas para los diferentes eventos (muerte, IAM o ingreso por IC) en función del fármaco prescrito.

Debido a las importantes diferencias en las características basales entre los pacientes tratados con IECA y con ARA-II se aplicó el método de PS matching para la obtención de dos grupos de pacientes comparables. Ambos grupos constaban de 846 pacientes, sin diferencias entre sí en lo que respecta a las características basales.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Empleando estos dos grupos equiparados para el análisis, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el pronóstico de los pacientes tratados con IECA frente a los tratados con ARA-II para el evento combinado ni para cada uno de los eventos por separado.

> ***No se encontraron diferencias*** *significativas entre la eficacia del tratamiento con* ***IECA frente al tratamiento con ARA-II*** *en términos de mortalidad, recurrencia de IAM e ingreso por IC.*

En la siguiente figura se especifican cada uno de los HR para los diferentes eventos en función del fármaco empleado. Se reflejan los resultados tanto antes del ajuste (en los que sí se obtenía un beneficio claro a favor de IECA) como después del ajuste por PS matching (en los que ya no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambas terapias).

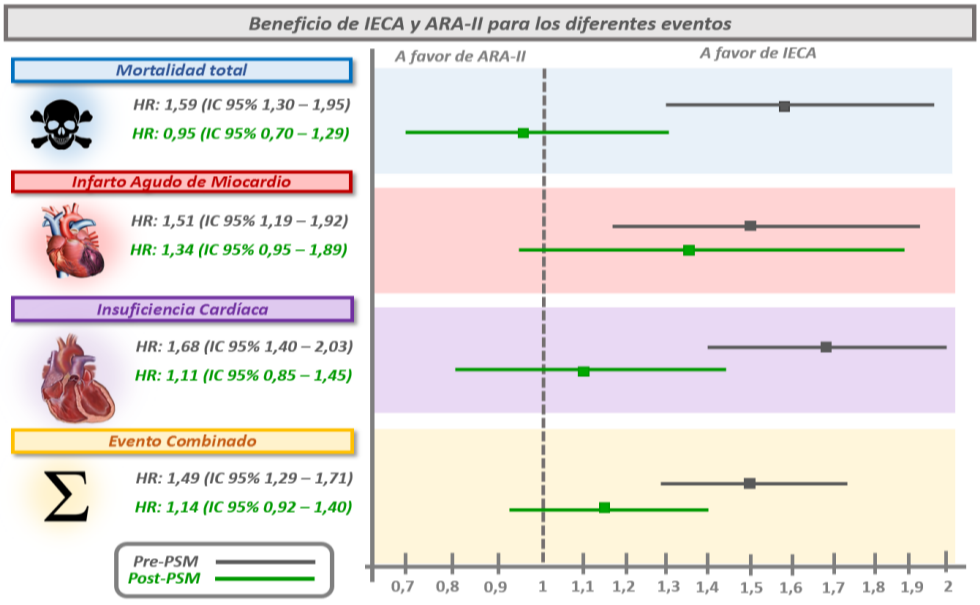


Lámina 43. Beneficio pronóstico de los IECA frente a ARA-II para los diferentes eventos, en la población inicial (pre-PSM) y después de aplicar PSM. (PSM, Propensity Score Matching)

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

7.2.3.3. Análisis del beneficio pronóstico de IECA vs. ARA-II en diferentes subgrupos de pacientes con FEVI conservada

Para completar el estudio, se llevó a cabo un análisis por subgrupos con el fin de detectar si existía alguna característica o perfil de paciente que se asociase con un mayor beneficio de un tratamiento sobre el otro.

En primer lugar se compararon los pacientes con FEVI conservada cuyo evento índice (SCA) había sido IAMCEST frente a SCASEST. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el evento combinado ni para los eventos por separado, tal y como se representa en la *Lámina* 44.

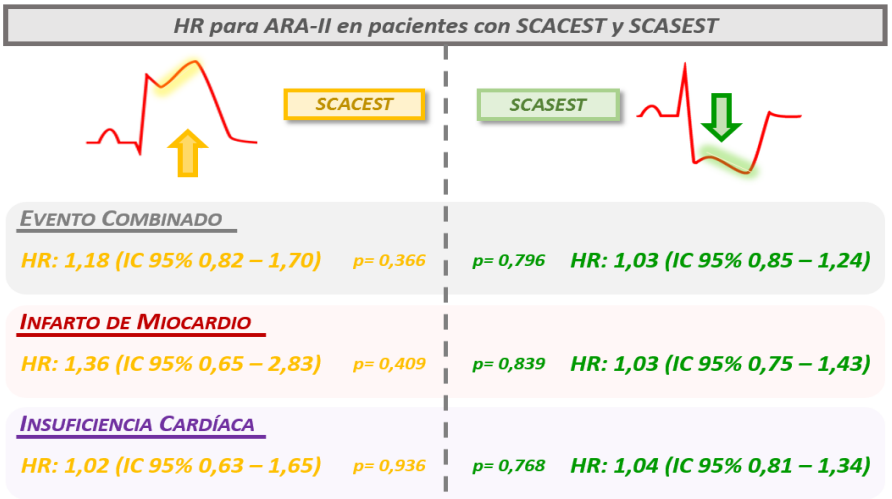


Lámina 44. Beneficio pronóstico de los IECA frente a ARA-II para los diferentes eventos en función del tipo de SCA

Por otra parte, se realizó un análisis por regresión de Cox multivariado para conocer si existían diferencias entre ambos fármacos en diferentes subgrupos poblacionales. Se incluyó un subanálisis en función del género, edad (<65 años vs. ≥65 años), HTA, DM, dislipemia, IR, clase Killip (<2 vs. ≥2), afectación de TCI o DAp y revascularización completa. No se alcanzó la significación estadística en ninguna de las comparaciones, por lo que no se pudo concluir que existiera superioridad de una terapia sobre la otra para ninguna característica de las testadas (ver *Láinina* 45).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

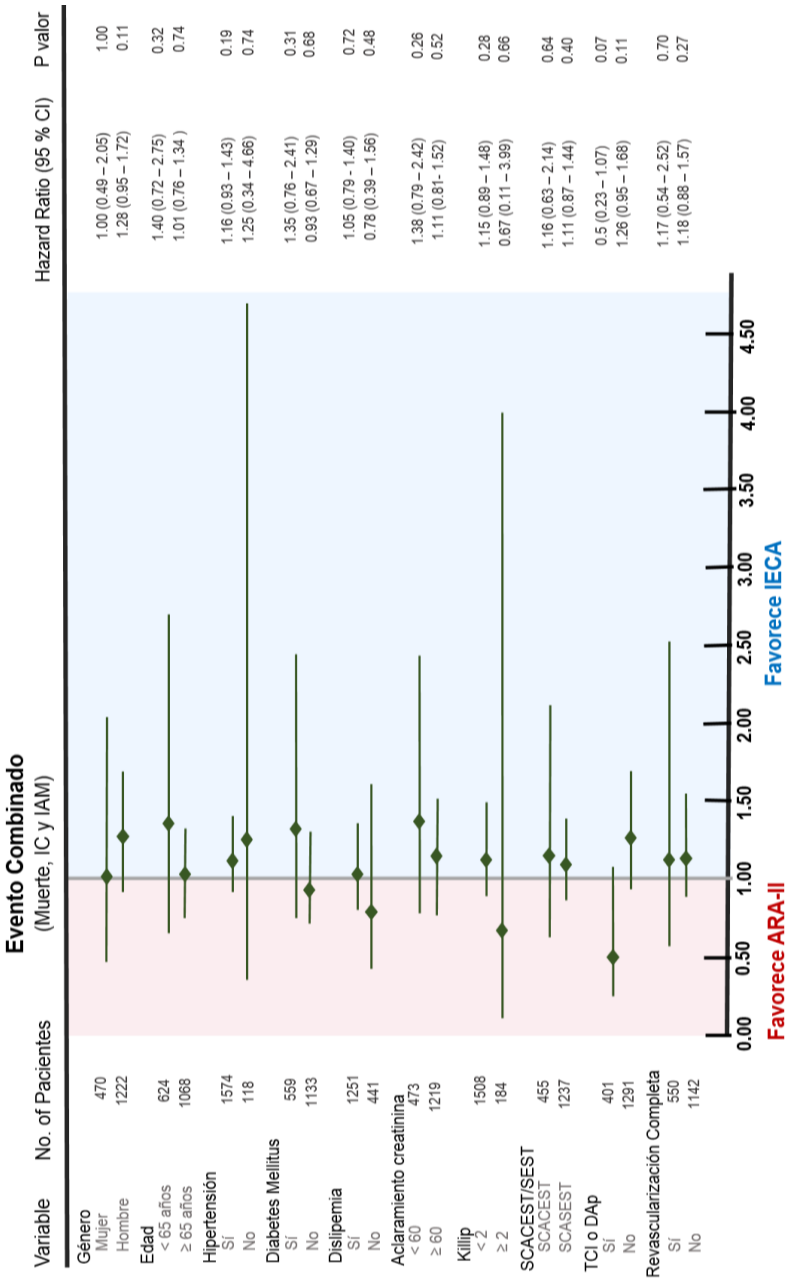


Lámina 45. Beneficio pronóstico del uso de IECA frente a ARA-II para el evento comobinado (muerte, IAM o ingreso por IC) en los diferentes subgrupos poblacionales

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

***Tampoco se encontraron diferencias pronósticas** entre **IECA y ARA-II** en los diferentes subgrupos de pacientes evaluados.*

7.2.4. Análisis del efecto del uso de IECA y ARA-II en pacientes con STT

Como último objetivo de la tesis se planteó el análisis del efecto del tratamiento con IECA o ARA-II en pacientes con SCA sin lesiones coronarias obstructivas. Concretamente, en el caso del STT.

Para ello, se analizó el impacto pronóstico del uso de IECA y ARA-II en una cohorte de pacientes con STT reclutados entre enero de 2003 y julio de 2018, procedentes del registro multicéntrico y nacional (RETAKO). Un total de 1.062 pacientes fueron incluidos para el análisis.

La mediana de seguimiento de 1,05 años, con rango intercuartílico de 0,27 a 3,14 años (media de 2,7 ± 3,5 años).

El objetivo del estudio fue evaluar el impacto pronóstico a largo plazo del uso de IECA y ARA-II en términos de mortalidad y recurrencia de STT, tanto como evento combinado como de manera individual.

7.2.4.1. Características de la población según el tratamiento recibido

Se analizaron las características basales del total de la población incluida. De los 1.062 pacientes con STT, el 60,2% (639 pacientes) fue tratado con IECA o ARA-II.

A continuación, se dividió la muestra en dos grupos en función de que recibieran o no tratamiento con IECA o ARA-II. Las características basales de la población en función de la prescripción o no de IECA o ARA-II se representan a continuación en la tabla. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos grupos de pacientes.

Los pacientes que recibían IECA o ARA-II eran mayores y con mayor prevalencia de HTA y DM, así como de antecedente de cardiopatía isquémica e IC. Además, los pacientes que recibían IECA o ARA-II también eran tratados más frecuentemente con AAS (ácido acetilsalicílico), inhibidores del receptor P2Y12, betabloqueantes, estatinas y diuréticos.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Variables		IECA/ARA-II (n=639, 60,2%)	No IECA/ARA-II (n=423, 39,8%)	P valor
Edad (años)		71,4 ± 11,3	70,0 ± 12,9	0,022
Mujer (%)		88,7	85,6	0,131
FRCV	*HTA (%)*	73,2	52,7	<0,001
	Dislipemia (%)	47,4	43,0	0,167
	DM (%)	23,3	14,7	<0,001
	Obesidad (%)	16,9	11,1	0,010
Comorbilidades	*EAP (%)*	3,3	3,5	0,863
	EAC (%)	5,9	10,2	0,013
	ACVA (%)	5,9	4,0	0,203
	IC (%)	32,6	40,2	0,013
	Marcapasos (%)	3,9	2,6	0,300
	EPOC (%)	15,3	14,9	0,862
	SAOS (%)	3,6	1,9	0,136
	Cáncer (%)	11,3	11,3	1
Características de presentación	*Physical trigger*	27,7	34,8	0,017
	Emotional trigger	39,6	28,4	<0,001
	Hipocinesia apical (%)	76,1	69,3	0,016
	IR[5] (%)	5,2	5,4	0,889
	Killip ≥II	31,8	38,5	0,025
	Shock	5,9	11,8	<0,001
	Bradicardia	3,8	2,8	0,490
	FA	17,4	18,7	0,624
	TV/FV	2,7	6,4	0,004
	TSV	2,3	0,9	0,103
	BRIHH (%)	6,9	4,3	0,082
	FEVI (%)	45,6 ± 12,3	45,2 ± 13,0	0,650
	Hemoglobina (g/dL)	13,3 ± 1,8	13,1 ± 1,8	0,144
Tratamiento recibido	AAS	57,9	28,8	<0,001
	Inh. receptor P2Y12	9,1	3,8	<0,001
	Anticoagulación	17,8	16,8	0,680
	Betabloqueantes	71,2	40,9	<0,001
	Diuréticos	29,6	14,7	<0,001
	Estatinas	60,9	32,4	<0,001
	Corticoides	4,7	5,4	0,666
	Ansiolíticos	30,2	22,7	0,007
	Antidepresivos	15,3	9,0	0,003

Tabla 5. Características basales de los pacientes con STT según el tratamiento. (SAOS, Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño)

[5] IR definida como creatinina sérica >1,5 mg/dL

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

7.2.4.2. Análisis del beneficio pronóstico de IECA vs. ARA-II en términos de mortalidad y recurrencia de STT

El objetivo primario fue el compuesto de mortalidad total y recurrencia de STT. Durante el seguimiento se registraron un total de 101 muertes (3,9 por 100 pacientes/año) y 34 recurrencias de STT (1,3 por 100 pacientes/año). Al estudiar muerte y recurrencia como un objetivo combinado (censurando por el primer evento en ocurrir), se registraron un total de 127 eventos (4,8 muertes o recurrencias por 100 pacientes/año).

Se realizaron análisis mediante regresión de Cox para evaluar el beneficio pronóstico de los IECA y ARA-II. En relación al evento combinado de muerte y recurrencia de STT, no se encontraron diferentes significativas entre ambas estrategias de tratamiento (HR 0,69, IC 95% 0,47 – 1,02) entre pacientes tratados y no tratados con IECA/ARA-II.

Debido a las importantes diferencias detectadas en el análisis de las subpoblaciones con y sin tratamiento con IECA o ARA-II, se completó el análisis estadístico aplicando técnicas de PSM y se obtuvieron dos grupos de 279 pacientes con características homogéneas para la comparación de la estrategia de tratamiento (con IECA o ARA-II vs sin fármacos).

De nuevo, el análisis comparativo del evento combinado (muerte y recurrencia de STT) entre ambos grupos no mostró diferencias estadísticamente significativas (HR 0,76, IC 95% 0,34 – 1,75).

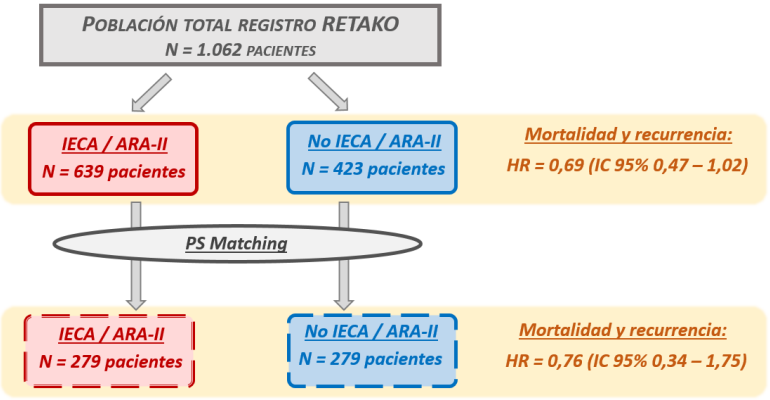


Lámina 46. Diagrama de flujo de la población del RETAKO. Resultados para el evento combinado (mortalidad y recurrencia de STT) antes y después de la aplicación del PS matching

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

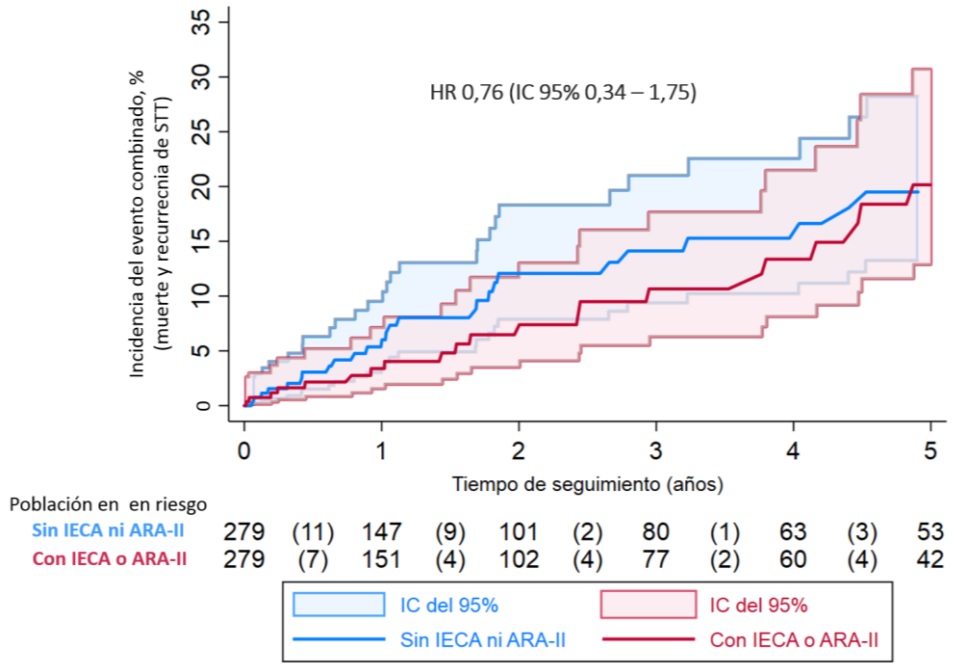


Lámina 47. Comparación de la incidencia del evento combinado (muerte y recurrencia de STT) según el tratamiento recibido

El análisis de los eventos por separado (muerte y recurrencia) tampoco mostró un beneficio pronóstico asociado al tratamiento con IECA o ARA-II. En relación a la mortalidad, la HR para IECA o ARA-II fue 0,42 (IC 95% 0,15 – 1,18; p=0,100). En cuanto a la recurrencia del cuadro, la HR para IECA o ARA-II fue 2,5 (IC 95% 0,49 – 12,89; p=0,273).

El tratamiento con IECA o ARA-II en los pacientes con STT no se asoció con un beneficio pronóstico *en términos de supervivencia o recurrencia.*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

7.2.4.3. Análisis del beneficio pronóstico de IECA vs. ARA-II en términos de recuperación de FEVI

Se completó el análisis del beneficio pronóstico del uso de IECA o ARA-II evaluando, como objetivo, la recuperación de la FEVI durante el seguimiento.

Para ello se seleccionaron, del total de la muestra, los pacientes con disfunción ventricular en el momento del evento índice, definida como FEVI ≤40% (un total de 428 pacientes, que corresponde al 40,3% de la población global). De ellos, el 98,1% de los pacientes recuperó la FEVI durante el seguimiento. El 61,7% de los pacientes con disfunción ventricular inicial fue tratado con IECA o ARA-II.

El 98,5% de los pacientes tratados con IECA o ARA-II recuperó la función ventricular durante el seguimiento, frente al 97,6% dentro del grupo de pacientes no tratados. Mediante el test exacto de Fisher se comprobó que no existía una asociación estadísticamente significativa entre el tratamiento con IECA o ARA-II y una mayor incidencia de recuperación de la FEVI.

		Recuperación de la FEVI		
		Sí	No	Total
Tratamiento IECA o ARA-II	Sí	260	4	264
	No	160	4	164
	Total	420	8	428

Tes exacto de Fisher = 0,489

*El tratamiento con **IECA o ARA-II en los pacientes con STT no se asoció con un beneficio pronóstico** en términos de recuperación de FEVI al final del seguimiento.*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

7.3. COMUNICACIÓN DE RESULTADOS:

Los resultados de esta tesis fueron publicados, en su mayoría, en forma de artículos científicos. Todos los artículos fueron publicados en revistas del primer y segundo cuartil de la especialidad, con proceso de selección a través de revisión por pares durante el periodo de desarrollo del doctorado.

Además, los resultados preliminares fueron presentados en forma de comunicación oral en congresos de la especialidad de ámbito nacional e internacional.

7.3.1. Artículo 1

- Título original: "Impact of renin-angiotensin system blockade on the prognosis of acute coronary syndrome based on left ventricular ejection fraction"
- Autores: Sergio Raposeiras-Roubín, Emad Abu-Assi, María Cespón-Fernández, Borja Ibáñez, José Manuel García-Ruiz, Fabrizio D'Ascenzo, Jose Paulo Simao Henriques, Jorge Saucedo, Berenice Caneiro-Queija, Rafael Cobas-Paz, Isabel Muñoz-Pousa, Stephen B Wilton, José Ramón González Juanatey, Wouter J Kikkert, Iván Núñez-Gil, Albert Ariza-Solé, Xiantao Song, Dimitrios Alexopoulos, Christoph Liebetrau, Tetsuma Kawaji, Fiorenzo Gaita, Zenon Huczek, Shao-Ping Nie, Yan Yan, Toshiharu Fujii, Luis Correia, Masa-Aki Kawashiri, Sasko Kedev, Danielle Southern, Emilio Alfonso, Belén Terol, Alberto Garay, Dongfeng Zhang, Yalei Chen, Ioanna Xanthopoulou, Neriman Osman, Helge Möllmann, Hiroki Shiomi, Francesca Giordana, Michal Kowara, Krzysztof Filipiak, Xiao Wang, Jing-Yao Fan, Yuji Ikari, Takuya Nakahayshi, Kenji Sakata, Masakazu Yamagishi, Oliver Kalpak, Andrés Íñiguez-Romo.
- Identificación del artículo:
  - DOI: 10.1016/j.rec.2019.02.012
  - PMID: 31105064
  - Año de publicación: 2020
  - Volumen: 73(2).Páginas 114-122.
- Identificación de la revista científica:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

  - Título: Revista Española de Cardiología
  - ISSN: 0300-8932; eISSN: 1579-2242
- Calidad científica de la revista:
  - Factor de impacto en 2019: 4,642
  - Q1. Índice H: 63
- Descripción general de la revista:

REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGIA

"Revista Española de Cardiología es una revista científica internacional dedicada a la publicación de artículos de investigación en medicina cardiovascular. La revista, publicada desde 1947, es la publicación oficial de la Sociedad Española de Cardiología y fundadora de la familia de revistas REC Publications. Los artículos se publican tanto en inglés como en español en su edición electrónica."

- Contribuciones específicas del doctorando al artículo:

Concepción y diseño del trabajo, análisis e interpretación de los datos. Envío y revisión del manuscrito.

- Documento publicado:

A continuación se adjunta el trabajo publicado.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ABSTRACT:

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: 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: 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: 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.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

MANUSCRIPT:

Introduction:

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin receptor blockers (ARB) are part of the 4 therapies that are considered evidence-based medications after acute coronary syndromes (ACS), along with dual antiplatelet therapy (DAPT), beta-blockers, and statins[104,162]. However, the evidence on the benefit of ACEI/ARB comes from a clinical scenario that is very different from the current one, with a very low rate (< 20%) of percutaneous coronary intervention (PCI) and treatment with DAPT and statins[39-41,87]. With the exception of patients with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF ≤40%,) where the evidence is large and consistent[76,77,80]—complemented by trials conducted in the field of heart failure (HF)[68,163]—, the evidence on the prognostic impact of ACEI/ARB in patients with LVEF >40% treated with PCI, DAPT, and statins is scarce and also contradictory[164-167]. Despite this obsolete and outdated evidence, clinical practice guidelines continue to favor the use of ACEI/ARB in all post-ACS patients, beyond patients with LVEF ≤ 40%[104,162].

Taking into account this "time gap" between the clinical trials and the current guideline recommendations, the availability of exploratory data analyzing whether the results of pre-PCI trials are still valid in the current era of PCI should be of great clinical value.

In this study, we aimed to analyze the impact of post-ACS ACEI/ARB in patients undergoing PCI and treated according to current recommendations, with high rates of DAPT, beta-blockers, and statins.

Methods:

Study design and population.

The analyses were based on data from the BleeMACS registry. BleeMACS is a retrospective, observational, multicenter cohort registry involving 15.401 consecutive patients. The inclusion and exclusion criteria, data collection, and variables have been described previously[168]. Briefly, eligible patients were all consecutive adult patients (≥18 years) discharged with a definitive diagnosis of ACS, defined according to clinical

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

guidelines[104,162] as evidence of significant coronary artery disease on coronary angiography (stenosis ≥50% in left main coronary artery or ≥70% in the rest of the coronary arteries) and who underwent inhospital PCI, with follow-up data for 1 year. Participants were recruited from 15 hospitals from North and South America (Canada and Brazil), Europe (Germany, Poland,the Netherlands, Spain, Italy, and Greece), and Asia (China and Japan). Enrollment was conducted from November 2003 through June 2014. More information about the BleeMACS design and study population is shown in the supplementary data (Information about BleeMACS registry). The study protocol conforms to the ethics guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in a priori approval of the ethics committee of each center. The study was registered in ClincalTrial.gov (NCT02466854).

Follow-up and outcomes.

The primary outcome was all-cause mortality, with comparison of patients treated with ACEI/ARB at discharge vs. those not treated. The prescription of ACEI/ARB was based on the clinical judgment of the treating physician. All patients were systematically followed up for 1 year to assess vital status, ascertained by trained research coordinators at each participating site. Data on vital status were obtained from hospital and/or administrative data records, and/or by contacting the patients or their relatives by telephone, when necessary.

Statistical analyses.

The statistical analysis was performed with SPSS version 24.0, R version 3.2.2, and Stata MP64 version 14. Baseline characteristics according to treatment with ACEI/ARB were described by using number and percentage for categorical data and standardized mean difference for continuous data, respectively. Differences in characteristics were assessed by using chi-square tests and 2- sample Student *t* tests. The association between ACEI/ARB exposure and 1-year death was studied in robust Cox proportional hazards models with adjustment for potential confounders at baseline. The multivariable model risk adjustment was performed with all variables associated with postdischarge mortality based on clinical

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

plausibility or P value < .05 in the univariate Cox analyses (*univariate cox analysis and Table 1 of the supplementary data*). Because of important differences in key baseline characteristics depending on prescription of ACEI/ARB therapy (Tabla 1 -*Lámina 48*-), we complemented this analysis using a propensity score (PS) analysis.

Table 1
Baseline characteristics according to prescription or not of ACEI/ARB at discharge

Variables	ACEI/ARB at hospital discharge		P
	Yes (n = 11 581; 75.2%)	No (n = 3820; 24.8%)	
Age, y	63.7 ± 12.6	63.5 ± 13.0	.410
Female sex, %	22.6	25.4	< .001
Region, %			< .001
Europe	66.7	59.7	
America	19.1	22.4	
Asia	14.2	17.9	
Year			< .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	< .001
Hypertension, %	61.3	50.1	< .001
Dyslipidemia, %	53.7	49.1	< .001
Peripheral artery disease, %	5.9	5.9	.934
Prior myocardial infarction, %	12.1	11.6	.477
Prior heart failure, %	3.3	3.3	.991
Prior stroke, %	5.8	6.3	.241
Known malignant disease, %	5.7	7.0	.005
Unstable angina, %	13.0	14.5	.016
ST-segment elevation myocardial infarction, %	58.6	56.4	.014
Killip class ≥ II	13.8	12.5	.074
Left ventricular ejection fraction ≤ 40%, %	16.1	11.9	< .001
Hemoglobin at admission, g/dL	14.1 ± 1.8	13.9 ± 1.8	< .001
Creatinine at admission, mg/dL	0.9 ± 0.4	1.0 ± 0.7	< .001
Multivessel coronary disease, %	48.9	48.3	.302
Complete revascularization, %	62.0	58.6	< .001
Dual antiplatelet therapy, %	94.9	93.0	< .001
Oral anticoagulation, %	5.4	3.9	< .001
Beta-blockers, %	86.0	64.8	< .001
Statins, %	94.3	88.9	< .001

ACEI/ARB, angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers.

Lámina 48. Características basales según la prescripción de IECA/ARA-II al alta (se corresponde con la Tabla 1 del artículo original).
Reproducida con el permiso de Elsevier.

PS were estimated using a nonparsimonious multivariable logistic regression model, with ACEI/ARB therapy as the dependent variables and those characteristics that differed between patients treated and not treated with ACEI/ARB (Tabla 1 -*Lámina 48*-) as covariates. Subsequent PS matching was performed to assemble a cohort in which all the measured covariates would be well balanced across the comparator group (additional

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

details are presented in propensity score analysis, Table 2 -*Lámina 49*- and Figures 2-4 of the online supplementary data).

Table 2
Analyses to assess the prognostic impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on 1-year mortality

Population	Analysis	Complete cases	
Total population			
Cox regression	HR	95%CI	*P*
Univariate	0.617	0.518-0.734	< .001
Multivariable*	0.762	0.633-0.917	.004
Adjusted by IPW	0.777	0.645-0.935	.008
After PS matching	0.713	0.572-0.888	.004
AIPW	Coefficient	95%CI	*P*
ATE (risk difference)	−0.008	−0.015 to −0.001	.034
Instrumental variable	Coefficient	95%CI	*P*
Relative risk reduction	−0.234	−0.328 to −0.132	.001
Subgroups by LVEF			
LVEF ≤ 40			
Cox regression	HR	95%CI	*P*
Univariate	0.397	0.284-0.555	< .001
Multivariable*	0.620	0.428-0.899	.012
Adjusted by IPW	0.523	0.357-0.765	.001
After PS matching	0.417	0.262-0.665	.001
AIPW	Coefficient	95%CI	*P*
ATE (risk difference)	−0.026	-0.055 to 0.005	.076
Instrumental Variable	Coefficient	95%CI	*P*
Relative risk reduction	−0.461	-0.663 to - 0.259	< .001
Subgroups by LVEF			
LVEF > 40			
Cox regression	HR	95%CI	*P*
Univariate	0.677	0.549-0.833	< .001
Multivariable*	0.809	0.650-1.007	.058
Adjusted by IPW	0.876	0.703-1.092	.239
After PS matching	0.838	0.652-1.077	.174
AIPW	Coefficient	95%CI	*P*
ATE (risk difference)	−0.005	−0.012 to 0.001	.121
Instrumental Variable	Coefficient	95%CI	P
Relative risk reduction	−0.157	−0.264 to - 0.049	.004

95%CI, 95% confidence interval; AIPW, augmented inverse probability weighting; ATE, average treatment effect; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IPW, inverse probability weighting; LVEF, left ventricular ejection fraction; PS, propensity score.

* Adjustment for age, female sex, country, year, diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, peripheral artery disease, prior myocardial infarction, prior heart failure, prior stroke, known malignant disease, unstable angina, ST-segment elevation myocardial infarction, Killip class ≥ II, left ventricular ejection fraction, hemoglobin at admission, creatinine at admission, multivessel coronary disease, complete revascularization, dual antiplatelet therapy, oral anticoagulation, beta-blockers, statins.

Lámina 49. Análisis del impacto pronóstico de IECA y ARA-II en la mortalidad a un año (se corresponde con la Tabla 2 del artículo original).
Reproducido con el permiso de Elsevier.

In the PS-matched population (constituted by 2 groups of 3.765 patients with similar characteristics according to prescription of ACEI or not), the reduction in death rate was compared using a robust stratified Cox regression model. Survival time inverse probability weighting propensity score analysis (IPW) was also used to evaluate the association between ACEI/ARB use and mortality. The effect of ACEI/ARB was graphically represented in Kaplan-Meier curves adjusted by IPW, to balance the covariate distribution between the treatment and control observations, and by those covariates associated with postdischarge mortality in the univariate Cox analyses, to further mitigate residual confounding in the survival modeling. We complemented the analysis with an augmented IPW (AIPW) to estimate the average treatment effects (ATEs), in a doubly robust

method that combined both the properties ofthe regression-based estimator and the IPWestimator.

The ATE coefficient assesses the absolute risk difference in 1-year death rate between patients treated and not treated with ACEI/ARB. Given that propensity scoring adjusts for measured confounding only, an instrumental variable analysis with annual rates of each hospital for the prescription of guideline-indicated treatments (DAPT, beta-blockers, statins, and ACEI/ARB) as the instrument was used to further assess potential selection bias (more information in instrumental variable analysis and Table 3 of the online supplementary data). The coefficient of instrumental variable analysis shows the relative risk reduction in death rate with ACEI/ARB. Analyses were undertaken for the overall ACS cohort and separately for cases with LVEF ≤ 40% and > 40% (the cutoff for LVEF of 40% was based on European guideline recommendations for acute coronary syndrome[104,162]). In the group of patients with LVEF > 40%, we separately analyzed patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and high-risk conditions (HF, renal failure, diabetes mellitus [DM], arterial hypertension) (Figure 1 *–Lámina 50-*). These high-risk conditions were defined based on recommendations of European and American guidelines for treatment of ACS[104,162]. An interaction test was carried out as part of the Cox regression models performed in the study to assess the treatment-by-subgroup interaction. A Pvalue < .05 was considered statistically significant.

Missing data.

Missing data were handled by multiple imputations using the fully conditional specification method (an iterative Markov Chain Monte Carlo algorithm), generating 10 imputed datasets using all applicable adjustment variables and all outcome variables as predictors (supplementary data, Multiple Imputation). The effect of ACEI/ARB therapy on the mortality rate was computed separately in the 10 imputed data sets and then averaged over data sets using Rubin's combination rules (Imputed Datasets Analysis and Tables 4-13 of the online supplementary data). Several sensitivity analyses were performed (additional details in Complete Case Analysis, Tables 14-16 and Figures 5-10 of the online supplementary data).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

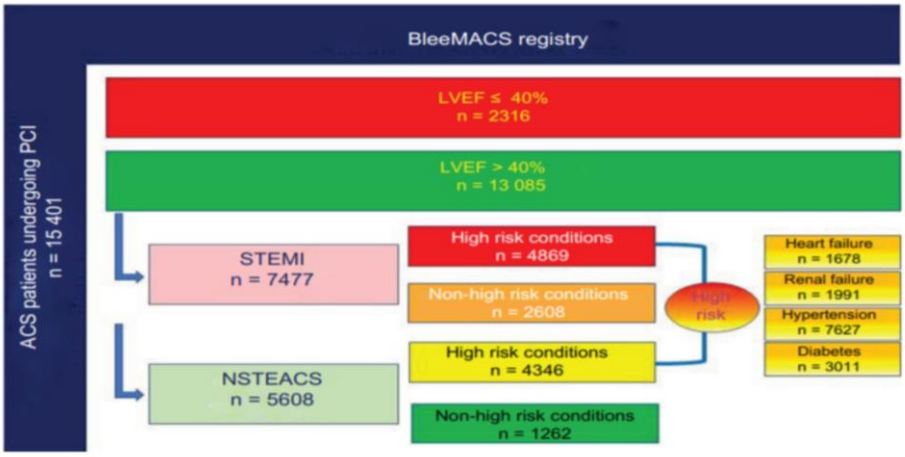


Figure 1. Study population according to LVEF (> 40% or ≤ 40%), type of ACS (STEMI or NSTEACS), and high-risk conditions (heart failure, renal failure, diabetes mellitus, hypertension). ACS, acute coronary syndrome; LVEF, left ventricular ejection fraction; NSTEACS, non–ST-segment elevation ACS; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction.

Lámina 50. Población de estudio según FEVI, tipo de IAM y presencia o no de características de alto RCV (se corresponde con la Figura 1 del artículo original). ***Reproducida con el permiso de Elsevier.***

Results:

Prescription od ACEI/ARB.

ACEI/ARB were prescribed in 75.2% (n = 11,581) of the 15,401 patients. There were significant differences in baseline characteristics between patients with and without ACEI/ARB (Table 1 -*Lámina 48*-). In particular, patients who received ACEI/ARB tended to be at higher ischemic risk (including diabetes, hypertension, and dislipemia) compared with those not receiving ACEI/ARB. Patients treated with ACEI/ARB had worse renal function, but higher LVEF values, than patients not treated with ACEI/ARB, and the concomitant use of DAPT, beta-blockers, and statins was more frequent with ACEI/ARB prescription.

Benefit of ACEI/ARB in the total ACS population

Of the entire cohort (N = 15,401), there were 569 deaths (3.7%) during the first year after hospital discharge. Unadjusted 1-year mortality was

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

significantly lower in patients who received ACEI/ ARB compared with those who did not (3.2% vs 5.1%, P < .001). After weighting and adjustment, using multivariable Cox analysis adjustment for those variables associated with mortality in the univariate analysis (see Table 1 of the supplementary data), and for PS techniques (PS matching, IPW, and AIPW), treatment with ACEI/ ARB continued to be associated with lower 1-year mortality (Table 2 -*Lámina 49*-). Specifically, there was a significant absolute risk difference of 0.8% in 1-year postdischarge mortality between patients treated and not treated with ACEI/ARB, and a significant relative risk reduction of 1-year mortality of 23.4%, according to the AIPW regression adjustment and instrumental variable analysis, respectively (Table 2 -*Lámina 49*-).

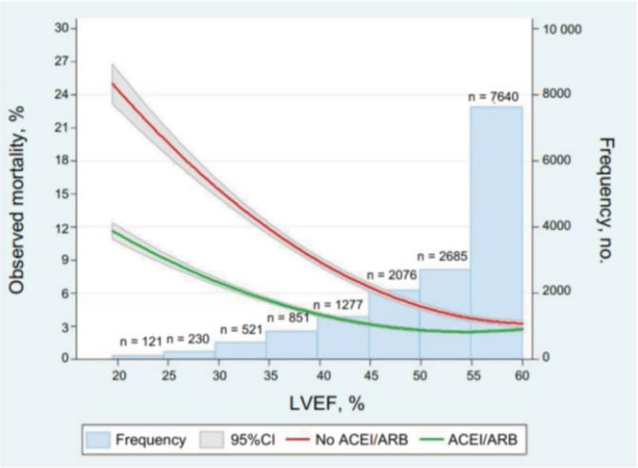


Figure 2. Unadjusted impact of ACEI or ARB at discharge oin mortality reduction according to LVEF. 95%CI, 95% confidence interval; ACEI, angiotensin- converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin receptor blockers; LVEF, left ventricular ejection fraction.

Lámina 51. Impacto no ajustado de los IECA o ARA-II al alta en la reducción de la mortalidad según FEVI (se corresponde con la Figura 2 en el artículo original). ***Reproducida con el permiso de Elsevier.***

ACEI/ARB according to LVEF

Of the 2316 patients (15.0%) with LVEF 40%, 1,861 (80.4%) were treated with ACEI/ARB. Of the 13,085 patients (85.0%) with LVEF > 40%, 9,720 (74.3%) were treated with ACEI/ARB. One-year mortality was 6.9% (n = 161) and 3.1% (n = 409) in patients with and without LVEF ≤40%,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

respectively. Therapy with ACEI/ARB was associated with a higher mortality reduction with lower LVEF (Figure 2 *–Lámina 51-).*

ACEI/ARB was strongly associated with lower mortality in patients with LVEF 40% after weighting and adjustment for the different methods (Table 2 *–Lámina 49-*, Figure 3 *–Lámina 52-*), with an absolute and relative mortality reduction of 2.6% (P value for ATE according to AIPW regression adjustment = .076) and 46.1% (P value for instrumental variable analysis < .001), respectively.

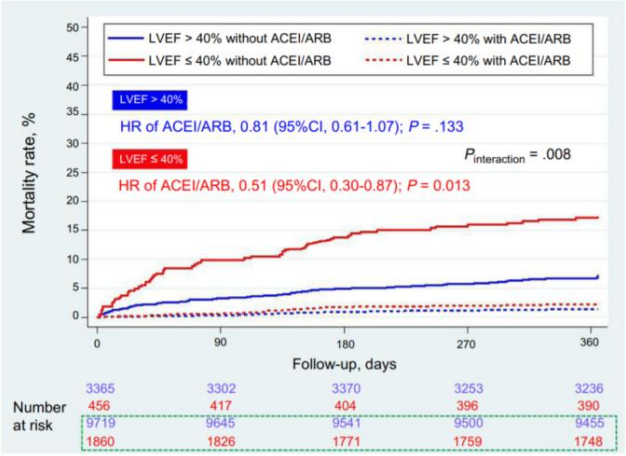


Figure 3. Adjusted survival Kaplan-Meier curves for the prescription of ACEI or ARB at discharge according to LVEF (left ventricular ejection fraction > 40% or ≤ 40%). 95%CI, 95% confidence interval; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin receptor blockers; LVEF, left ventricular ejection fraction. Numbers at risk. In blue patients with left ventricular ejection fraction > 40%, and in red patients with LVEF ≤ 40%. In the box with green dashed line, patients treated with ACEI/ARB.

Lámina 52. Curvas de Kaplan-Meier ajustadas para la prescripción de IECA/ARA-II al alta en función de la FEVI (se corresponde con Figura 3 del artículo original). ***Reproducido con el permiso de Elsevier.***

For patients with LVEF > 40%, ACEI/ARB therapy was not associated with lower mortality in the various Cox analyses (Table 2 *–Lámina 49-*, Figure 3 *–Lámina 52-*), or with the AIPW regression adjustment (relative risk reduction of 0.5%, 95%CI, -1.2% to 0.1%). However, the coefficient of instrumental variable analysis showed a significant relative risk reduction of 15.7% (95%CI,-26.4% to -4.9%). The interaction P value for treatment-

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

by-LVEF was significant (.008), indicating that the clinical benefit of ACEI/ARB was concentrated in patients with LVEF ≤ 40%.

These results (from the imputed data cohort) were consistent with those observed in the case-complete cohort (seeTables 14-16 and Figure 5-10 of the online supplementary data).

ACEI/ARB benefit in STEMI and high-risk patients with LVEF > 40%

In the group of patients with LVEF > 40% (n = 13,085), 7477 (57.1%) had STEMI (Figure 3). In these patients with STEMI, a specific robust Cox analysis, adjusted by IPW and by those variables associated with mortality in the univariate analysis, showed a lower 1-year mortality in patients treated with ACEI/ARB vs those not treated with ACEI/ARB (HR 0.44; 95%CI, 0.21-0.93; P = .031), which was not observed in patients with non–STsegment elevation ACS (NSTEACS) (Figure 4a *–Lámina 53-*). The interaction P value for treatment-by-ACS type was significant (.001), indicating that the clinical benefit of ACEI/ARB in patients with LVEF > 40% was observed only in patients with STEMI (not in those with NSTEACS).

Of the total number of patients with LVEF > 40%, 1678 (12.8%) had a history of HF–defined as prior admission for HF, and/ or Killip class > I at ACS admission, and/or de novo HF during ACS hospitalization–, 1991 (15.2%) had renal failure, defined as estimated glomerular filtrate rate by isotope dilution mass spectrometry (IDMS)—traceable Modification of the Diet in Renal Disease (MDRD) formula < 60 mL/min/1.73m^2 at admission—, 3011 (20.0%) had DM, and 7627 (50.6%) had arterial hypertension. Of the subgroup of patients with LVEF > 40%, 9215 patients (61.1%) had at least 1 of these high-risk conditions. In this high-risk group, treatment with ACEI/ARB showed a trend to lower 1-year mortality (HR, 0.76; 95%CI, 0.55-1.05; P = .092) in comparison with the nonhigh-risk group (Figure 4B *–Lámina 53-*). However, the interaction P value for treatment-by-risk conditions was not significant (0.238), indicating that

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

there are no differences in the clinical effect of ACEI/ARB in patients with LVEF > 40% by the presence or absence of high-risk conditions.

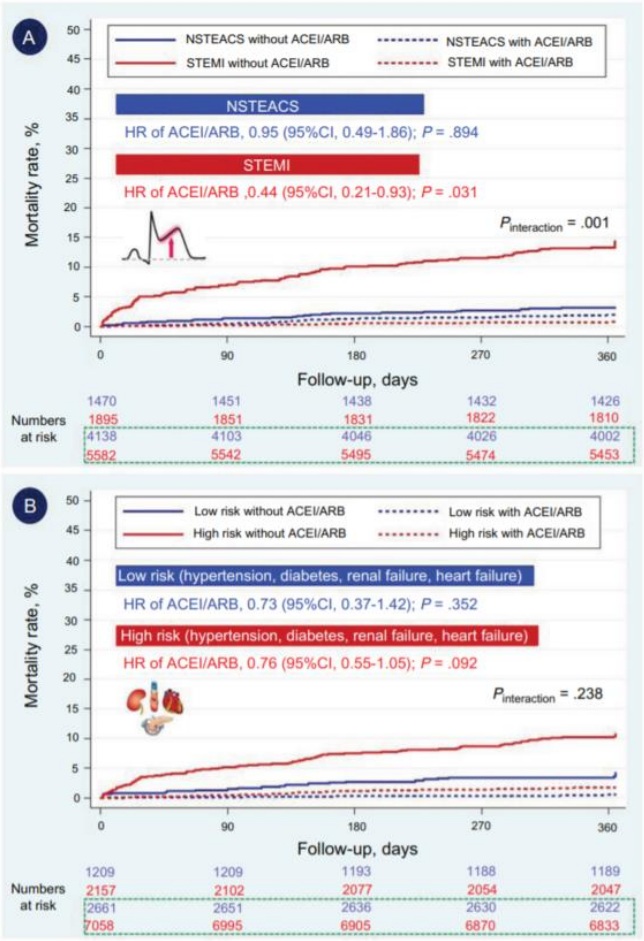


Figure 4. Adjusted survival Kaplan-Meier curves for the prescription of ACEI or ARB at discharge in patients with LVEF > 40%, according to: A) presence of STEMI or NSTEACS; B) high-risk conditions (heart failure, renal failure, diabetes mellitus, hypertension). 95%CI, 95% confidence interval; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin receptor blockers; HR, hazard ratio; LVEF, left ventricular ejection fraction; NSTEACS, non–ST-segment elevation acute coronary syndrome; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction.

Lámina 53. Análisis de supervivencia ajustados para la prescripción de IECA/ARA-II en función de la FEVI y A) el tipo de SCA; B) la presencia de factores de alto RCV (se corresponde con Figura 4 del artículo original).
Reproducido con el permiso de Elsevier.

The adjusted Kaplan-Meier curves for each high-risk condition are shown in Figures 11-14 of the online supplementary data, together with the case complete analysis (Tables 14-16 and Figures 5-10 of the online supplementary data).

Discussion:

In this study, based on a large international registry of ACS patients undergoing PCI and treated according to current recommendations of ACS guidelines, we found a significant association of ACEI/ARB therapy with lower 1-year mortality. This association was centered on patients with LVEF ≤ 40% and with STEMI. ACEI/ARB also showed a trend to be associated with lower 1-year mortality in patients with HF, renal failure, DM, or hypertension. In NSTEACS patients without these high-risk conditions, we found no association of ACEI/ARB with lower death rate.

The benefit of ACEI/ARB in the setting of ACS has been probed in the thrombolysis era, with several favorable clinical trials[39,40,87] and meta-analyses[74]. However, there are 2 clinical trials, CONSENSUS II[38] and CCS-1[41], with a thrombolysis rate of > 50%, that have not demonstrated a significant reduction in mortality at 6 months and 4 weeks, respectively, even in anterior infarction. In the current PCI era, there are several observational studies, with controversial results[41,165-167,169-172]. A possible explanation for these discordant results lies in the different baseline characteristics of the ACS populations (eg, percentage of patients with LVEF ≤ 40%, HF, type of ACS, DM, hypertension, chronic kidney disease), together with the differences in invasive (PCI rate) and medical (DAPT, betablockers, and statin use) management. In this regard, Gunnel et al.[170] found no benefit in long-term mortality reduction by adding ACEI/ARB to medical therapy with beta-blockers and statins after an acute myocardial infarction treated with PCI. In our population, with all patients treated with PCI, and high rates of DAPT (> 90%), beta-blocker (> 80%), and statins (> 90%), we found a strong association of ACEI/ARB with lower 1-year mortality. However, our results differed according to LVEF. In patients with LVEF ≤ 40%, we found a substantial reduction in 1-year mortality with ACEI/ARB but not in patients with LVEF > 40%.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

In ACS guidelines, ACEI/ARB are considered mandatory therapy in patients with LVEF ≤ 40%, with a class I recommendation and level of evidence A, unless contraindicated. This recommendation is based on 2 randomized clinical trials with postmyocardial infarction patients—the SAVE and TRACE trials[76,80]—with 2231 and 1749 patients with reduced LVEF (≤ 40% for SAVE and ≤ 35% for TRACE trial) randomized to captopril or trandolapril vs placebo, respectively. The reduction in the relative risk of death was 19% in the SAVE trial (average of follow-up 42 months) and 22% in the TRACE trial (average follow-up 37 months), and these results are similar to those of HF trials with ACEI/ARB and reduced LVEF, such as the SOLVD and CHARM trials[68,163]. However, in both trials, the percentage of patients treated with antiplatelet therapy was < 60% and that treated with beta-blockers was < 40%; there were no data about statin prescription, and only < 20% of patients underwent PCI. Our results extrapolate the benefit found in these 2 trials from the thrombolysis era to the contemporary PCI era, in a population treated according to current recommendations.

In patients with LVEF > 40%, we found no overall or consistent benefit of ACEI/ARB. Although most of the adjusted analyses were not significant in those patients, the instrumental variable analysis showed a benefit of ACEI/ARB. This suggests that, in post-ACS patients with LVEF > 40%, it is not clear whether ACEI/ARB have a prognostic benefit in reducing mortality or not. Given the heterogeneity of this group of patients, prescription should be individualized according to each patient's characteristics. When we analyzed subgroups in patients with post-ACS LVEF > 40%, we observed a significant reduction in 1-year death risk only in STEMI patients, and a trend to lower mortality with ACEI/ARB in high-risk patients (with HF, renal failure, DM, or hypertension). To the best of our knowledge, there are no large specific studies that analyze the role of ACEI/ARB in ACS patients with LVEF > 40%, beyond a contemporary small study[167]. Parashar et al.[167] analyzed the prognostic impact of ACEI/ARB in AMI patients with LVEF > 40% treated with PCI and glomerular filtration rate > 60 mL/min/1.73 m^2. These authors found no benefit in long-term mortality by using ACEI/ARB in patients undergoing primary PCI. In the setting of stable coronary artery disease with preserved LVEF, there are 3 well-powered clinical trials with contradictory results[49-

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[51]. The HOPE study showed a significant reduction in the 5-year death rate with ramipril[49]. Similar results were reported for the EUROPA trial with perindopril at 4 years.23 In the PEACE trial,[51] 8,290 patients with stable coronary artery disease and normal or near-normal LVEF were randomly assigned to receive trandolapril or placebo.

ACEI therapy was not associated with a lower death rate at 4.8 years. To interpret the predominantly negative findings of this study in the context of the positive reports from both HOPE and EUROPA, it is useful to compare the patient characteristics and the event rates in those 2 trials with those in the PEACE trial. At baseline, the patients in the PEACE trial had an average LVEF of 58%, and their average creatinine and cholesterol concentrations were normal[51]. Their average blood pressure at baseline was 133/ 78 mmHg, which was the level achieved with use of an ACE inhibitor in both HOPE and EUROPA[49,50]. The patients in the PEACE trial also received more intensive risk factor management than did those in HOPE and EUROPA. At baseline, 70% of the patients (compared with 29% in HOPE and 56% in EUROPA) were receiving lipid-lowering therapy. Moreover, 72% of the patients in the PEACE trial, compared with 54% in EUROPA and 40% in HOPE, had undergone coronary revascularization before enrollment.23–25 It seems reasonable that this more aggressive strategy might have contributed to the lower risk of adverse events in the PEACE trial. Therefore, itis not surprising that with more intensive treatment of coronary artery disease and risk factor modification, adverse cardiovascular outcomes in patients assigned to placebo were substantially lower in PEACE than they were in the other 2 trials. European ACS guidelines recommend (also as class I recommendation and level of evidence) the use of ACEI/ARB–even if LVEF is > 40%–in ACS patients with DM, HF, and hypertension[104,162]; and American guidelines extended this recommendation to patients with stable chronic kidney disease. The recommendation of ACEI/ARB in STEMI patients is based on 3 clinical trials (GISSI-3 for lisinopril, ISIS-4 for catopril, and SMILE-1 for zofenopril[39,40,87], which showed a significant reduction in 6-week mortality (5 weeks in the ISIS-4 trial) with ACEI in patients with AMI (with and without LVEF > 40%). However, in these trials, there was no systematic use of PCI (0% in the SMILE trial, not reported in GISSI-3 or in ISIS-4, with > 70% of thrombolysis in both), with a very low rate of use beta-blockers (< 30%) and

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

statins (< 10%)[39,40,87]. Similar to the PEACE trial, our results do not support the widespread use of ACEI/ARB in ACS patients with LVEF > 40%. However, we have specifically reported a benefit in STEMI patients with LVEF > 40%, and a possible benefit in high-risk patients with LVEF > 40%. In low-risk patients with NSTEACS and LVEF > 40%, we found no benefit of ACEI/ARB in reducing 1-year mortality. Nevertheless, most physicians worldwide continue to prescribe ACEI/ARB in all patients after ACS, often because of a tendency to therapeutic optimism. Based on our results and the controversial prior studies, we believe that patients with post-ACS LVEF ≤ 40% without high-risk conditions (no STEMI, no HF, no DM, no hypertension, no kidney disease) represent an interesting clinical scenario for the performance of a randomized clinical trial according to the current recommendations in ACS management (Figure 5).

Limitations

This study has some limitations. First, only patients who survived hospital stay were studied and, consequently, we did not investigate the role of in-hospital ACEI/ARB. Several investigators in the thrombolysis era have shown that the benefit of ACEI/ARB occurs during the first few days after ACS, suggesting that mechanisms other than benefits on the remodeling process may play a role[39,40,87]. Second, the survival benefits of ACEI/ARB were compared based on medications at discharge. In addition, the prescription dose, long-term adherence, discontinuation, incidence of adverse events, and drug information after discharge were not available in the present study. Moreover, we do not have data about prior use of ACEI/ARB before hospital admission. Third, we did not differentiate between ACEI and ARB. Although several authors have shown that both ACEI and ARB show an equal benefit, other authors have reported marked differences between the 2 drugs[173,174], showing different long-term tolerance and adherence[175]. Fourth, our study included a selected and nonrandomized sample; in addition, although propensity scoring and instrumental variable analysis were adjusted for confounding by indication, and further adjustments were made for many additional confounders in the survival models, residual confounding is probable.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Conclusions

The benefit of ACEI/ARB in post-ACS patients is centered on those with LVEF 40% and STEMI. In NSTEMI patients with LVEF > 40%, further contemporary studies are needed to assess the longterm impact of ACEI or ARB in the modern PCI era in addition to other guideline-recommended cardiovascular drugs.

WHAT IS KNOWN ABOUT THE TOPIC?

– ACEI and ARB have shown a benefit in reducing mortality after an ACS in patients with LVEF ≤40%. However, the benefit ofthese 2 therapies in ACS patients with LVEF > 40% who have undergone percutaneous coronary revascularization has not been tested in clinical trials. Nevertheless, they are still recommended by clinical practice guidelines for patients with hypertension, diabetes, or renal dysfunction.

WHAT DOES THIS STUDY ADD?

– After an ACS treated with percutaneous coronary intervention, ACEI/ARB reduced mortality in patients with LVEF 40%.

– In ACS patients with LVEF > 40%, the benefit of ACEI was limited to STEMI patients.

– In NSTEACS with LVEF > 40%, ACEI/ARB could be beneficial in patients with hypertension, diabetes, chronic kidney diseas, or HF.

– Further contemporary studies are needed to assess the long-term impact of ACEI and ARB in the modern era of percutaneous coronary revascularization.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

7.3.2. Artículo 2

- Título original: "Renin-Angiotensin System Blockade and Risk of Heart Failure After Myocardial Infarction Based on Left Ventricular Ejection Fraction: A Retrospective Cohort Study"
- Autores: María Cespón-Fernández, Sergio Raposeiras-Roubín, Emad Abu-Assi, Sergio Manzano-Fernández, Pedro Flores-Blanco, Cristina Barreiro-Pardal, María Castiñeira-Busto, Isabel Muñoz-Pousa, Elena López-Rodríguez, Berenice Caneiro-Queija, Rafael Cobas-Paz, Saleta Fernández-Barbeira, Pablo Domínguez-Erquicia, Luis Manuel Domínguez-Rodríguez, Ángel López-Cuenca, Miriam Gómez-Molina, José Antonio Baz-Alonso, Francisco Calvo-Iglesias, Mariano Valdés-Chávarri, Andrés Íñiguez-Romo.
- Identificación del artículo:
  - DOI: 10.1007/s40256-019-00343-7
  - PMID: 30924021
  - Año de publicación: 2019
  - Volumen: 19(5); páginas: 487-495
- Identificación de la revista científica:
  - Título: American Journal of Cardiovascular Drugs
  - ISSN: 1175-3277; eISSN: 1179-187X
- Calidad científica de la revista:
  - Factor de impacto en 2019: 2.674
  - Q2. Índice H: 46
- Descripción general de la revista:

"American Journal of Cardiovascular Drugs cubre todos los aspectos del tratamiento de los trastornos cardiovasculares, basada tanto en agentes nuevos o ya establecidos.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

A través de un programa de revisiones y artículos originales de investigación clínica, la revista aborda los principales temas relacionados con el tratamiento de estos trastornos, incluida la farmacología, la eficacia y los efectos adversos de las principales clases de fármacos; información sobre medicamentos y clases de medicamentos recientemente desarrollados; las implicaciones terapéuticas de las últimas investigaciones sobre la etiología de los trastornos cardiovasculares; y el manejo práctico de situaciones clínicas específicas."

- Contribuciones específicas del doctorando al artículo:

Concepción y diseño del trabajo, análisis e interpretación de los datos. Envío y revisión del manuscrito.

- Documento publicado:

A continuación se adjunta el trabajo publicado.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ABSTRACT:

Introduction: The goal of this study was to determine the association between the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin II receptor blockers (ARBs) and follow-up heart failure (HF) according to left ventricular ejection fraction (LVEF) in patients with acute myocardial infarction (AMI).

Methods: This cohort study used a retrospective registry of 8169 consecutive patients discharged with a diagnosis of AMI from two university hospitals in Spain between 2010 and 2016. We used a multivariable competing risk analysis, survivaltime inverse probability weighting (IPW) propensity score adjusting, and propensity score matching (PSM) to investigate the association between ACEI/ARB treatment and follow-up HF.

Results: During the follow-up (3.3±2.2 years), 1296 patients were admitted for HF (5.2 per 100 person-years). ACEI/ARB use was not associated with fewer follow-up HF admissions in patients with LVEF>40% (univariate analysis: sub-hazard ratio [sHR] 1.10; 95% confdence interval [CI] 0.95–1.27; p=0.197; IPW adjusting analysis: sHR 1.11; 95% CI 0.95–1.29; p=0.192; PSM analysis: sHR 1.12; 95% CI 0.92–1.36; p=0.248). However, ACEI/ARB use was associated with a signifcant reduction in HF admission rates in patients with LVEF≤40% (univariate analysis: HR 0.70; 95% CI 0.56–0.88; p=0.003; IPW adjusting analysis: HR 0.64; 95% CI 0.50–0.83; p=0.001; PSM analysis: HR 0.65; 95% CI 0.46–0.92; p=0.014).

Conclusion: Among hospitalized survivors of AMI, the use of ACEIs/ARBs was associated with a lower risk of follow-up HF in patients with LVEF≤40% but not in those with LVEF>40%. Further prospective studies are needed to confirm our results.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

MANUSCRIPT:

Introduction:

The development of heart failure (HF) is one of the most powerful predictors of morbidity and mortality after an acute myocardial infarction (AMI)[176]. The ventricular remodeling mechanisms and neurohumoral activation that take place after an AMI are remarkable determinants of HF development[100,177]. Considerable evidence exists for the prognostic benefts of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs)/angiotensin II-receptor blockers (ARBs) in the prevention of HF after an AMI[39,40,76,80,178], especially in patients with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF≤40%)[68,163,179]. However, knowledge is scarce about the real beneft of ACEIs/ARBs in patients with LVEF>40%. Only a few non-contemporaneous studies have focused on this population[77,97,180,181], and no clinical trials have shown actual beneft in this subgroup of patients. In fact, current guidelines only establish strong recommendations for the prescription of ACEIs/ARBs in patients with reduced LVEF. There are no specifc recommendations for those with LVEF>40%[104,162,182].

In our study, we analyzed the impact of post-AMI ACEI/ ARB use in the development of HF according to LVEF using a contemporaneous population treated according to current recommendations.

Methods:

Study population

We analysed data from a retrospective clinical registry. The initial study population included 8624 consecutive patients admitted for AMI in two university hospitals in Spain between 2010 and 2016. We based diagnosis on the third universal defnition of AMI[161]. For the purpose of the present study, we excluded patients who had died during hospitalization (n=359). Follow-up data were missing for 96 patients (1.2%). Thus, the fnal study population consisted of 8169 patients; Fig. 1 (*Lámina 54*) provides the fow diagram of the study population. We performed the study in accordance with

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

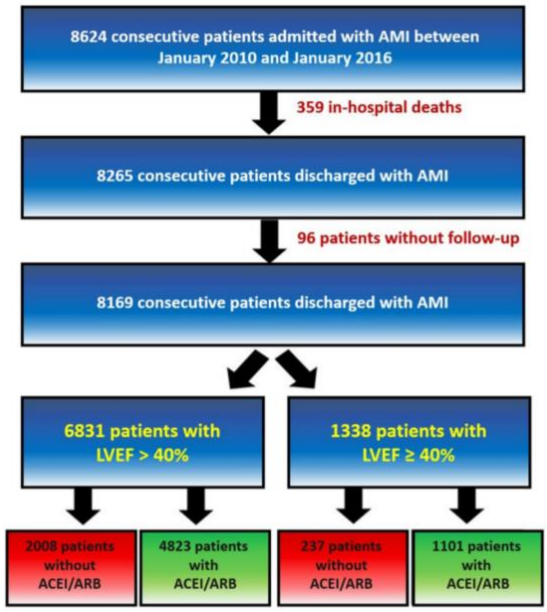


Fig. 1 Flow chart of study population. *ACEI* angiotensin-converting enzyme inhibitor, *AMI* acute myocardial infarction, *ARB* angiotensin II-receptor blocker, *LVEF* left ventricular ejection fraction

Lámina 54. Diagrama de flujo de la población del estudio (se corresponde con la Figura 1 del artículo original).
Reproducido con el permiso de Springer.

the principles of the Declaration of Helsinki, and the local ethics committee provided approval before the study commenced.

Using data from this registry (HF admissions during the 3 - year period: 16.2 vs. 13.8% in patients treated versus not treated with ACEIs/ARBs, respectively), we estimated that a sample size of 3220 patients would be sufcient to detect a signifcant diference in events with a 95% confdence level and 80% statistical power (assuming 15% missing follow-up data).

Follow-up and outcomes

The primary endpoint was follow-up admission for HF, using the defnition recommended in the current European HF guidelines. We considered all hospitalizations—after hospital discharge for AMI—in which HF was a primary diagnosis. Trained physicians ascertained HF during followup by reviewing all medical attendances and hospital records for each patient and selected admissions in which HF was the primary diagnosis. We complemented clinical data with administrative data, using the International Classifcation of Diseases and Related Health Problems, Ninth Edition, Clinical Modifcation code 428 to identify admissions for HF (428.0, congestive HF including right HF secondary to left HF; 428.1, left HF;

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

428.20, unspecifed systolic HF; 428.21, acute systolic HF; 428.22, chronic systolic HF; 428.23, acute-on-chronic systolic HF; 428.30, unspecifed diastolic HF; 428.31, acute diastolic HF; 428.32, chronic diastolic HF; 428.33, acute-on-chronic diastolic HF; 428.40, unspecifed combined systolic and diastolic HF; 428.41, acute combined systolic and diastolic HF; 428.42, chronic combined systolic and diastolic HF; and 428.43, acute-onchronic combined systolic and diastolic HF).

Statistical analyses

We described baseline characteristics according to ACEI/ARB use and HF status using numbers and percentages for categorical data and mean±standard diference for continuous data. We assessed diferences in characteristics using Chi-squared tests, two-sample Student's t-tests, and one-way analysis of variance (ANOVA).

We performed a competing risk model to estimate the cumulative incidence function (CIF) of HF admission, accounting for death as a competing episode. All variables associated with follow-up HF ($p<0.05$; Table 1 *–Lámina 55-*) in the univariate analyses were included in a multivariate model. We expressed the adjusted hazards for HF according to the use of ACEIs/ARBs as subhazard ratios (sHRs) with their corresponding 95% confdence intervals (CIs). We performed the Fine–Gray test to assess the statistical signifcance of diferences in cancer rates.

Given important diferences in key baseline characteristics between patients who did or did not receive ACEIs/ ARBs, we complemented our study with a propensity score (PS) analysis. We estimated PSs using a non-parsimonious multivariate logistic regression model, with ACEI/ARB treatment the dependent variable and characteristics that differed between patients treated versus not treated with ACEIs/ARBs as covariates (Table 2 *–Lámina 56-*). The area under the curve for the PS model was 0.81, which indicated a good discrimination for the model. We used survival-time inverse probability weighting (IPW) regression adjustment to evaluate the association between ACEI/ARB treatment and post-AMI HF admission. Moreover, we performed subsequent PS matching to assemble a cohort in which all the measured covariates would be well balanced across the

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

comparator group. We used 1:1 nearest-neighbor matching without replacement with a caliber width of 0.1 of the standard deviation of all PSs. To test how well the controls matched the cases, we used the standardized diference measure (Table 2 –*Lámina 56*-).

We performed all statistical analysis with SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA), R version 3.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), and Stata MP64 version 15 (StataCorp, College Station, TX, USA). The accepted statistical diference was at $p<0.05$.

Table 1 Baseline characteristics of study population stratified according to follow-up heart failure admissions

Variable	Total population ($n=5043$)	HF ($n=1899$)	Non-HF ($n=3144$)	p value
Age, years	66.0 ± 13.4	74.6 ± 10.5	64.4 ± 13.2	<0.001
Female sex	25.7	34.8	24.0	<0.001
Body mass index, kg/m^2	28.4 ± 4.6	28.6 ± 4.5	28.3 ± 4.6	0.037
Hypertension	65.3	81.9	62.1	<0.001
Diabetes mellitus	32.9	45.1	30.6	<0.001
Dyslipidemia	67.1	68.4	66.8	0.257
Prior coronary artery disease	27.5	42.6	24.7	<0.001
Prior HF	4.0	12.5	2.4	<0.001
Prior stroke	7.5	13.2	6.4	<0.001
COPD	10.9	19.8	9.2	<0.001
STEMI	43.8	32.7	45.9	<0.001
Killip class ≥ II	18.2	39.4	14.2	<0.001
Atrial fibrillation	14.5	30.2	11.5	<0.001
Multivessel coronary disease	40.1	45.7	39.1	<0.001
LMCA or proximal LAD	25.4	30.9	24.4	<0.001
PCI	75.7	66.4	77.5	<0.001
CABG	4.9	7.3	4.5	<0.001
Complete revascularization	55.8	44.4	58.0	<0.001
LVEF < 40%	16.4	30.2	13.8	<0.001
Severe aortic stenosis	2.7	6.5	2.0	<0.001
Severe mitral regurgitation	4.2	8.6	3.3	<0.001
Anemia	14.2	27.7	11.7	<0.001
CKD-EPI < 60 ml/min/1.73 m^2	27.3	50.6	22.9	<0.001
DAPT	86.6	78.1	88.2	<0.001
β-Blockers	83.9	77.6	85.1	<0.001
ACEIs/ARBs	72.5	71.8	72.7	0.505
MRA	11.2	17.6	10.0	<0.001
Statin	94.1	90.0	94.9	<0.001

Data are presented as percentages or mean ± standard deviation unless otherwise indicated

ACEI angiotensin-converting enzyme inhibitor, *ARB* angiotensin II-receptor blocker, *CABG* coronary artery bypass graft, *CKD-EPI* chronic kidney disease – Epidemiology Collaboration, *COPD* chronic obstructive pulmonary disease, *DAPT* double antiplatelet therapy, *HF* heart failure, *LAD* left anterior descending, *LMCA* left main coronary artery, *LVEF* left ventricular ejection fraction, *MRA* mineralocorticoid receptor antagonist, *PCI* percutaneous coronary intervention, *STEMI* ST-elevation myocardial infarction

Lámina 55. Características basales de la población de estudio en función de los ingresos por IC en el seguimiento (se corresponde con la Tabla 1 del artículo original).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Reproducido con el permiso de Springer.

Table 2 Baseline characteristics of study population stratified according to follow-up heart failure admissions

Variable	ACEI/ARB ($n=5924$)	Non-ACEI/ARB ($n=2245$)	p value	ACEI/ARB ($n=1992$)	Non-ACEI/ARB ($n=1992$)	p value	SD
Age, years	66.4 ± 13.1	64.9 ± 14.1	< 0.001	65.7 ± 13.5	65.1 ± 13.9	0.155	0.047
Female sex	25.5	26.2	0.501	26.2	25.7	0.718	0.012
Body mass index, kg/m^2	28.6 ± 4.6	27.7 ± 4.4	< 0.001	28.0 ± 4.3	27.9 ± 4.4	0.451	0.023
Hypertension	72.0	47.5	< 0.001	53.7	51.7	0.193	0.046
Diabetes mellitus	36.0	24.7	< 0.001	26.4	25.6	0.563	0.017
Dyslipidemia	68.7	62.8	< 0.001	63.9	64.6	0.667	− 0.014
Prior coronary artery disease	29.0	23.7	< 0.001	26.3	24.6	0.230	0.036
Prior heart failure	4.1	3.6	0.251	3.9	3.4	0.446	0.023
Prior stroke	7.5	7.4	0.881	7.3	7.4	0.856	− 0.006
COPD	11.4	9.5	0.014	10.1	9.5	0.558	0.017
STEMI	45.4	39.6	< 0.001	41.9	42.1	0.923	− 0.003
Killip class ≥ II	19.8	14.0	< 0.001	15.4	14.5	0.424	0.023
Atrial fibrillation	14.6	14.1	0.581	7.5	7.2	0.622	0.016
Multivessel coronary disease	41.5	36.3	< 0.001	38.1	37.3	0.647	0.014
LMCA or proximal LAD	25.9	24.1	0.111	24.8	24.0	0.580	0.017
PCI	78.3	68.8	< 0.001	72.8	72.8	0.972	− 0.001
CABG	3.4	8.9	< 0.001	7.2	6.4	0.313	− 0.044
Complete revascularization	56.3	54.6	0.166	55.1	55.3	0.899	− 0.004
LVEF < 40%	18.6	10.6	< 0.001	11.1	11.3	0.880	0.004
Severe aortic stenosis	2.9	2.2	0.109	2.5	2.3	0.679	0.012
Severe MR	4.5	3.2	0.007	3.6	3.3	0.601	0.014
Anemia	14.3	14.0	0.758	13.9	13.8	0.963	0.001
CKD-EPI < 60 ml/min/1.73 m^2	27.3	27.3	0.961	27.7	27.4	0.859	0.006
DAPT	90.0	77.6	< 0.001	81.4	82.3	0.485	− 0.028
β-blockers	86.0	78.6	< 0.001	80.2	80.1	0.905	0.004
MRA	13.6	4.8	< 0.001	5.2	5.1	0.943	0.001
Statin	95.5	90.5	< 0.001	92.1	92.0	0.907	0.005

Data are presented as percentages or mean ± standard deviation unless otherwise indicated

ACEI angiotensin-converting enzyme inhibitor, *ARB* angiotensin II-receptor blocker, *CABG* coronary artery bypass graft, *CKD-EPI* chronic kidney disease-Epidemiology Collaboration, *COPD* chronic obstructive pulmonary disease, *DAPT* double antiplatelet therapy, *LAD* left anterior descending, *LMCA* left main coronary artery, *LVEF* left ventricular ejection fraction, *MR* mitral regurgitation, *MRA* mineralocorticoid receptor antagonist, *PCI* percutaneous coronary intervention, *SD* standard deviation, *STEMI* ST-elevation myocardial infarction

Lámina 56. Características basales de la población de estudio según la prescripción de IECA/ARA-II y el desarrollo de IC, antes y después de la aplicación de PSM (se corresponde con la Tabla 2 del artículo original).
Reproducido con el permiso de Springer

Results:

Baseline characteristics

Among 8169 patients discharged with a diagnosis of AMI, 6831 (83.6%) had LVEF > 40% and 1338 (16.4%) had LVEF≤40%. Table 1 (*Lámina 55)* shows the baseline characteristics. In summary, the mean age was 66.0±13.4 years, and 25.7% were females. Within the whole cohort,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

43.8% had ST-elevation myocardial infarction (STEMI), and 75.7% of patients had undergone percutaneous coronary intervention (PCI).

Heart failure (HF) during follow-up

During the follow-up (mean 3.3±2.2 years, median 2.9, interquartile range 1.3–4.9), 1211 patients died and 1296 patients were admitted for HF (mean time to HF admission 1.7±1.2 years). CIF for HF admissions showed a total rate of HF admissions of 5.2 per 100 person-years (95% CI 4.9–5.5). Patients who developed HF were older, more frequently women, and presented with more cardiovascular risk factors (such as diabetes or hypertension) (Table 1 –*Lámina 55*-).

ACEI/ARB and Post-Acute Myocardial Infarction HF

ACEIs or ARBs were prescribed in 70.6% (n = 4823) of patients with LVEF>40% and in 82.0% (n=1101) of patients with LVEF≤40%. The baseline characteristics of patients with and without ACEI/ARB prescriptions at discharge difered signifcantly (Table 2 –*Lámina 56*-).

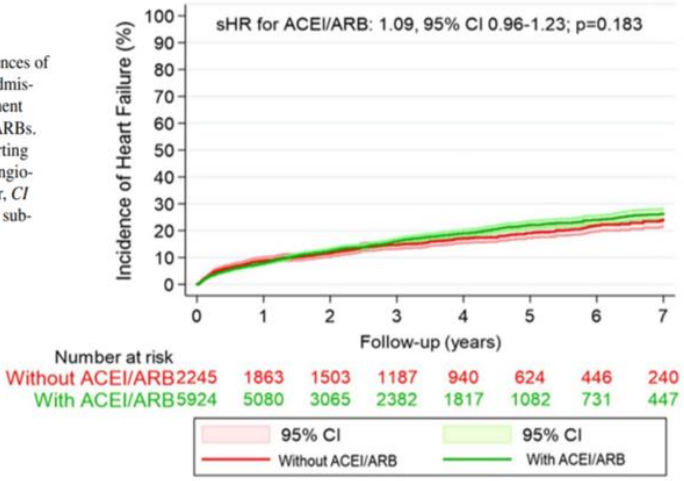


Fig. 2 Unadjusted incidences of follow-up heart failure admissions according to treatment with or without ACEIs/ARBs. *ACEI* angiotensin-converting enzyme inhibitor, *ARB* angiotensin II-receptor blocker, *CI* confidence interval, *sHR* sub-hazard ratio

Lámina 57. Incidencia no ajustada de ingresos por IC en función del tratamiento con o sin IECA/ARA-II (se corresponde con Figura 2 del artículo original).
Reproducido con el permiso de Springer.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Treatment with ACEIs/ARBs was not associated with follow-up HF admissions (Fig. 2 *–Lámina 57-*) (univariate analysis sHR 1.09; 95% CI 0.96–1.23; p=0.183).

CIF for HF admission was 5.4 per 100 person-years (95% CI 5.1–5.8) in patients receiving ACEIs/ARBs versus 4.6 per 100 person-years (95% CI 4.2–5.2) in those not receiving ACEIs/ARBs. After PS matching (PSM), we found no significant association between ACEIs/ARBs and follow-up HF in the total post-AMI population (sHR 1.01; 95% CI 0.85–1.19; p=0.910). This was independent of the type of AMI: the sHR was 1.09 (95% CI 0.89–1.33; p = 0.367) for nonST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) and 0.85 (95% CI 0.63–1.15; p = 0.304) for STEMI (p > 0.05 for interaction).

Infuence of LVEF in Prognostic Impact of ACEIs/ARBs

We analysed the impact of ACEI/ARB therapy on admission according to LVEF. We observed a greater beneft in patients with LVEF <40% (Fig.3 *–Lámina 58-*).

Fig. 3 Unadjusted impact at discharge of ACEI/ARB treatment in post-acute myocardial infarction heart failure admissions with left ventricular ejection fraction as continuous variable, with frequency histogram. *ACEI* angiotensin-converting enzyme inhibitor, *ARB* angiotensin II-receptor blocker

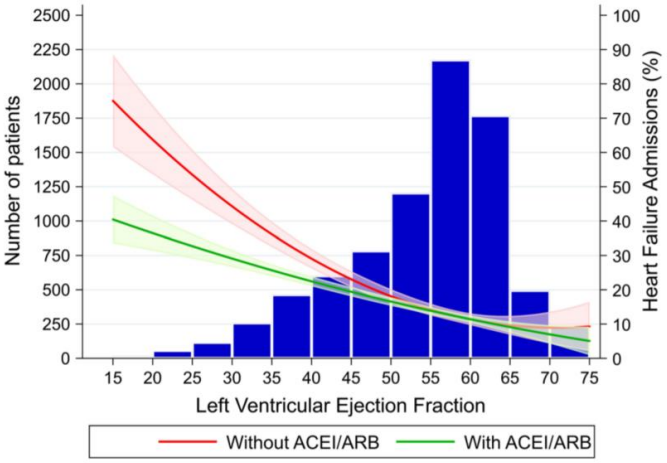


Lámina 58. Impacto pronóstico no ajustado del tratamiento con IECA/ARA-II en los ingresos por IC después de un IAM en función de la FEVI (se corresponde con la Figura 3 del artículo original).
Reproducido con el permiso de Springer.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

The benefit of ACEIs/ARBs in reducing HF admissions was especially evident in patients with LVEF ≤40%, even after PSM (Fig. 4 –*Lámina 59*-). ACEIs/ARBs were not associated with fewer follow-up HF admissions in patients with LEVf >40% (univariate analysis: sHR 1.10; 95% CI 0.95–1.27; p=0.197; IPW adjusting analysis: sHR 1.11; 95% CI 0.95–1.29; p=0.192; PSM analysis: sHR 1.12; 95% CI 0.92–1.36; p=0.248).

However, ACEI/ARB use was associated with a signifcant reduction in HF admission rate in patients with LVEF≤40% (univariate analysis: HR 0.70; 95% CI 0.56–0.88; p=0.003; IPW adjusting analysis: HR 0.64; 95% CI 0.50–0.83; p=0.001; PSM analysis: HR 0.65; 95% CI 0.46–0.92; p=0.014).

Fig. 4 Adjusted incidences of follow-up heart failure admissions by groups of left ventricular ejection fraction, according to treatment with or without ACEIs/ARBs, after propensity score matching. *ACEI* angiotensin-converting enzyme inhibitor, *ARB* angiotensin II-receptor blocker, *LVEF* left ventricular ejection fraction

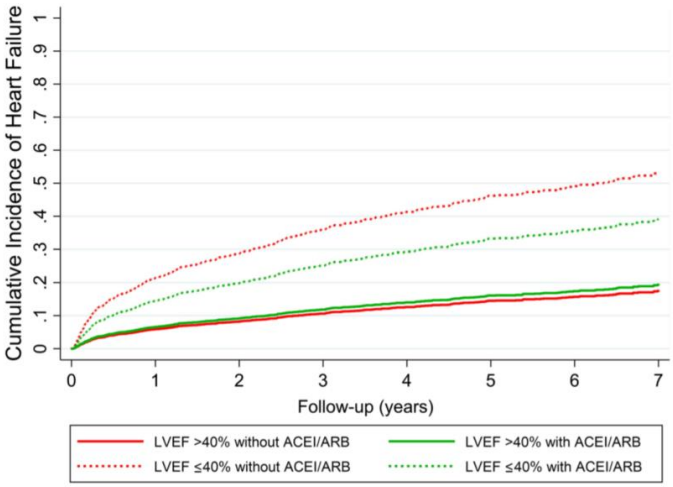


Lámina 59. Incidencias ajustadas de ingresos por IC en el seguimiento, en función de la FEVI y de la prescripción de IECA/ARA-II (se corresponde con la Figura 4 del artículo original).
Reproducida con el permiso de Springer.

Discussion

The main fnding of our study, based on a contemporaneous population of patients with AMI, was that ACEI/ARB treatment was signifcantly associated with a lower number of HF admissions only in patients with

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

LVEF≤40%, not in patients with LVEF> 40%. The absence of beneft from ACEIs/ ARBs in patients with LVEF>40% in terms of hospitalization for HF is consistent with other non-contemporaneous studies such as the PREAMI[96] and APRES[183] trials. Our study highlights the need for contemporary prospective randomized studies that analyze the beneft of treatment with ACEIs/ARBs in reducing HF admissions after myocardial infarction. Most of the published trials and studies investigating the impact of ACEI/ARB treatment after an AMI based their fndings on patients with LVEF ≤40%, with only a few focusing on patients with LVEF>40%. Moreover, the clinical benefts of ACEI/ARB treatment post-AMI have generally been reported in terms of mortality and combined cardiovascular endpoints. The role of ACEIs/ARBs in postAMI HF admission has only rarely been specifcally studied, especially in patients with LVEF>40%. Flather et al.[184] published a systematic overview based on data from fve long-term randomized trials (SAVE [76], AIRE [77], TRACE [80], and SOLVD treatment[68] and prevention[69]). They evaluated HF admission rates but only included patients with LVEF≤40%. The authors showed an HF admission rate of 11.9% in the ACEI group versus 15.5% in the control group, with a follow-up of 15–42 months (HR 0.73; 95% CI 0.63–0.85). These results were similar to ours regarding patients with LVEF≤40%. Nevertheless, it is important to highlight that our results were found in a contemporaneous population with a higher rate of PCI (>70 vs. <20% in TRACE, AIRE, SAVE, and SOLVD) and higher prescription rates for other evidence-based drugs for post-acute coronary síndrome (ACS) patients (i.e., rates of dual antiplatelet therapy, β-blockers, and statin prescriptios. Widespread implementation of timely reperfusión has not only increased the survival of patients with AMI but also changed its pathophysiology, with significantly better myocardial healing and remodeling in reperfused infarctions, resulting in a post-AMI myocardium less vulnerabl to arrythmia and HF[185].

Our study showed that, despite improvements in coronary revascularization and treatment of AMI, ACEIs/ARBs remain useful in reducing post-AMI follow-up HF in patients with LVEF<40%.

In the APRES trial[183], which compared an ACEI (ramipril) versus placebo in patients with AMI undergoing revascularization and with mid-range LVEF (30–50%), the authors found no beneft in HF hospitalization between groups (relative risk 0.89; 95% CI 0.31–2.54; p= 0.89) with an

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

extended follow-up (mean 5.8 years)[186]. In the PREAMI study[96], a randomized trial specifcally designed to assess the efect of an ACEI (perindopril) in patients aged > 65 years with LVEF ≥ 40% after an AMI without coronary revascularization, ACEI therapy was not associated with less hospitalization for HF after a follow-up of 12 months (absolute risk reduction 0.01; 95% CI −0.01 to 0.02; p=0.24). Both APRES and PREAMI corroborate our fndings, giving more consistency to the hypothesis of a continuous and inverse relationship between LVEF and the beneft of ACEI/ARB treatment in follow-up post-AMI HF, with greater benefcial efect on low LVEF, reaching a nadir of neutral efect around an LVEF of 40%.

However, the PREAMI trial also found that end-diastolic LV volume was signifcantly lower in the ACEI group, which suggests that the beneft of ACEI use after an AMI mainly depends on its infuence on ventricular remodeling[187]. Neurohumoral inappropriate activation and pathological ventricular remodeling are mechanisms involved in HF development. In patients with reduced LVEF, remodeling is mainly determined by oxidative stress secondary to ischemia, which leads to progressive myofbrillar damage, loss of cardiomyocytes, and ulterior fbrosis caused by collagen replacement[188]. Conversely, remodeling mechanisms in patients with preserved LVEF essentially depend on infammation pathways[187,189], which could explain the lower beneft of ACEIs/ARBs in this group of patients with LVEF>40%[190].

Limitations

To the best of our knowledge, this was the frst study to directly evaluate the impact of ACEI/ARB prescriptions in HF admission according to LVEF post-AMI in the contemporary era, with high rates of revascularization and adjuvant optimal medical treatment. However, our study had some limitations. First, this was a retrospective observational study, with the limitations inherent to this type of design. Although we conducted multivariable and PS adjusting analysis, our study was a nonrandomized sample, and residual confounding is probable. Second, we only studied patients who survived the hospital stay; consequently, we did not investigate the role of in-hospital ACEI/ARB use. Several investigators in the

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

thrombolysis era have shown that the benefit occurs during the first few days after ACS, suggesting that mechanisms other than benefits on the remodeling process may play a role[40]. Third, we compared the benefts of ACEI/ARB use in terms of reducing post-AMI HF based on medications at discharge. In addition, the prescription dose, long-term adherence, discontinuation, incidence of adverse events, and drug information after discharge were not available. Fourth, we did not differentiate between ACEIs and ARBs. Although several authors have shown that both ACEIs and ARBs show equal benefit, others have reported marked diferences between the two drugs[173]. Fifth, we recognize the weakness of our endpoint (hospitalization for HF), as hospitalization may be infuenced by many factors not directly linked to disease severity (e.g., environment, family support, wealth, etc.). Unfortunately, we have no data about the time course of hospitalizations for HF. It would also be interesting to know whether ACEIs/ ARBs exert a benefcial efect in reducing the severity of HF. Finally, the sample size did not allow analysis of subgroups (e.g., STEMI/NSTEMI, diabetes, chronic kidney disease, etc.).

Conclusion

Our results indicate that post-AMI ACEI/ARB use is associated with fewer HF admissions in patients with LVEF≤40% but not in those with LVEF>40%. Further prospective randomized studies are needed to confrm the absence of beneft from ACEI/ARB treatment in reducing post-AMI HF admissions in patients with HF with preserved ejection fraction.

KEY POINTS

- *Development of heart failure is a predictor of a worse prognosis in patients post-acute myocardial infarction (AMI).*
- *Evidence based on contemporary populations for the use of ACEIs/ARB post-AMI with LVEF>40% is scarce.*
- *In AMI patients treated according to current recommendations (PCI and optimal medical therapy), ACEI/ARB have only shown benefit in reducing HF admissions when LVEF is≤40%.*
- *No further beneft is found in terms of avoiding HF admission with ACEIs/ARBs in patients with LVEF>40% after an AMI.*

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

7.3.3. Artículo 3

- Título original: "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Versus Angiotensin II Receptor Blockers in Acute Coronary Syndrome and Preserved Ventricular Ejection Fraction"
- Autores: María Cespón-Fernández, Sergio Raposeiras-Roubín, Emad Abu-Assi, Isabel Muñoz Pousa, Berenice Caneiro Queija, Rafael José Cobas Paz, Pablo Domínguez Erquicia, Luis Manuel Domínguez Rodríguez, Elena López Rodríguez, María Castiñeira Busto, Saleta Fernández Barbeira, Andrés Íñiguez Romo.
- Identificación del artículo:
  - DOI: 10.1177/0003319720946971
  - PMID: 32757765
  - Año de publicación: 2020
  - Volumen: 71(10); páginas: 886-893
- Identificación de la revista científica:
  - Título: Angiology
  - ISSN: 0003-3197; eISSN: 1940-1574
- Calidad científica de la revista:
  - Factor de impacto en 2019: 2,244
  - Q2. Índice H: 59
- Descripción general de la revista:

"Con una presentación de artículos originales revisados por pares, revisiones e informes de casos relacionados con todas las fases de todas las enfermedades vasculares, Angiology ofrece más que una revista de cardiología típica. Con aproximadamente 1000 páginas por año que cubren

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

métodos de diagnóstico, enfoques terapéuticos e investigación clínica y de laboratorio, Angiology se encuentra entre las publicaciones más informativas en el campo de las enfermedades vasculares y cardiovasculares periféricas."

- Contribuciones específicas del doctorando al artículo:

Concepción y diseño del trabajo, análisis e interpretación de los datos. Envío y revisión del manuscrito.

- Documento publicado:

A continuación se adjunta el trabajo publicado.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ABSTRACT:

Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) and angiotensin II receptor blockers (ARB) showed comparable survival results in patients with heart failure (HF) and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF). However, there is lack of evidence of the comparative effectiveness in preserved LVEF patients after an acute coronary syndrome (ACS). The aim of this study was to evaluate whether the selection between ACEi and ARB in preserved LVEF after an ACS confers a prognostic benefit, based on real life results. We analyzed a cohort of 3006 contemporary patients with LVEF 40% after an ACS. A propensity score matching and Cox regression analysis were performed to assess the association between treatment and events (death, acute myocardial infarction [AMI], HF, and combined event) for a mean follow-up of 3.6 + 2.1 years. We found no significant differences between ACEi/ARB for all-cause mortality (hazard ratio [HR] for ARB: 0.95, 95% CI: 0.70-1.29), AMI (HR for ARB: 1.34, 95% CI: 0.95-1.89), HF (HR for ARB: 1.11, 95% CI: 0.85-1.45), or combined end point (death, AMI and HF: HR for ARB: 1.14, 95% CI: 0.92-1.40). In conclusion, there are no prognostic differences between the use of ACEi and ARB in patients with LVEF 40% after ACS. Further prospective studies are needed to confirm our results.

MANUSCRIPT:

Introduction:

The inhibition of the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) after an acute coronary syndrome (ACS) has been associated with a clear benefit in terms of mortality[191]. Furthermore, the prognostic impact of neurohormonal blockade varies depending on the left ventricular ejection fraction (LVEF)[76,77,80,192]. However, this evidence comes from older studies in which percutaneous coronary intervention (PCI) was not the standard of care. Recent studies, based on contemporaneous data (with high rates of PCI and optimal medical treatment), have reported the results of a real-world population analysis. It was observed that while the benefit is clear for

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

patients with depressed LVEF, there are only some subgroups of patients with preserved LVEF that would benefit from the use of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) and angiotensin II receptor blockers (ARB; essentially, those with ST-elevation myocardial infarction [STEMI])[193,194].

International clinical practice guidelines for the management of ACS establish ACEi as a drug of first choice over ARB for treating all ACS patients in the absence of contraindications[104,162]. Those guidelines propose the use of ARB as an alternative for patients who are intolerant to ACEi without setting any efficacy criteria between both therapies (ACEi vs ARB).

However, there is no comparison between both drugs to support this recommendation. In our study, we aim to analyze the longterm prognostic impact of ACEi versus ARB in ACS patients with preserved LVEF

Material and Methods:

The data analyzed in this study were obtained from the CardioCHUVI registry (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03664388). This is a retrospective clinical registry that included all consecutive patients admitted for ACS to the University Hospital of Vigo (Spain) between 2010 and 2016. For the purpose of the present study, we excluded patients who had died during hospitalization, those with LVEF 40% and also those who had not been treated with ACEi/ARB at hospital discharge. The final study cohort included 3006 patients (Figure 1 –*Lámina 60-*). We performed the study in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, and the local ethics committee provided approval before the start of the study. The primary end point was a combination of all-cause death, acute myocardial infarction (AMI) and heart failure (HF) during follow-up. As secondary end points, we separately analyzed mortality from any cause, AMI and HF for each of the treatment groups. Diagnosis of AMI was based on the universal definition of AMI[161]. Diagnosis of HF was based on the definition recommended in the current European HF guidelines[160]. For this purpose, we considered all hospitalizations after hospital discharge for ACS in which HF was a primary diagnosis.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

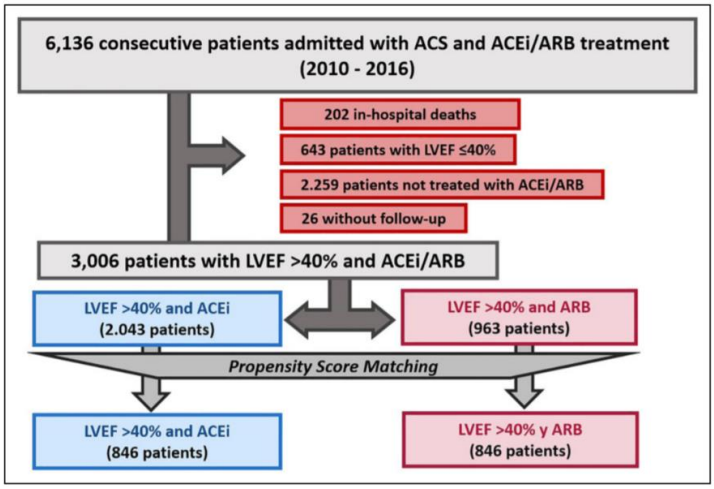


Figure 1. Flowchart of study population. ACEi indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; ACS, acute coronary syndrome; ARB, angiotensin II-receptor blocker; LVEF, left ventricular ejection fraction.

Lámina 60- Diagrama de flujo de la población de estudio (se corresponde con la Figura 1 del artículo original).
Reproducido con el permiso de SAGE.

Statistical analysis

This was performed with SPSS version 25.0, R version 3.2.2, and Stata MP64 version 14.1. Baseline characteristics according to treatment with ACEi or ARB were described by using number and percentage for categorical data and standardized mean difference for continuous data, respectively. Differences in characteristics were assessed by using χ^2 tests and 2-sample Student *t* tests. The association between ACEi or ARB exposure and events was studied in robust Cox proportional hazards models with adjustment for potential confounders at baseline. The multivariable model risk adjustment was performed with all variables associated with postdischarge major cardiovascular events based on clinical plausibility or $P < .05$ in the univariate Cox analyses. Because of important differences in key baseline characteristics depending on prescription of ACEi or ARB therapy (Table 1 –*Lámina 61*-), we assessed the association between ACEi or ARB exposure and cardiovascular events using a propensity score matching (PSM) analysis. Propensity scores (PS) were estimated using a nonparsimonious multivariable logistic regression model, with ACEi

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

therapy as the dependent variable and those characteristics that differed between patients treated and not treated with ACEi or ARB (Table 1 –*Lámina 61*-) as covariates. We applied a greedy 1:1 matching algorithm without replacement and defined optimal matching as a SD of 0.2. Subsequent PSM was performed to assemble a cohort in which all the measured covariates would be well balanced across both groups (ACEi and ARB, Table 1 –*Lámina 61*-). In the PS-matched population (constituted by 2 groups of 846 patients with similar characteristics according to prescription of ACEi or ARB), the reduction in the rate of death, reinfarction, and HF was compared using a robust stratified Cox regression model. Results were expressed as hazard ratio (HR) with its 95% CI. The effect of ACEi versus ARB was graphically represented in Kaplan-Meier curves. A 2-sided P < .05 was considered significant.

Table 1. Baseline Characteristics Before and After PSM According to ACEi/ARB Prescription.

		Before PSM			After PSM		
Variables	Total (n = 3006)	ACEi (n = 2043)	ARB (n = 963)	*P*	ACEi (n = 846)	ARB (n = 846)	*P*
Age (years)	65.7 ± 12.6	63.9 ± 12.9	69.5 ± 11.2	<.0001	68.4 ± 11.8	68.8 ± 11.3	.486
Sex (female)	25.0%	23.1%	29.2%	<.0001	27.5%	28.0%	.871
Hypertension	74.3%	65.3%	93.5%	<.0001	93.4%	92.7%	.633
Diabetes mellitus	27.2%	23.2%	35.9%	<.0001	33.7%	32.4%	.605
Dyslipidemia	69.1%	67.2%	73.3%	0.001	74.6%	73.3%	.580
Previous CAD	27.0%	23.6%	34.2%	<.0001	32.0%	31.8%	.958
Previous HF	2.8%	2.3%	3.8%	.013	3.4%	3.5%	1.000
Previous cerebrovascular disease/ TIA	5.7%	4.8%	7.7%	.001	7.7%	7.3	.854
Peripheral artery disease	9.3%	8.2%	11.6%	.003	11.6%	11.0%	.759
Acute coronary syndrome							
Unstable Angina	11.1%	8.6%	16.6%	<.0001	14.5%	14.7%	1.000
STEMI	40.3%	48.3%	23.4%	<.0001	27.5%	26.2%	.584
Killip ≥ 2	11.0%	11.0%	11.0%	.996	10.6%	11.1%	.815
LVEF	57.0 ± 6.6	56.5 ± 6.7	58.1 ± 6.2	<.0001	57.9 ± 6.2	57.8 ± 6.2	.726
Multivessel	37.5%	37.3%	37.9%	.749	37.0%	37.6%	.841
Laboratory values							
Hemoglobin	14.2 ± 1.8	14.4 ± 1.7	13.8 ± 1.8	<.0001	14.0 ± 1.8	13.9 ± 1.7	.657
Creatinine clearance	88.4 ± 37.2	93.1 ± 37.4	78.4 ± 34.8	<.0001	83.4 ± 36.0	81.9 ± 34.5	.371
Percutaneous treatment							
PCI	76.6%	80.9%	67.7%	<.0001	70.2%	69.9%	.915
DES (among PCI)	61.2%	61.0%	61.7%	.812	59.4%	61.6%	.476
Complete rev.	38.0%	41.3%	30.9%	<.0001	33.2%	31.8%	.568
Medical treatment							
DAPT	85.5%	88.5%	79.0%	<.0001	81.8%	80.5%	.534
Ticagr./prasug.	13.7%	15.8%	9.4%	<.0001	10.3%	10.4%	1.000
OAC	6.5%	5.2%	9.0%	<.0001	7.6%	8.5%	.531
MRA	4.3%	4.2%	4.7%	<.0001	4.3%	4.5%	.905
βB	77.6%	81.0%	70.5%	<.0001	71.9%	72.9%	.664
Statins	93.8%	95.0%	91.3%	<.0001	93.3%	92.4%	.572

Abbreviations: ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; AMI, acute myocardial infarction; ARB, angiotensin II-receptor blocker; BB, β-blocker; CAD, coronary artery disease; Complete rev, complete revascularization; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; DAPT, dual antiplatelet therapy; DES, drug eluting stent; DM, diabetes mellitus; HF, heart failure; LAD, left anterior descending; LVEF, left ventricle ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; OAC, oral anticoagulation; PCI, percutaneous coronary intervention; PSM, propensity matching score; STEMI, ST-elevation myocardial infarction; TIA, transient ischemic attack; Ticag./prasug., ticagrelor or prasugrel.

Lámina 61. Características basales de la población de estudio, antes y después del PSM (se corresponde con la Tabla 1 del artículo original). Reproducido con el permiso de SAGE.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Results:

Among 3006 ACS patients with preserved LVEF, 2043 (68%) were discharged on ACEi treatment and 963 (34.4%) on ARBs. Table 1 shows the baseline characteristics stratified by each drug. Patients who were prescribed ACEi were younger, were at lower cardiovascular risk (with lower prevalence of diabetes mellitus, dyslipidemia, and hypertension), and had lower rates of previous cardiovascular disease (previous coronary disease, HF, peripheral, or cerebrovascular disease). Angiotensinconverting enzyme inhibitor was mainly prescribed for patients with ST-segment elevation ACS (STE-ACS), while ARB prescription was significantly higher in non-ST-segment elevation ACS (NSTE-ACS).

In relation to absolute values of clinical outcomes, we observed that during mean follow-up of 3.6 + 2.1 years, within the overall population, 392 (13.0%) patients died, 274 had an AMI (9.1%), and 442 were admitted for HF (14.7%).

The non-adjusted incidence rate for mortality was 3.03 cases/100 person-year for ACEi and 4.85 cases/100 personyear ARB. The incidence rates for re-AMI were 2.31 events/ 100 person-year for ACEi and 3.50 events/100 person-year for ARB and for HF were 3.63 events/100 person-year for ACEi and 6.12 events/100 person-year for ARB.

We performed a PSM and obtained 2 groups of 846 patients of comparable baseline characteristics. We did not find differences in postdischarge outcomes (Table 2 *–Lámina 62-*) or survival analysis (Figures 2 and 3 *–Láminas 63 y 64-*): death from any cause (HR for ARB: 0.952, 95% CI: 0.70-1.29), AMI (HR for ARB: 1.34, 95% CI: 0.95- 1.89), HF (HR for ARB: 1.11, 95% CI: 0.85-1.45), and combined event of the 3 previous end points (HR for ARB: 1.14, 95% CI: 0.92-1.40).

Table 2. Clinical Outcomes Before and After PSM According to ACEi/ARB Prescription.

	HR for ARB (before PSM)	HR for ARB (after PSM)
All-cause mortality	HR: 1.59; 95% CI: 1.30-1.95	HR: 0.95; 95% CI: 0.70-1.29
_Re-AMI	HR: 1.51; 95% CI: 1.19-1.92	HR: 1.34; 95% CI: 0.95-1.89
Heart failure	HR: 1.68; 95% CI: 1.40-2.03	HR: 1.11; 95% CI: 0.85-1.45
Combined end-point (death, AMI, HF)	HR: 1.49; 95% CI: 1.29-1.71	HR: 1.14; 95% CI: 0.92-1.40

Abbreviations: ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; AMI, acute myocardial infarction; ARB, angiotensin II-receptor blocker; HF, heart failure; HR, hazard ratio, PSM, propensity matching score.

Lámina 62. Eventos clínicos en función de la prescripción de IECA/ARA-II, antes y después de la apliación del PSM (se corresponde con la Tabla 2 del artículo original).
Reproducido con el permiso de SAGE

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

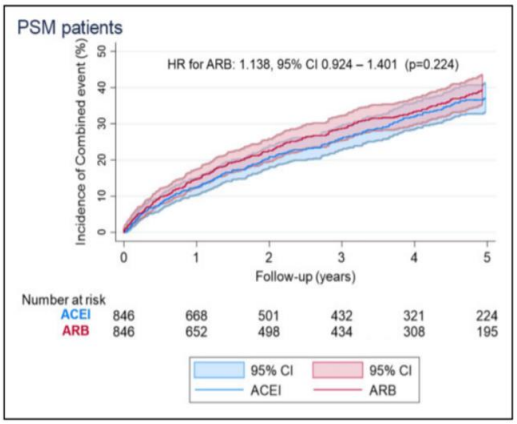


Figure 2. Incidences of combined event (all-cause death, acute myocardial infarction, and heart failure) according to treatment with ACEi or ARB. ACEi indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; AMI, acute myocardial infarction; ARB, angiotensin II-receptor blocker; HR, hazard ratio; PSM, propensity score matching.

Lámina 63. Incidencia del evento combinado según el tratamiento recibido (se corresponde con Figura 2 del artículo original). ***Reproducido con el permiso de SAGE***

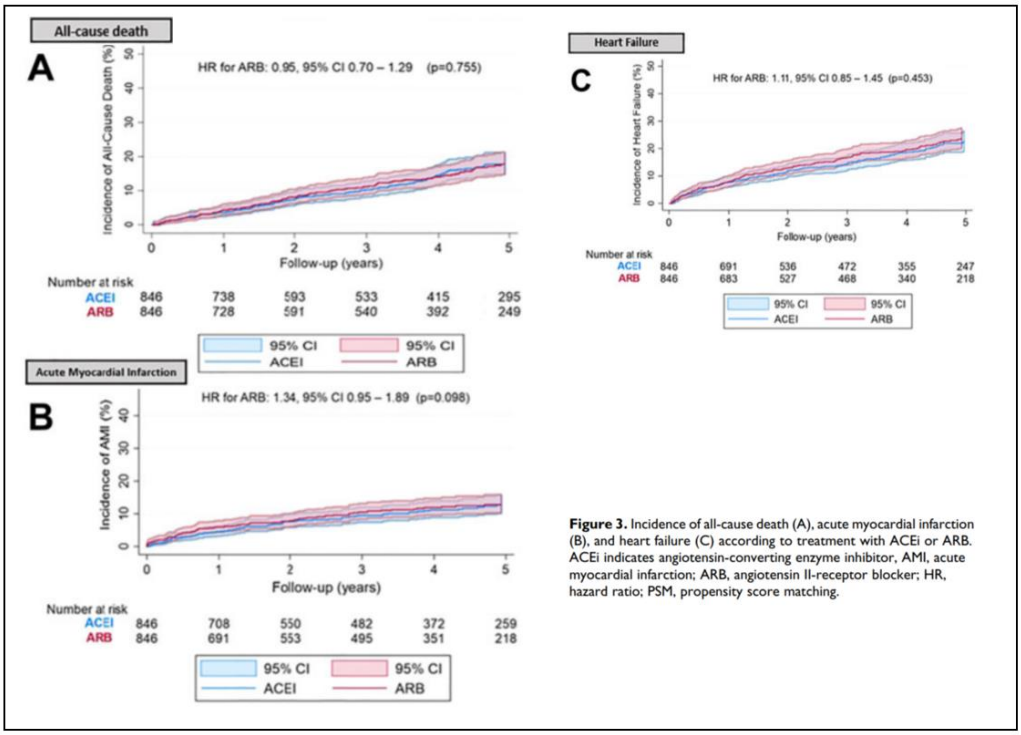


Figure 3. Incidence of all-cause death (A), acute myocardial infarction (B), and heart failure (C) according to treatment with ACEi or ARB. ACEi indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor, AMI, acute myocardial infarction; ARB, angiotensin II-receptor blocker; HR, hazard ratio; PSM, propensity score matching.

Lámina 64. Incidencia de diferentes eventos según el tratamiento recibido (se corresponde con Figura 3 del artículo original). ***Reproducido con el permiso de SAGE.***

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

In addition, we compared the prognostic benefit between ACEi and ARB in patients with ST-elevation ACS (STE-ACS) and patients without ST-elevation ACS (NSTE-ACS). We did not observe differences between both drug classes regarding the incidence of the combined event (HR for ARB: 1.03, 95% CI: 0.85-1.24; P ¼ .796 for NSTE-ACS vs HR for ARB: 1.82, 95% CI: 0.82-1.70; P ¼ .366 for STE-ACS), AMI (HR for ARB: 1.03, 95% CI: 0.75-1.43; P ¼ .839 for NSTE-ACS vs HR for ARB: 1.36, 95% CI: 0.65-2.83; P ¼ .409 for STE-ACS), or HF (HR for ARB: 1.04, 95% CI: 0.81-1.34; P ¼ .768 for NSTE-ACS vs HR for ARB: 1.02, 95% CI: 0.63-1.65; P ¼ .936 for STE-ACS; Figure 4 –*Lámina 65*-).

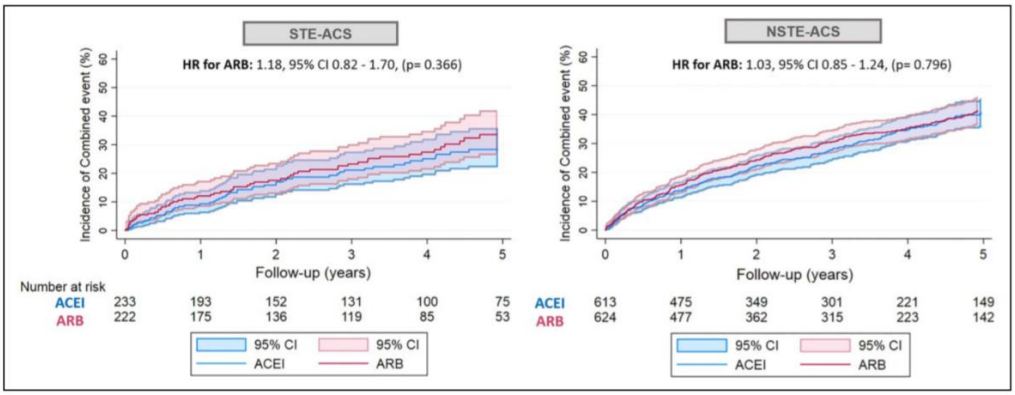


Figure 4. Incidences of combined event (all-cause death, acute myocardial infarction, and heart failure) according to treatment with ACEi or ARB by groups (NSTE-ACS vs STE-ACS). ACEi indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II-receptor blocker; HR, hazard ratio; NSTE-ACS, non-ST elevation acute coronary syndrome; STE-ACS, ST elevation acute coronary syndrome.

Lámina 65. Incidencias del evento combinado para los diferentes tratamientos en función del tipo de SCA (se corresponde con Figura 4 del artículo original). ***Reproducido con el permiso de SAGE.***

A subgroup analysis was also performed in a multivariate Cox regression analysis without prognostic differences between ACEi and ARB (Figure 5 –*Lámina 66*-).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

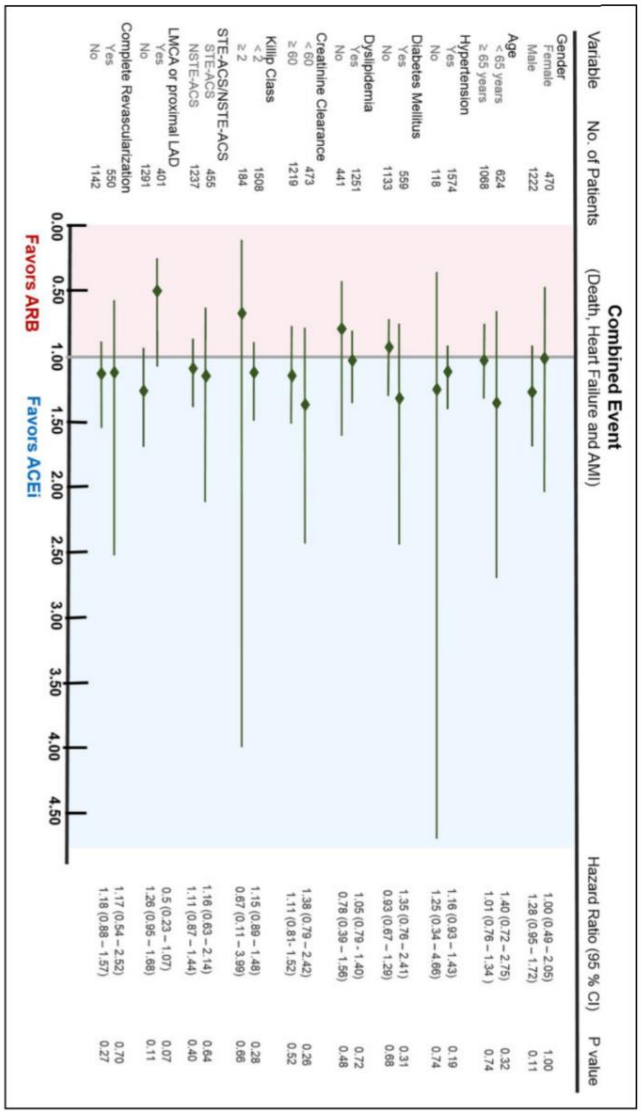


Figure 5. Multivariate Cox regression analysis for primary end point (all-cause death, AMI, and/or HF) between treatments groups (ACEi vs ARB), adjusting by clinical characteristics and cardiovascular risk factors. ACEi indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; AMI, acute myocardial infarction; ARB, angiotensin II-receptor blocker; HF, heart failure; LAD, left anterior descending; LMCA, left main coronary artery; NSTE-ACS, non-ST elevation acute coronary syndrome; STE-ACS, ST elevation acute coronary syndrome.

Lámina 66. Análisis multivariado por regresión de Cox para el evento primario combinado en función del tratamiento recibido, para diferentes subgrupos de pacientes (se corresponde con la Figura 5 del artículo original).
Reproducida con el permiso de SAGE.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Discussion

Our study compared the effectiveness of ACEi versus ARB in patients with preserved LVEF after an ACS, based on contemporaneous and real-world data. We found that there are no differences between both therapies in terms of mortality, reAMI, or HF development. We found no differences in the effectiveness of these drugs in the subgroup analysis according to clinical characteristics at admission (ACS type, proximal vessel disease, Killip class, or renal impairment) and cardiovascular risk factors (DM, dyslipidemia, or hypertension).

The absence of benefit of one therapy over the other is consistent with other clinical trials and observational studies[81,82]. However, the small percentage of patients with preserved LVEF and without HF included in their cohorts make the results not completely valid for our target population: patients with preserved LVEF after an ACS.

In recent years, several studies have been published that point toward the possible prognostic difference between ACEi and ARB given their distinct pharmacological mechanisms of action and different target in the neurohormonal cascade[195-198]. Specifically in patients with history of ischemic heart disease, a recent meta-analysis shows that ACEi provide a potentially important blood pressure–independent clinical benefit, which is not present in ARB treatment[197]. There are defined pathophysiological bases that explain the different pharmacological properties and effects of both therapies. Angiotensinconverting enzyme inhibitor act by decreasing angiotensin II synthesis and inhibiting the bradykinin degradation to inactive peptides whereas ARB directly prevent the activation of AT1 receptor, which could lead to a significantly increase in angiotensin II levels and upregulation of AT2 receptors. AT2 receptors are involved in hypertrophy, proatherogenic, and pro-inflammatory effects as well as in angiogenesis inhibition[198]. However, the real benefit of one drug over the other in patients with preserved LVEF has not been fully evaluated in contemporary populations of patients with ischemic heart disease. VALIANT trial demonstrated that ARBs are a clinically effective alternative for ACEis in improving survival and reducing cardiovascular morbidity after an AMI. Nevertheless, this study only included patients with

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

reduced LVEF (<35%), which does not allow calidating these results to patients with preserved ventricular function[82].

OPTIMAAL trial was also carried out in patients after an AMI to compare ACEi and ARB. They found that ARB was associated with a significant increase in CV mortality after 2.7 years of follow-up, but this trend in favor of ACEi did not satisfy the trial's noninferiority criteria. However, PCI was performed in very few patients (15%) and they only included patients with preserved LVEF when presenting along with acute HF at admission[81].

In recent years, several studies aimed to assess whether there are prognostic differences between ACEi and ARB depending on the type of ACS. In non-STEMI (NSTEMI)-ACS patients, Kim et al.[199] showed that ACEi was related to a decrease in the occurrences of MACE (major adverse cardiac events), any repeat revascularization and target vessel revascularization compared with ARB, during a 2-year follow-up period. The authors state that the differences observed could be related to the intimal neoformation blocking capacity that ACEi have in animal-model assays. Nevertheless, they found similar mortality cumulative incidences and re-MI incidence between the 2 groups and this corresponds to our findings on the absence of significant clinical differential benefit.

On the other hand, in STEMI-ACS patients, Yang et al recently reported similar beneficial effects between ACEi and ARB in terms of mortality and MI, reaffirming that both drugs can be used interchangeably in the context of ACS[194].

In relation to comparative effectiveness in different subgroups, some recent observational studies reported comparable effectiveness between ACEi and ARB post-ACS even in some special population as DM patients[173,200]. However, they did not segregate patients by LVEF, which does not allow drawing valid specific conclusions for these subgroups among preserved LVEF population. In our study, we did not find relevant differences between subgroups of patients based on clinical features and risk factors, as shown in Figure 5. Regarding clinical outcomes, we have presented our results in absolute value for complete follow-up period (3.6 + 2.1 years), relative value, and incidence rate. We are concerned about high mortality, re-AMI, and HF rates in post-ACS patients. Without a doubt, the high average age of our patients is one of the plausible explanations of these

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

results. On the other hand, our results are comparable with those of other recently published observational studies and clinical trials[201,202]. Nevertheless, we consider that they are suboptimal results and this constitutes a real challenge for improvement in contemporary cardiology.

Concerning follow-up time of the study, there are some studies that showed that prognostic differences between ACEi and ARB in post-AMI patients in the recent PCI-era were only evident after the second year from discharge, being equivalent before that period[203]. In this context, our study includes a broad follow-up period, which adds value to the obtained results: the long-term equivalence between both therapies.

Several recent observational studies have also compared the effectiveness of ACEi and ARB in combination with other drugs of proven efficacy in patients with chronic heart disease. The variety and the different direction of the results are surprising. It has been reported that ARBs offer better results if they are combined with statins[204]. However, including data about LVEF in these analyses could change the conclusions. Kim et al showed that in the group of patients with preserved LVEF and NSTEMI, although the mortality and re-MI reduction benefits were similar between the use of ACEi and ARB, the ACEi group showed more prominent ability to decrease the occurrences of MACE, any repeat revascularization, and target vessel revascularization compared with the ARB group during a 2-year follow-up period[199].

According to international clinical practice recommendations, ACEi should be the first choice drug over ARB. Angiotensin II receptor blockers are proposed as an alternative only in case of intolerance of ACEi, without setting an efficacy criteria. This recommendation is based on several studies and clinical trials whose conclusions are not completely applicable to the contemporary population of patients treated for AMI and, specifically, to those with preserved LVEF[163,205,206]. On the one hand, most of these studies were developed in a non-AMI scenario, in which the majority of patients had depressed LVEF or acute HF at admission. On the other hand, the current cohorts of patients with ischemic heart disease have significantly different baseline characteristics compared to those included in the studies. Nowadays, patients with ACS undergo a higher rate of percutaneous revascularization and optimal medical treatment (BB, dual antiplatelet treatment, statins, etc). These conditions suppose an intrinsic improvement

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

in survival and do not allow a complete extrapolation of former results. To our knowledge, our study is the first to compare ACEi versus ARB in a non-Asiatic population of patients with ACS and preserved LVEF. Based on our results, the use of both drugs could be equivalent in these patients. This could encourage the development of further investigation and, potentially, upgrade the indication for treatment with ARBs, at least, at the same level as ACEis in the context of ACS with preserved LVEF.

Our study has several limitations. Firstly, this was a retrospective observational study. Although we performed a PS adjusting analysis, our study was not randomized sample, and had the usual limitations and biases inherent to retrospective study designs. Second, the survival and prognosis benefits of ACEi or ARB were analyzed based on the principle of intention-to-treat since it is not possible to assess adherence or changes in treatment during follow-up. However, it should be noted that, according to previous studies, only a minority of patients undergo changes in RAAS inhibitors therapies in the first 3 years after an ACS[207,208]. We do not have either data about the treatment strategies performed (primary PCI or within 48 hours) nor information related to the infarct-related artery. This would be interesting to know whether ACEi offer some differential benefit compared with ARB based on earlier revascularization or depending on the affected coronary territory.

Despite these limitations, the results of the present study, showing the equivalent effectiveness of ACEi and ARB in patients with preserved LVEF after an ACS, are consistent with other recently published studies (in Korean population)[199,200]. This finding could constitute the basis for developing and guiding future clinical trial design that may have clinical impact on medical practice.

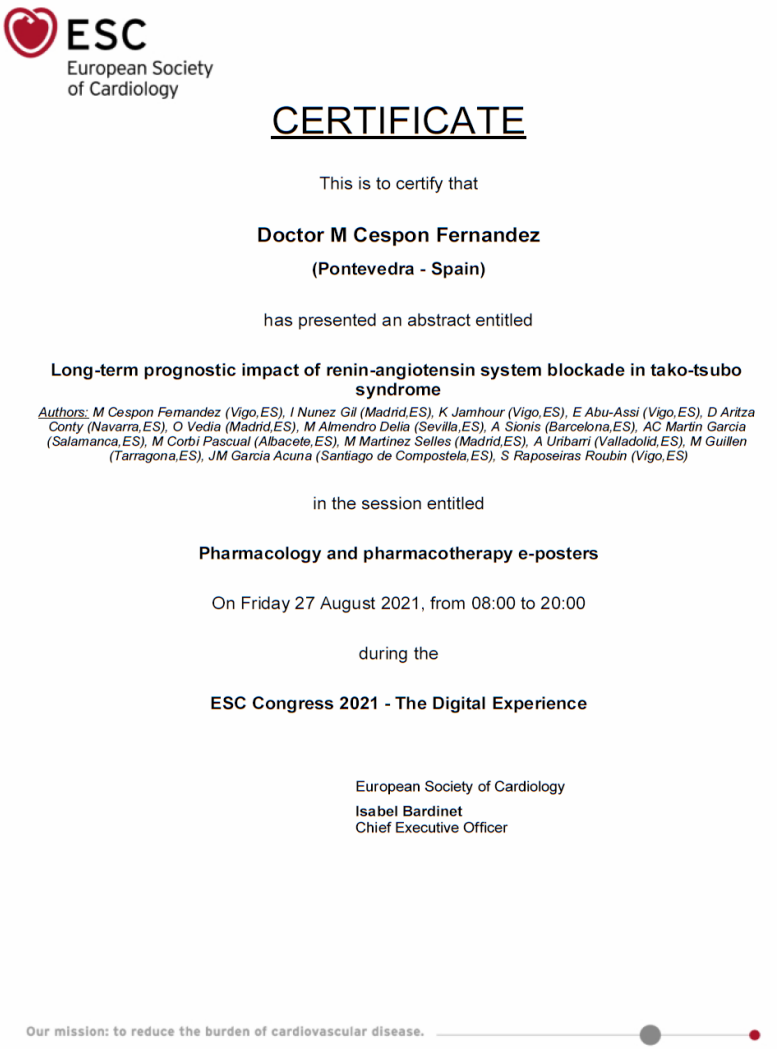
Conclusions

Angiotensin-converting enzyme inhibitor and ARB effectiveness in ACS patients with preserved LVEF is equivalent in terms of survival and strong cardiovascular end points, such as AMI or HF. This equality is maintained throughout the follow-up, even after statistical adjustments and subgroup analyses.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

7.3.4. Comunicación en congresos

- Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), 2021
- Localización: formato online, "The Digital Experience"



ESC
European Society of Cardiology

CERTIFICATE

This is to certify that

Doctor M Cespon Fernandez

(Pontevedra - Spain)

has presented an abstract entitled

Long-term prognostic impact of renin-angiotensin system blockade in tako-tsubo syndrome

Authors: M Cespon Fernandez (Vigo,ES), I Nunez Gil (Madrid,ES), K Jamhour (Vigo,ES), E Abu-Assi (Vigo,ES), D Aritza Conty (Navarra,ES), O Vedia (Madrid,ES), M Almendro Delia (Sevilla,ES), A Sionis (Barcelona,ES), AC Martin Garcia (Salamanca,ES), M Corbi Pascual (Albacete,ES), M Martinez Selles (Madrid,ES), A Uribarri (Valladolid,ES), M Guillen (Tarragona,ES), JM Garcia Acuna (Santiago de Compostela,ES), S Raposeiras Roubin (Vigo,ES)

in the session entitled

Pharmacology and pharmacotherapy e-posters

On Friday 27 August 2021, from 08:00 to 20:00

during the

ESC Congress 2021 - The Digital Experience

European Society of Cardiology
Isabel Bardinet
Chief Executive Officer

Our mission: to reduce the burden of cardiovascular disease.

Headquarters: The European Heart House - Les Templiers - 2035, Route des Colles - CS 80179 BIOT - 06903 Sophia Antipolis Cedex - France
Tel. +33 (0)4 92 94 76 00 - Fax. +33 (0)4 92 94 76 01 - www.escardio.org

European Heart Agency: 29, Square de Meeus - 4th floor - B-1000 Brussels - Belgium - Tel. +32 (0)2 274 10 70
SOCIETE EUROPEENNE DE CARDIOLOGIE Association loi 1901 - Déclaration du 08/04/1992 Nº 1/10006 J.O. Nº 18 du 29/04/1992 - SIREN 403 299 480
Association immatriculée au registre des opérateurs de voyages nº IM006110075

8. DISCUSIÓN:

8.1. CONSIDERACIONES GENERALES

La presente investigación tiene como objetivo principal la actualización del análisis del beneficio pronóstico que proporciona el tratamiento con inhibidores del SRAA en el contexto del SCA en la era del ICP. En concreto, busca dar respuesta a si el tratamiento con IECA o ARA-II ofrece un beneficio pronóstico en la población en la que es más dudoso su papel en la actualidad: pacientes con FEVI conservada.

A través de varios estudios observacionales y retrospectivos, con grandes muestras poblacionales de ámbito local, nacional e internacional, se han analizado diferentes escenarios que permitieron extraer conclusiones sobre el beneficio pronóstico actual y real de los IECA y ARA-II en el SCA.

Los principales hallazgos de la investigación se pueden puntualizar de la siguiente forma:

8.1.1. Resultados principales del estudio:

- El tratamiento con IECA o ARA-II se asoció con menor mortalidad en el primer año en pacientes con SCA sometidos a ICP. Aunque de forma global el uso de IECA o ARA-II en la población con SCA resultó beneficioso, al realizar un análisis por subgrupos en función de la FEVI, se observó que el tratamiento con estos fármacos sólo se asociaba con una mayor supervivencia en los pacientes con FEVI deprimida (≤40%), mientras que no se observó un beneficio significativo en los pacientes con FEVI conservada (>40%).

8.1.2. Resultados secundarios del estudio:

- Dentro del grupo de pacientes con FEVI conservada, en los que el beneficio asociado al tratamiento con IECA o ARA-II es más dudoso,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

se observó una disminución significativa de la mortalidad durante el primer año en los pacientes que habían sufrido un IAMCEST como evento índice.

- Asimismo, el tratamiento con IECA o ARA-II mostró una tendencia a la reducción de mortalidad en el primer año en pacientes con FEVI conservada y una o más características de alto RCV a hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca.
- En relación con el desarrollo de IC en el seguimiento, el tratamiento con IECA o ARA-II no se asoció con una reducción de la incidencia, de manera global, en los pacientes que habían sufrido un IAM. Sin embargo, el análisis por subgrupos en función de la FEVI mostró que el uso de IECA o ARA-II en pacientes con IAM sí se asoció con una menor incidencia de IC en aquéllos con FEVI deprimida, pero no en los que tenían FEVI conservada.
- No se encontraron diferencias significativas en la eficacia comparativa del tratamiento con IECA frente al tratamiento con ARA-II en términos de mortalidad, recurrencia de IAM e ingreso por IC en pacientes con SCA y FEVI conservada.
- Con respecto al SCA sin lesiones coronarias obstructivas, en el caso concreto del STT, el tratamiento con IECA o ARA-II no se asoció con un beneficio pronóstico en términos de supervivencia o recurrencia. El uso de IECA o ARA-II tampoco se asoció con una mayor recuperación de la FEVI en el seguimiento.

8.2. BENEFICIO PRONÓSTICO DEL TRATAMIENTO CON IECA O ARA-II EN EL CONTEXTO DEL SCA CONTEMPORÁNEO EN PACIENTES CON FEVI CONSERVADA:

Uno de los objetivos de la investigación fue el análisis del beneficio, en términos de mortalidad, del tratamiento con IECA o ARA-II en los pacientes con SCA en el escenario clínico contemporáneo. Es decir, en pacientes sometidos a coronariografía e ICP.

Nuestros análisis demostraron una menor mortalidad al año de seguimiento en los pacientes con SCA que fueron tratados al alta con IECA o ARA-II frente a los que no recibieron dicho tratamiento (mortalidad del 3,2% frente al 5,1%), ratificándose este hallazgos con los diferentes métodos

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

estadísticos de ajuste (análisis multivariado, análisis de variables instrumentales y técnicas de PS matching).

Es difícil comparar estos resultados con los estudios publicados en la literatura previa, puesto que la evidencia más robusta (aquélla que mana de ensayos clínicos) se basa en una población de estudio muy diferente. Los ensayos clásicos en los que se testó la hipótesis del beneficio pronóstico de los IECA en el SCA datan de hace más de 25 años, lo que implica un contexto epidemiológico, clínico y terapéutico muy diferente del actual (con menores tasas de ICP, deficiente optimización del tratamiento médico coadyuvante, etc.). A fecha de hoy, y en base a nuestro conocimiento, no existen ensayos clínicos contemporáneos en los que se demuestre el beneficio de los IECA o ARA-II en la población global de pacientes con SCA sometidos a ICP. Por este motivo, nuestros resultados sólo se pueden comparar, de modo general, con los **ensayos clínicos** pivotales iniciales (de pacientes fundamentalmente sometidos a fibrinolisis), así como con otros **registros observacionales** que se analizarán a continuación.

Tal y como se expuso previamente, los pacientes incluidos en los **ensayos clínicos clásicos** no eran sometidos a técnicas de ICP (sólo en torno al 70% de ellos eran sometidos a terapias fibrinolíticas)[38-41] mientras que el 100% de la población de nuestro estudio (basado en el registro BleeMACS) fue sometida a ICP. Además, el porcentaje de pacientes con tratamiento médico óptimo coadyuvante es también significativamente menor en los ensayos clínicos clásicos (la prescripción de antiagregantes rondaba el 75% en los diferentes ensayos y la mayor parte de los pacientes seguían un régimen de antiagregación simple. Sólo aproximadamente un tercio de los pacientes recibía betabloqueantes)[38-41]. Esto supone intrínsecamente un beneficio pronóstico, con probable influencia en los resultados (tal y como se puede observar en la figura comparativa -*Lámina* 48- la mortalidad observada tanto basal como con el tratamiento neurohormonal es significativamente menor en la población del BleeMACS).

Si bien es verdad que la mayor parte de las muertes evitadas por IECA en los estudios clásicos eran precoces (durante la primera semana), también es necesario tener en cuenta que, dada la revascularización y el tratamiento médico deficitarios, la mayoría de las muertes registradas en los ensayos (cerca de 9 de cada 10)[40] se producía en el periodo intrahospitalario, probablemente por causas difícilmente modificables con el tratamiento con

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

IECA. Probablemente por este motivo los resultados del BleeMACS reflejan una mayor eficacia del bloqueo neurohormonal a largo plazo (12 meses).

A pesar de esto, tanto en los ensayos clínicos clásicos de modo general, como en nuestro estudio observacional contemporáneo, el beneficio del tratamiento con IECA parece indudable en el contexto del SCA. A continuación, en la figura, se refleja la eficacia comparativa entre nuestros resultados y los de los ensayos clínicos descritos.

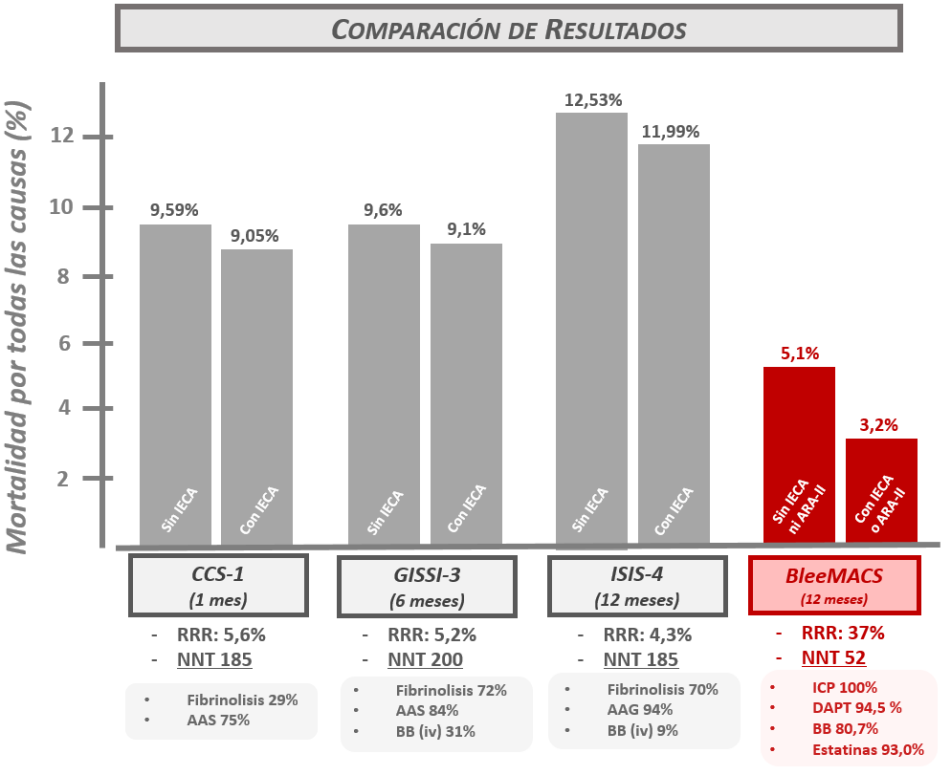


Lámina 67. Comparación de nuestros resultados (en pacientes contemporáneos) con los resultados de los ensayos clínicos clásicos

No obstante, existen algunos **registros retrospectivos contemporáneos**, con perspectiva universal (es decir, que incluyeron y analizaron de forma global a toda la población con SCA) con los que sí se puede establecer una comparación más directa de los resultados.

En 2010 se publicaron los resultados del análisis de un amplio registro sueco, el **registro RISK-HIA** (Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions)[166] de pacientes con IAM que evaluó el beneficio pronóstico del uso de IECA en cuanto a supervivencia. Encontraron una **asociación beneficiosa entre el uso de IECA y el aumento de supervivencia,** demostrando una reducción de la mortalidad del 24% al año de seguimiento, ajustada por PS matching, en los pacientes tratados con dicho fármaco frente a la población general de pacientes con IAM. El registro incluyó pacientes ingresados por un primer episodio de IAM desde 1995 a 2005, lo que posiblemente influyó en gran medida en las grandes diferencias basales que se encuentran en relación a nuestro estudio. A pesar del resultado globalmente concordante con el de nuestro trabajo, es llamativa la mayor mortalidad reportada tanto en pacientes tratados como no tratados con IECA (12,1% y 10,6% respectivamente) respecto a nuestros resultados (mortalidad del 5,1% y del 3,2% respectivamente), posiblemente en contexto de las diferentes características de la población de estudio (los pacientes del registro sueco presentaban un bajo porcentaje de ICP al alta del evento índice -26% vs. 100% en nuestro estudio- y un menorporcentaje de prescripción de fármacos con beneficio pronóstico -sólo el 87% de los pacientes recibían AAS y sólo el 50% recibían estatinas después del evento índice).

- Posteriormente, Amann et al.[164] publicaron en 2014 los resultados del **registro MONICA/KORA**, que incluyó un total de 3.544 pacientes post-IAM, tratados con betabloqueantes y antiagregantes al alta. Se trata de una población similar a la del registro BleeMACS y con un alto porcentaje de prescripción de otros tratamientos adyuvantes.

  Según los resultados publicados, y de la misma forma que en nuestro trabajo, el **tratamiento con IECA o ARA-II se asoció con un beneficio en la supervivencia al año de seguimiento**. Sin embargo, hay diferencias en cuanto a la mortalidad reportada: ellos reportan una

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

RRR durante el primer año del 26%, mientras que, en nuestro estudio, la RRR para el primer año es del 37%. De la misma manera, se reporta, de nuevo, una mortalidad global mayor que la observada en nuestro registro (mortalidad global de la población incluida del 9.3% en el registro MONICA/KORA vs el 3.7% en el BleeMACS). Posiblemente, las diferencias en la mortalidad observada y en la reducción de eventos tengan que ver fundamentalmente con el menor porcentaje de pacientes sometidos a revascularización (aunque la mayoría de los pacientes habían recibido alguna terapia de reperfusión, sólo el 69% de la población total habría sido sometida a ICP) así como la menor proporción de IAMCEST (40% frente al 57% del BleeMACs, que como se expondrá en posteriores apartados, tiene implicación pronóstica y parece relacionarse con un mayor beneficio de los IECA y ARA-II).

- En 2016, González-Cambeiro et al. publicaron los datos del **registro CardioCHUS-SCA[165]** compuesto por 2.784 pacientes con IAMSEST y sometidos a ICP. Se trata de un registro con una población muy similar a la de nuestro estudio, puesto que plantean la realización de ICP como un criterio de inclusión, y los porcentajes de tratamiento médico óptimo concomitante son muy elevados (más del 97% de la población recibían un régimen de DAPT, el 80% recibían betabloqueantes y cera del 90%, estatinas). Analizaron los datos después de aplicar PS matching y**, de manera similar a los hallazgos de nuestro estudio, reportaron una reducción significativa de la mortalidad asociada al tratamiento con IECA y ARA-II** (reducción absoluta del riesgo del 3,8%, con una HR de 0,77 entre los pacientes tratados y no tratados).

De esta manera, los resultados ofrecidos por nuestro estudio (el único basado en un registro de población contemporánea con diferentes tipos de SCA, sometida en su totalidad a ICP y con una terapia médica adyuvante adecuada) son congruentes con los previamente publicados, lo que reafirma la importancia de esta terapia en el contexto contemporáneo del SCA de manera global. Sin embargo, como se discutirá en los próximos apartados, la búsqueda del perfil de paciente que obtiene más beneficio con esta terapia es importante para obtener los mejores resultados.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

8.3. RESULTADOS DEL USO DE IECA O ARA-II EN EL SCA EN PACIENTES CON FEVI CONSERVADA.

El principal uso terapéutico clásico de los inhibidores del SRAA en el ámbito de la cardiología se dirige a pacientes con IC o disfunción ventricular, en los que el beneficio pronóstico asociado a estos fármacos es indudable. La evaluación del beneficio de los IECA y ARA-II en pacientes con **disfunción ventricular, en el contexto del SCA** ofreció resultados muy prometedores en los ensayos clínicos iniciales (AIRE[77], SAVE[76] y TRACE[80]) y posteriormente con los ensayos OPTIMAAL[81] y VALIANT[82]. El uso de IECA específicamente dirigido a los pacientes con IC clínica o disfunción ventricular **lograba reducir el NNT** de estas terapias de 125-185 pacientes, cuando se empleaba de manera universal en el SCA, a 14-20 pacientes cuando se dirigía a este perfil determinado. De esta forma, se sentó una indicación terapéutica en las guías de práctica clínica respaldada por un alto grado de evidencia para estos pacientes (clase IA)[105-107].

Por el contrario, los resultados de los ensayos clínicos realizados para la evaluación del beneficio del tratamiento de inhibidores del SRAA en el **contexto de SCA en pacientes con FEVI conservada** ofrecieron **resultados menos favorables**. De manera global, los resultados de los ensayos (PREAMI[96], SMILE-ISCHEMIA[97], JAMP[98] o SMILE-4[99]) muestran una tendencia a la reducción de eventos cardiovasculares en el seguimiento, pero no han logrado demostrar una asociación con el aumento de supervivencia. El hecho de que dichos ensayos se basaran en pacientes con tasas bajas de revascularización e ICP hace que los resultados sean, si cabe, todavía más difíciles de interpretar y trasladar a nuestra práctica clínica actual.

En nuestro trabajo, el uso de **IECA o ARA-II** en el contexto del SCA presentó un **beneficio estadísticamente significativo en términos de supervivencia en el grupo de pacientes con FEVI deprimida**, tanto en el análisis univariado como en los ajustados por diferentes métodos. El tratamiento con estos fármacos en pacientes con FEVI deprimida se asoció a un mayor beneficio en relación a lo observado en la población general con SCA sometida a ICP. Se registró una reducción relativa de la mortalidad del 46%, con un NNT para pacientes con FEVI deprimida de 38.

En el grupo de pacientes con FEVI conservada, si bien el tratamiento con IECA o ARA-II se asoció con una reducción significativa de la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

mortalidad en el análisis univariado, **no se alcanzó la significación estadística en los análisis multiavariado y ajustados**. Se observó una reducción de la mortalidad mucho más modesta que en el caso del grupo con FEVI deprimida, e incluso comparándolo con la población global con SCA. Se encontró una reducción relativa de la mortalidad del 15,7%, con un NNT de 200.

En general, el beneficio pronóstico del uso de IECA o ARA-II en la población general, reflejados en los resultados en el BleeMACS, parece existir tanto para pacientes con FEVI conservada como deprimida (en los que el beneficio es indudablemente más patente). En comparación con los resultados de los ensayos clínicos clásicos, el BleeMACS ofrece resultados pronósticos más moderados en ambas direcciones:

- En el caso de los **pacientes con FEVI deprimida**, el **beneficio de los IECA o ARA-II en pacientes sometidos a ICP es indiscutible, aunque de menor envergadura** que en el caso de pacientes con FEVI deprimida no sometidos a estrategias de revascularización percutánea y con menores tasas de tratamiento médico adyuvante, probablemente por la disminución de la mortalidad inherente a estas terapias.
- En el grupo de **pacientes con FEVI conservada**, la tendencia al **beneficio, aunque modesto**, es superior a la observada en el ensayo PREAMI, en el que no se encontró una diferencia a favor de los IECA. En comparación con el ensayo JAMP, el beneficio pronóstico de los IECA o ARA-II fue inferior en el BleeMACS. No obstante, en necesario tener presente que en el JAMP, ya cerca del 80% de los pacientes habían sido sometidos a coronariografía, y que no era un ensayo expresamente dirigido a pacientes con FEVI conservada (el 10% de la población incluida presentaba FEVI deprimida).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

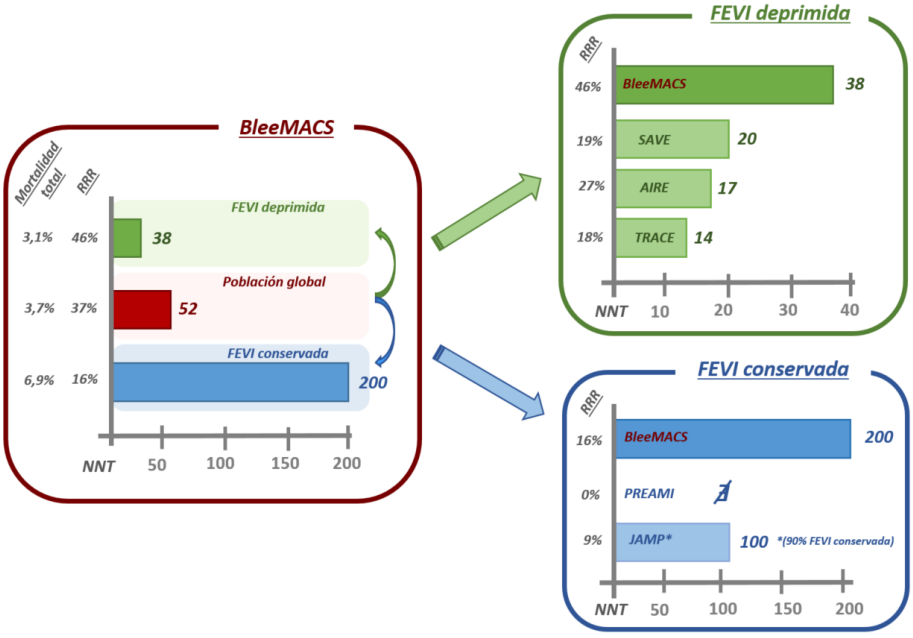


Lámina 68. Comparación de los resultados de nuestro trabajo frente a los ensayos clínicos previos sobre el beneficio pronóstico asociado al tratamiento con IECA/ARA-II en tres escenarios: pacientes con SCA de manera global, pacientes con FEVI deprimida y pacientes con FEVI conservada.

En los últimos años se han publicado varios estudios basados en **registros de pacientes más contemporáneos con FEVI conservada** para establecer el beneficio pronóstico del uso de IECA y ARA-II en el SCA.

- En el año 2021 se publicaron los resultados del seguimiento prospectivo (3 años) de un grupo de pacientes con IAM, FEVI conservada (FEVI ≥50%) y sometidos a ICP (en total, 6.236 pacientes), del registro coreano **KAMIR**[209]. Una amplia mayoría de participantes había sido tratada con IECA o ARA-II (82%). Al cabo de 3 años, se registró una mortalidad del 3,7% en el grupo de pacientes tratados con IECA, del 4,7% en los pacientes tratados con ARA-II y del 6,1% en los pacientes sin bloqueo neurohormonal. El *endpoint* primario (mortalidad y recurrencia de IAM) resultó ser significativamente menor en los pacientes tratados con IECA frente a los pacientes sin bloqueo neurohomonal entre el primer y el

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

tercer año (HR para los no tratados: 2,5; IC del 95% 1,6 – 3,9; p <0,001) pero no se alcanzó la significación al comparar los pacientes tratados con ARA-II frente a los que no recibieron bloqueo neurohormonal (HR para los no tratados: 1,8; IC del 95% 1,2-2,7; p =0,008). No obstante, tras aplicar técnicas de PS matching para eliminar diferencias basales de los grupos, sí se **logró la significación estadística para ambos tipos de fármacos.**

- Por otra parte, un **subanálisis del registro sueco RISK-HIA**[166] mostró una disminución en el riesgo de mortalidad ajustada para todos los diferentes grupos de FEVI (incluido el de pacientes con FEVI >50%) si bien **el impacto en la supervivencia era menor a medida que aumentaba la FEVI**.

Aunque cada uno de los estudios contemporáneos se basa en poblaciones con diferentes porcentajes de revascularización y tratamiento médico adyuvante, el análisis global de sus resultados muestra una tendencia al beneficio que contrasta con las conclusiones de los ensayos clásicos en los que el beneficio era muy escaso o nulo. Probablemente, este beneficio en el grupo población con FEVI conservada con alta tasa de ICP sea fruto de la heterogeneidad de los pacientes que lo conforman.

De esta manera, y como se discutirá en los siguientes apartados, existen subpoblaciones de pacientes con FEVI conservada que obtienen un especial beneficio de la terapia con IECA y ARA-II en el SCA.

8.3.1. Pacientes con FEVI conservada y diferentes tipos de IAM:

El análisis de los datos del registro BleeMACS, basado en métodos de PS matching, mostró que existe una asociación significativa entre el tratamiento con IECA o ARA-II y una mayor supervivencia al año de seguimiento en pacientes que presentaron un IAMCEST frente a los que habían sido ingresados por SCASEST (HR 0,44 con IC 95% 0,51-0,93).

Es difícil comparar estos resultados con ensayos clínicos con IECA o ARA-II puesto que la definición y criterios electrocardiográficos empleados eran, en la mayor parte de los casos, pocos específicos y obsoletos en relación a los empleados en la actualidad. Los ensayos que exploraron la posibilidad de un beneficio diferencial entre pacientes con distintos patrones electrocardiográficos dividían a los pacientes, fundamentalmente, en

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

aquéllos con IAM con onda Q e IAM sin onda Q, nomenclatura cada vez menos frecuente en la práctica habitual.

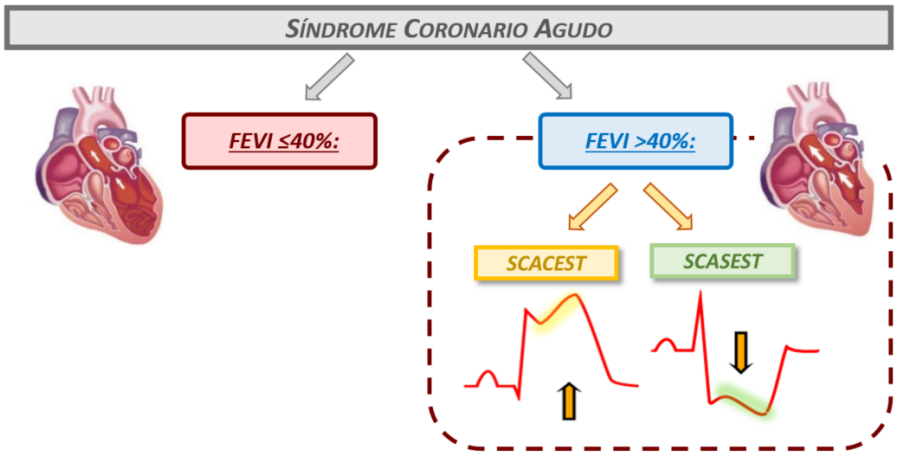


Lámina 69. Distribución de la población para el estudio: dentro del total de pacientes con FEVI conservada, se crearon dos grupos de estudio en función del tipo de SCA (SCACEST y SCASEST)

Más allá del cambio conceptual como criterio de inclusión o exclusión en los estudios, la segregación entre SCACEST y SCASEST tiene hoy en día importantes implicaciones terapéuticas, sobre todo en cuanto a los tiempos hasta la revascularización, que han impactado en la supervivencia inherente a ambas entidades. Los programas de angioplastia primaria y el ICP han disminuido significativamente la mortalidad y la morbilidad a corto y largo plazo asociada a los diferentes SCA, por lo que es posible que el grado de beneficio asociado clásicamente al bloqueo SRAA en este contexto esté sobredimensionado. Esto hace más difícil, si cabe, establecer una comparativa entre los resultados de nuestro estudio y los ensayos clínicos de los diferentes IECA o ARA-II.

La mayor parte de los ensayos describieron, como criterio de inclusión, cambios ECG diagnósticos o compatibles con isquemia, lo que en la práctica excluye a una importante cantidad de SCASEST sin expresión eléctrica, diagnosticados mediante técnicas analíticas.

Afortunadamente, en los últimos años se han publicado varios registros observacionales contemporáneos en los que se ha analizado el beneficio de

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

los IECA y ARA-II en pacientes con y sin elevación del segmento ST en el ECG diagnóstico. Aunque los resultados de los mismos permiten establecer conclusiones comparativas con nuestros hallazgos, **no existe, en nuestro conocimiento, ningún estudio que haya comparado activamente el beneficio pronóstico de los inhibidores del SRAA en SCACEST frente a SCASEST (incluyendo tanto angina inestable como IAMSEST)**.

- En 2019 se analizó un **subgrupo del registro KAMIR**[210] de casi 25.000 pacientes con IAM, sometidos a ICP con stents farmacoactivos y tratados con IECA o ARA-II. La población fue dividida en dos grupos, IAMCEST e IAMSEST, para conocer el impacto pronóstico del uso de IECA y ARA-II en cada uno de ellos a los dos años de seguimiento. Los autores concluyen que la incidencia acumulada de muerte por todas las causas y muerte cardiovascular fue significativamente menor en los pacientes con IAMCEST (2,1%) frente a los pacientes con IAMSEST (3%), (HR 1,39; IC 95% 1,04 – 1,77). Otros eventos cardiovasculares (reinfarto, revascularización total, etc) presentaron una incidencia similar entre ambos grupos.

  Existen limitaciones importantes a tener en cuenta, sin embargo, en relación a este registro. En primer lugar, carece de grupo control (pacientes no tratados con inhibidores del SRAA) con los que establecer una comparativa, por lo que la conclusión que establecen acerca de la reducción de la mortalidad asociada a inhibidores del SRAA es rebatible. Además, es oportuno destacar que este estudio incluyó tanto a pacientes con FEVI conservada como deprimida. De hecho, el porcentaje de sujetos con FEVI deprimida era considerablemente mayor en el grupo de pacientes con IAMCEST, si bien estas diferencias fueron paliadas mediante la aplicación de técnicas de pareamiento.
- **Una publicación posterior, basada también en el registro KAMIR**[209], estudiaba el beneficio diferencial del uso de IECA, ARA-II o la ausencia de tratamiento en pacientes con IAMCEST frente a los pacientes con IAMSEST, analizando únicamente sujetos con FEVI preservada. Los **pacientes con IAMSEST tratados con IECA tenían mejores resultados en los 3 años posteriores al IAM** frente a los que recibían ARA-II o no recibían tratamiento. En los pacientes que se presentaban como **IAMCEST se observó un beneficio pronóstico del uso tanto de IECA como de ARA-II** frente a los pacientes no tratados con inhibidores

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

del SRAA. La HR de mortalidad de los pacientes con IAMSEST tratados con IECA frente a los que no recibieron tratamiento fue 1,72 (IC del 95% 1,11 – 2,65) mientras que en los pacientes con IAMCEST fue de 2 (IC del 95% 1,29 – 3,10). Estos resultados siguen la línea de los obtenidos en nuestra investigación: parece existir un beneficio pronóstico mayor del uso de IECA o ARA-II en el contexto del IAMCEST frente al IAMSEST.

- Por el contrario, en un subanálisis basado en el **registro alemán MONICA**[164], **no se encontró una asociación entre el beneficio pronóstico de los pacientes con IAMCEST tratados con IECA/ARA-II, aunque sí se encontró una tendencia al beneficio en los pacientes con IAMSEST.** Este hallazgo contrasta con nuestros resultados. No obstante, y tal como se detalló previamente, existen diferencias importantes en las características basales que podrían explicar, al menos en parte, la divergencia de conclusiones, fundamentalmente en relación al porcentaje de pacientes revascularizados mediante ICP.
- En **2015, Parashar et al.**[167] publicaron los resultados de un **estudio de cohortes prospectivo unicéntrico** dirigido a evaluar la eficacia de los inhibidores del SRAA en pacientes con FEVI conservada sometidos a ICP en el contexto de un IAMCEST. La población de estudio estaba constituida por 988 pacientes (de los cuales, el 70% había recibido tratamiento al alta con IECA o ARA-II). Incluyeron únicamente, pacientes con un FGE >60ml/min/1.73m2, y no se especifica el porcentaje de prescripción de otros fármacos ni de revascularización completa. Los autores tampoco encontraron, en este caso, diferencias en la mortalidad entre los pacientes tratados y no tratados con IECA/ARA-II a los 6 meses, 1.5 y 10 años de seguimiento. Además, el NNT para prevenir una muerte fue muy elevado (en torno a 714 en el primer año y 189 en el segundo).

A continuación se resumen los principales hallazgos de los estudios antes citados:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

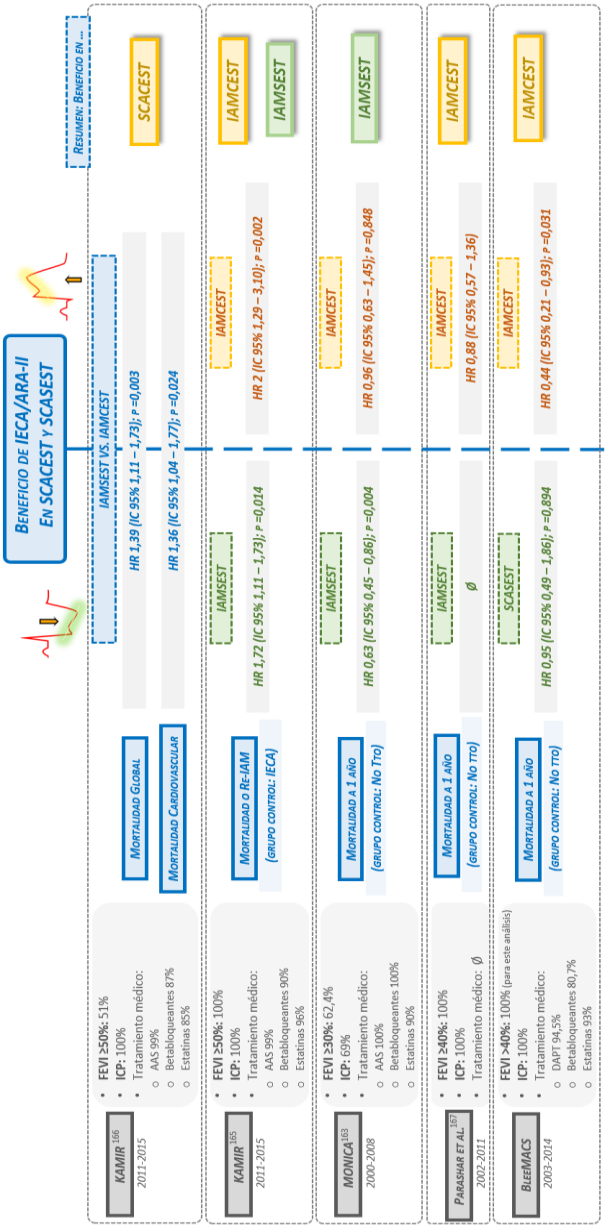


Lámina 70. Resumen de los principales resultados de los estudios que analizaron la eficacia de IECA y ARA-II en términos de mortalidad en función del tipo de SCA (SCACEST o SCASEST)

8.3.2. Pacientes con FEVI conservada y características de alto riesgo

Existen características de alto RCV que se asocian con un aumento de la morbimortalidad y empeoran el pronóstico de los pacientes con SCA.

De acuerdo con publicaciones previas, y tal y como se definen en las guías de práctica clínica, en el presente trabajo se han determinado como características de alto riesgo la HTA, la IR (filtrado glomerular estimado – FGE- <60 mL/min/1,73m^2), IC (ingreso previo por este motivo o clase Killip-Kimball >I en el evento índice) y la DM. La terapia con IECA o ARA-II ha demostrado ser útil en el contexto de todas ellas. Por este motivo, hemos estudiado el posible beneficio pronóstico del tratamiento con inhibidores del SRAA en pacientes con FEVI conservada que presentasen alguna de estas características.

En nuestro estudio, dentro del grupo de pacientes con FEVI conservada, el 61.1% presentaba una o más de estas características de alto riesgo. En este subgrupo de pacientes de alto riesgo, el tratamiento con IECA o ARA-II mostró una tendencia a la disminución de la mortalidad al año que no alcanzó la significación estadística (HR 0,76, IC 95% 0,55-1,05; p = 0,092) en comparación con el grupo sin características de alto riesgo. La evaluación por separado de cada una de las características tampoco demostró beneficio del tratamiento con los inhibidores del SRAA, aunque sí una tendencia hacia un efecto beneficioso.

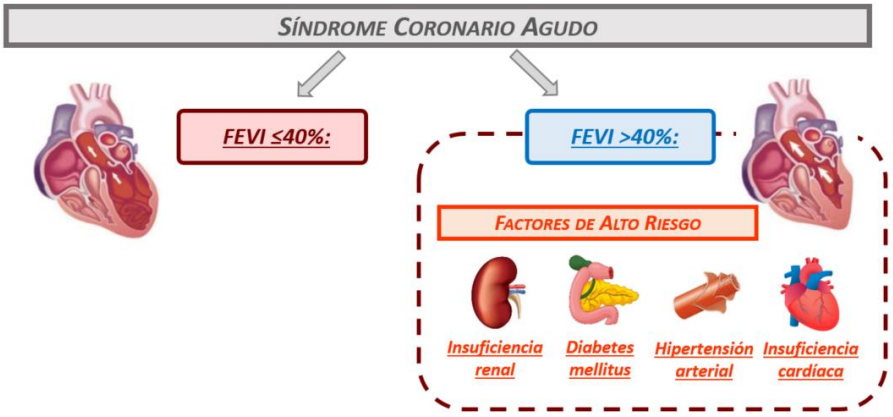


Lámina 71. Distribución de la población para el estudio: dentro del total de pacientes con FEVI conservada, se crearon varios grupos en función de la presencia de características de alto RCV

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Existen pocos estudios que hayan testado la eficacia de los IECA y ARA-II en el grupo específico de población con SCA, FEVI conservada y características de alto riesgo.

8.3.2.1. Insuficiencia renal

La IR es un predictor independiente reconocido de mal pronóstico entre los pacientes con SCA porque se asocia a una mayor mortalidad y a una mayor incidencia de eventos cardiovasulares en el seguimiento (incluso en series de pacientes contemporáneas, con alto porcentaje de revascularización mediante ICP)[211,212]. Además, su presencia se asocia a una menor prescripción de terapias médicas con beneficio probado. De hecho, en la mayor parte de los ensayos clínicos que validaron las diferentes terapias en el contexto del SCA, la IR se establecía como criterio de exclusión. Un estudio de cohortes retrospectivo de más de 100.000 pacientes recientemente publicado[213] mostró que aunque la administración de IECA o ARA-II al alta de un SCA se relaciona con una mayor incidencia de IR aguda e hiperpotasemia especialmente en pacientes mayores, la incidencia global de estos eventos es baja durante el primer año de seguimiento, por lo que estos fármacos se pueden considerar seguros bajo la monitorización adecuada.

- **Reddan et al.**[214] analizaron población procedente de dos ensayos clínicos, SYMPHONY I y II (Sibrafiban versus aspirin to Yield Maximum Protection from ischemic Heart events post-acute cOroNary sYndromes) reuniendo más de 13.000 pacientes con SCA en los que se comparó la eficacia de diversos tratamientos en sujetos con insuficiencia renal. De todos los fármacos testados, los IECA fueron los únicos que demostraron un mayor beneficio entre los pacientes con IRC. Es necesario interpretar estos resultados teniendo en cuenta que no se hace una estratificación por FEVI, y por tanto, se ofrecen los resultados de manera conjunta tanto para pacientes con FEVI conservada como deprimida. Además, el porcentaje de ICP en los pacientes del registro es únicamente del 27%.
- El registro sueco del **grupo RISK-HIA**[166] encontró una asociación favorable entre el tratamiento con inhibidores del SRAA y la IR al menos

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

moderada (que ellos definían con un FGE <60 ml/min/1.73m^2) en población general con SCA y bajo porcentaje de ICP.

- Posteriormente, el **registro SWEDEHEART** (Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies)[171] ratificó esta conclusión en una población con una mayor porcentaje de ICP (en torno al 50%): la asociación entre IECA o ARA-II y el beneficio en términos de supervivencia se mantenía para diferentes franjas de FGE (excepto para los pacientes con diálisis). Se completó el análisis estratificando por FEVI (>/<50%). En los pacientes con FEVI conservada (>50%) se hallaron resultados similares (tendencia al beneficio en diferentes grados de IR), aunque el beneficio sólo alcanzó la significación estadística en los pacientes con FGE entre 40 y 60 ml/min/1,73 m^2.

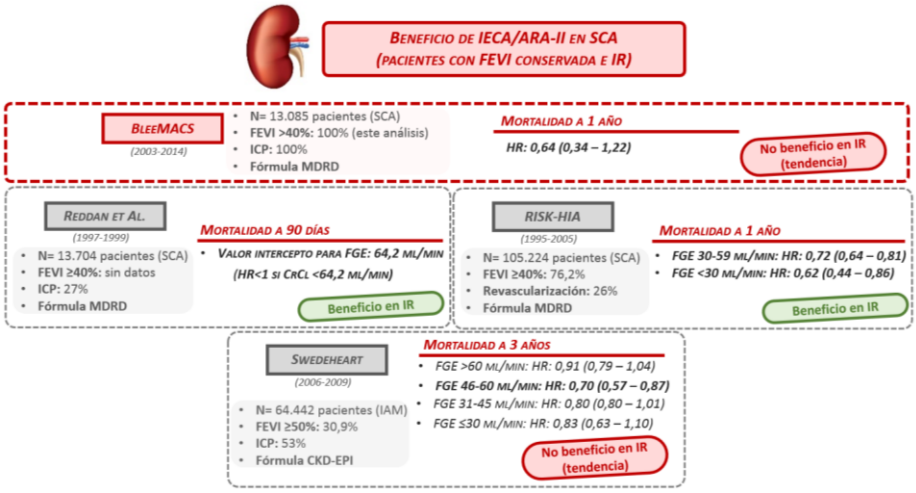


Lámina 72. Beneficio del uso de IECA/ARA-II en pacientes con SCA, FEVI conservada e IR: resumen de la evidencia y comparación de resultados (Se indica HR y, entre paréntesis, el IC 95%)

Los resultados en general son similares a los de nuestro estudio, teniendo en cuenta que ninguno de ellos centró el análisis en pacientes con FEVI conservada (salvo el subanálisis del SWEDEHEART) y que en todos ellos, el porcentaje de ICP era como mucho del 50%, con un alto porcentaje

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

de pacientes con IAMCEST como evento índice (en torno al 70%). Es probable que las pequeñas diferencias entre los resultados se deban a estas condiciones. Pero más allá de eso, **los resultados parecen coherentes, y permitirían concluir que en la población de pacientes con IR, el uso de IECA y ARA-II parece asociarse con una tendencia al beneficio pronóstico**.

8.3.2.2. Diabetes mellitus

Los inhibidores del SRAA has demostrado ser fármacos con un perfil especialmente beneficioso para los pacientes diabéticos, reduciendo la mortalidad y los eventos cardiovasculares en el seguimiento[174,215]. Sin embargo, el beneficio pronóstico en el contexto del SCA y, en concreto, en pacientes con FEVI conservada y sometidos a ICP, no está tan claro.

En general, existen pocos estudios contemporáneos cuyo objetivo fuese la evaluación del beneficio de IECA o ARA-II en los pacientes diabéticos con SCA sometidos a ICP (la mayor parte establecen una comparativa entre ambos tipos de fármacos) y, menos aún, focalizados únicamente en pacientes con FEVI conservada, que son aquéllos en los que la evidencia de la eficacia es más escasa.

- En el estudio basado en el **registro sueco RISK-HIA**[166], los autores realizaron subanálisis en los que comparaban los efectos de los IECA en pacientes diabéticos frente a pacientes no diabéticos. Los resultados indicaron que no existían diferencias pronósticas entre ambos grupos de pacientes cuando eran tratados con IECA: en ambos subgrupos aumentaban la supervivencia al año de manera prácticamente superponible para mortalidad a un año (RR para DM 0,77; IC 95% 0,71-0,84 y RR para no DM 0,76; IC 95% 0,72-0,80), sin un mayor beneficio en los pacientes DM sobre los no DM. Sin embargo, al excluir del análisis a los pacientes con diagnóstico previo de IC o con signos de IC durante el ingreso del evento índice, el tratamiento con IECA no ofrecía un beneficio pronóstico ni para DM ni para no DM.
- El **registro KAMIR**[209] tal y como se expuso previamente, es un registro multicéntrico y prospectivo que incluyó pacientes coreanos ingresados por IAM con FEVI conservada. Los autores aportaron varios subanálisis en pacientes con características concretas, como es la DM,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

y concluyeron que los IECA ofrecen un beneficio en la incidencia de muerte o IAM en el seguimiento a 3 años frente a ARA-II y la ausencia de tratamiento.

- Posteriormente se publicó un **estudio basado nuevamente en el KAMIR**[173], pero dirigido esta vez al análisis de IECA frente a ARA-II en pacientes diabéticos con IAMCEST y sometidos a ICP exitosa. Los resultados muestran que en este escenario, los ARA-II pueden seleccionarse como opción válida para reemplazar a los IECA en pacientes que no los toleren. Desafortunadamente, en este estudio no aplican una comparativa con la población no tratada para poder analizar la eficacia pronóstica de ambos fármacos frente a un grupo control.
  - **Otro subanálisis basado en el mismo registro KAMIR**[216] evaluó la eficacia de IECA y ARA-II en pacientes diabéticos y dislipémicos con IAM sometidos a ICP con stent liberador de fármacos de última generación. Los pacientes que tenía DM sin dislipemia representaron el 23% del total de pacientes incluidos. En este estudio, la reducción del evento combinado de mortalidad, IAM y tasa revascularización repetida asociada al tratamiento con inhibidores del SRAA en diabéticos fue inferior que en otro tipo de pacientes, como los dislipémicos.

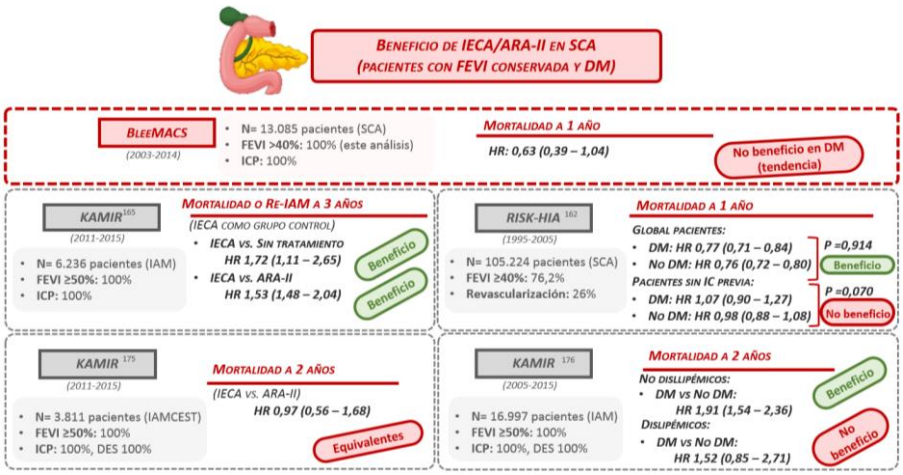


Lámina 73. Beneficio del uso de IECA/ARA-II en pacientes con SCA, FEVI conservada y DM: resumen de la evidencia y comparación de resultados (Se indica HR y, entre paréntesis, el IC 95%)

A pesar de no poder establecer comparativas directas entre nuestros resultados y los de los estudios publicados por los diferentes enfoques y población diana, los hallazgos parecen orientar en la misma dirección: **el tratamiento con IECA o ARA-II en pacientes con DM presenta una tendencia al beneficio que será necesario determinar de manera más concreta y dirigida por medio de estudios concretamente diseñados para tal fin.**

8.3.2.3. Hipertensión arterial:

El beneficio del tratamiento con IECA o ARA-II en pacientes hipertensos con un SCA suscitaría, a priori, pocas dudas teniendo en cuenta la amplia evidencia que respalda el uso de estos fármacos en la HTA como entidad aislada. Múltiples ensayos has demostrado beneficio pronóstico del tratamiento con IECA o ARA-II en la HTA (de hecho, constituyen el primer escalón de tratamiento tanto para pacientes sin comorbilidades como para pacientes con EAC según la guía de la ESC)[217].

No obstante, el paciente con un SCA presenta un pronóstico y cascada fisiopatológica diferente, y es por ello que beneficio de los inhibidores del SRAA merece una evaluación dirigida en este contexto.

- Un **estudio basado en el registro KAMIR[218]** analizó el impacto pronóstico del tratamiento con IECA frente a ARA-II en pacientes no hipertensos con un IAM sometidos a ICP. Concluyeron que el uso de IECA reducía de manera significativa la incidencia de eventos cardiovasculares en el seguimiento en comparación con los ARA-II. Si comparamos la incidencia de mortalidad a los 3 años de la población global del registro (con y sin HTA)[209] con los datos de los pacientes no hipertensos se observa que las cifras son prácticamente superponibles: 3,7% para el global de pacientes vs. 3,8% para pacientes no hipertensos en el grupo de pacientes tratados con IECA, y 4,7% en la población total vs. 4,3% en la población no hipertensa en pacientes tratados con ARA-II. Además, en el propio registro KAMIR se llevó a cabo un subanálisis en el grupo de pacientes hipertensos. Se obtuvieron mejores resultados en los pacientes tratados con IECA frente a los tratados con ARA-II o sin tratamiento en términos de mortalidad a 3 años.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

- Este hecho queda reflejado también de una manera indirecta en los **subanálisis del grupo sueco del RISK-HIA[166]**, en el que establecen que la mortalidad asociada al uso de IECA al año es la mismo tanto para pacientes hipertensos como para pacientes no hipertensos. No obstante, sí destacan que existen diferencias pronósticas en términos de reingreso, con una tendencia al beneficio del uso de IECA en los pacientes no hipertensos.

Poniendo un común estos resultados con los nuestros, **parece que la terapia con IECA o ARA-II en pacientes hipertensos con SCA sometidos a ICP pudiera asociarse con un beneficio pronóstico, pero no hay datos que lo demuestren definitivamente.**

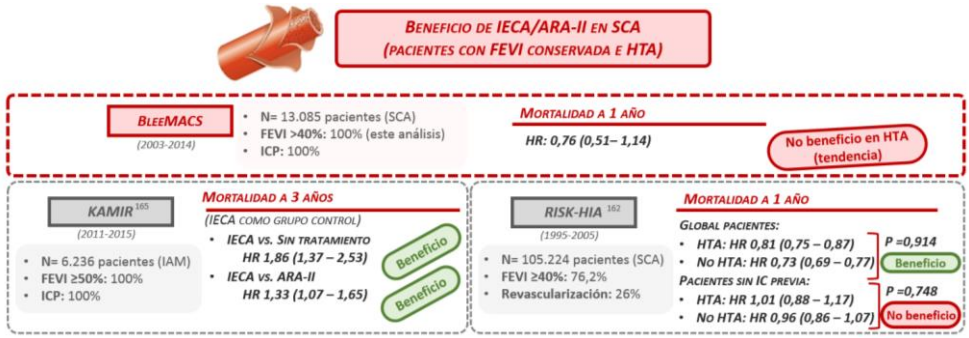


Lámina 74. Beneficio del uso de IECA/ARA-II en pacientes con SCA, FEVI conservada y HTA: resumen de la evidencia y comparación de resultados (Se indica HR y, entre paréntesis, el IC 95%)

8.3.2.4. Insuficiencia cardíaca:

Los pacientes con clase Killlip ≥II en el contexto del SCA tienen un peor pronóstico que los pacientes sin IC[219]. Los IECA y ARA-II han mostrado un mayor beneficio en el tratamiento de pacientes con IC que en los pacientes sin ella, aunque los datos existentes se refieren fundamentalmente a los pacientes con FEVI deprimida. Sin embargo, hay escasa evidencia respecto a cuál debe ser el tratamiento indicado para pacientes con IC y FEVI conservada en el contexto contemporáneo del SCA.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

- En los **ensayos clínicos clásicos** destinados a evaluar la eficacia de los inhibidores del SRAA, existe un empleo confuso de la definición de IC. En algunos de los grandes ensayos, este término se emplea para hacer referencia a la disfunción ventricular expresada mediante FEVI (como es el caso de los ensayos SAVE[76] y TRACE[80]). Sin embargo en otros casos se incluyeron definiciones más clínicas, que permitían la inclusión de pacientes con FEVI conservada (los ensayos OPTIMAAL[81] y VALIANT[82] incluyeron tanto a pacientes con signos y síntomas de IC como a pacientes con FEVI <35%, pero existe un subanálisis entre ambos tipos de pacientes que permita extraer conclusiones por separado).
  El ensayo AIRE[77], sin embargo, proponía como criterio de inclusión la insuficiencia cardíaca clínica (es decir, con signos y síntomas de congestión pulmonar por semiología o radiología). Aunque los resultados de este estudio fueron muy favorables al uso de IECA, no son comparables con los nuestros, puesto que, además de carecer de un "grupo control sin IC", no hay datos sobre la FEVI de los pacientes y se basa en pacientes con características muy diferentes a las de las cohortes contemporáneas.
- El **registro sueco RISK-HIA[166]** exploró el beneficio del uso de IECA en los pacientes con antecedente IC o que la han desarrollado durante el evento índice, y halló que el beneficio del tratamiento con IECA es mayor en los pacientes con antecedente de IC. En un segundo paso, los autores analizaron el beneficio de IECA únicamente en la población sin IC previa, reafirmando la ausencia de beneficio en todos los subgrupos predefinidos. Cabe reseñar que, si bien la mayor parte de los pacientes incluidos en el registro tenían FEVI conservada, el número de pacientes con FEVI <40% no es desdeñable, lo que puede dificultar la interpretación de los resultados.
- En el lado opuesto se sitúa el **estudio de Choi et al[220]**, en el que se analizó el beneficio del uso de inhibidores del SRAA en pacientes con EAC estable sometidos a ICP, sin antecedente de IC. Se trata de una población fundamentalmente con FEVI conservada (FEVI media 62%) y con tratamiento médico adyuvante bastante optimizado (más del 70% para todos los grupos farmacológicos). Los autores concluyen que el uso de inhibidores del SRAA se asoció a una disminución de eventos cardiovasculares en el seguimiento en estos pacientes sin IC,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

fundamentalmente a expensas de la mortalidad cardiovascular y la mortalidad total.

Todos estos hallazgos, procedentes de múltiples poblaciones y registros, que muestran beneficio de los IECA y los ARA-II tanto en pacientes con IC como sin ella, son coherentes con la ausencia de beneficio obtenida en nuestro estudio. El desarrollo de IC clínica en el contexto del SCA **seguramente responde a una multitud de causas subyacentes, y es probable que se comporte como la vía final común de diversos mecanismos** por lo que es difícil homogeneizar a los pacientes que la presentan para obtener conclusiones robustas.

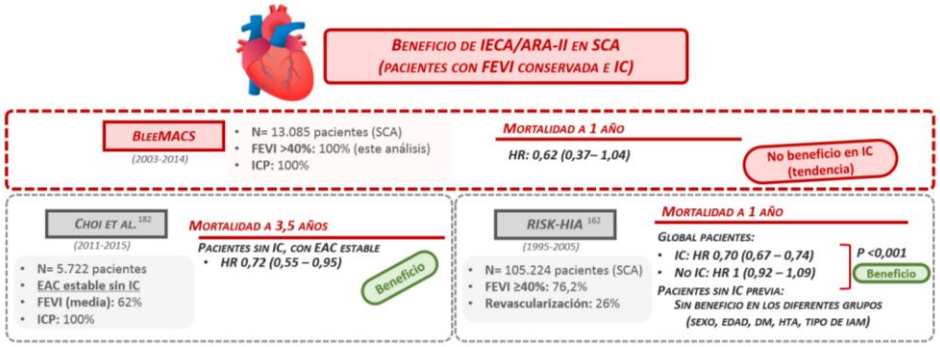


Lámina 75. Beneficio del uso de IECA/ARA-II en pacientes con SCA, FEVI conservada e IC: resumen de la evidencia y comparación de resultados (Se indica HR y, entre paréntesis, el IC 95%)

8.4. DESARROLLO DE IC EN EL SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON FEVI CONSERVADA.

Como se describió hasta ahora, en los pacientes con SCA y FEVI conservada sí existe un beneficio pronóstico en términos de mortalidad asociado al tratamiento con IECA o ARA-II cuando se dirige a grupos de sujetos con ciertas características concretas.

Si bien el beneficio pronóstico en términos de supervivencia es uno de los objetivos más importantes que pueda tener una terapia, existen otros eventos que marcan de manera importante la evolución de los pacientes

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

durante el seguimiento, y que es preciso analizar para definir de manera completa el verdadero papel del tratamiento con inhibidores del SRAA en el SCA.

El **desarrollo de IC es uno de los predictores de morbi-mortalidad más potentes en el seguimiento de los pacientes que han sufrido un IAM**[176]. La activación de la cascada neurohormonal y los mecanismos de remodelado ventricular que tienen lugar después de un infarto son importantes determinantes del desarrollo de IC. Por este motivo, y tal y como se ha reportado en numerosos estudios, los IECA y ARA-II se asocian con una reducción de la incidencia de IC en el seguimiento después de un IAM. Los datos existentes hasta el momento se centran fundamentalmente en los pacientes con FEVI deprimida[39,76,77,80], siendo escasa la evidencia en el grupo de pacientes con FEVI conservada.

En nuestro estudio, basado en el registro CardioCHUVI-Arrixaca, compuesto por 8.169 pacientes dados de alta por un IAM entre los años 2010 y 2016 se analizó el beneficio pronóstico del uso de IECA o ARA-II en términos de desarrollo de IC en el seguimiento.

El uso de estos fármacos no se asoció con una menor incidencia de IC en la población global, ni segregando en función del tipo de SCA (IAMCEST vs IAMSEST). Sin embargo, la división de la población en función de la FEVI sí mostró diferencias pronósticas: el tratamiento con IECA o ARA-II se asoció a una menor incidencia de ingresos por insuficiencia cardíaca solamente en el grupo de pacientes con FEVI ≤40%, mientras que en los pacientes con FEVI conservada (FEVI >40%) no se encontró un beneficio pronóstico durante una mediana de seguimiento de prácticamente 3 años. Tomando la FEVI como una variable continua, en nuestro estudio se observa que el efecto beneficioso del tratamiento con IECA se distribuye de manera inversa en relación con la FEVI, asociando una mayor reducción en la incidencia de IC cuanto menor es la FEVI de los pacientes. La divergencia entre las curvas de supervivencia de pacientes tratados y no tratados con IECA o ARA-II se sitúa en torno al 40% de FEVI.

El desarrollo de IC es un objetivo de estudio infrecuente en la literatura científica como evento separado de análisis pronóstico. A menudo se reporta como parte de un evento combinado con otros sucesos cardiovasculares. A pesar de que esto dificulta el análisis comparativo de nuestros resultados con

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

los previamente publicados, se puede comprobar que, en general, **los hallazgos de nuestro estudio son acordes a las conclusiones proporcionadas por varios ensayos clínicos previos que analizaron la utilidad de los IECA o ARA-II en el desarrollo de IC en pacientes con IAM**.

- El ensayo **GISSI-3**[39] analizó el efecto de la administración de lisinopril frente a placebo en la población global de pacientes con SCA, sin definir grupos según la FEVI. Estudió el desarrollo de IC como parte de un evento combinado (junto con mortalidad y daño ventricular extenso – definido por FEVI ≤35% o un score acinesia/discinesia ≥45%). El tratamiento con IECA se asoció a una menor incidencia del evento combinado, pero no hubo diferencias en cuanto al desarrollo de IC entre ambos grupos de tratamiento (de hecho, hubo más casos de IC en el grupo lisinopril que en el grupo placebo).
- El ensayo **CCS-I** también incluyó el desarrollo de IC (intrahospitalaria) como evento para el estudio del valor pronóstico del tratamiento con Captopril en pacientes con IAM. De la misma manera, no se encontraron diferencias de incidencia entre el grupo placebo y el grupo tratado con IECA.
- Dos ensayos clínicos, el ensayo **SMILE**[87] y el ensayo **CATS**[90], que incluían pacientes con IAM de localización anterior, también evaluaron el beneficio pronóstico del tratamiento con IECA frente a placebo en cuanto al desarrollo de IC. Los autores ambos de estudios concluyeron que la administración precoz de IECA se relacionó con una disminución significativa de la incidencia de IC severa. Estos resultados, discordantes con el de nuestro estudio, hay que tomarlos con cautela, puesto que la inclusión de pacientes en ambos estudios se realizó en base a criterios electrocardiográficos, y no se reportó la FEVI de los pacientes. Además, en el ensayo SMILE, ninguno de los pacientes había sido sometido a revascularización.

En el contexto de **pacientes con FEVI deprimida** (o con IC previa), existen múltiples ensayos clásicos que han demostrado una asociación entre el uso de IECA o ARA-II y la reducción del desarrollo de IC en el seguimiento después de un SCA.

- El ensayo **SAVE**[76] reportaba una reducción significativa del riesgo de ingreso por IC (RR del 22%) en pacientes post-IAM con FEVI ≤40%.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

- El ensayo **AIRE**[77] no lo analizó por separado, pero sí encuentró beneficio en el tratamiento con ramipril en el evento combinado de muerte, IC, IAM o ACVA en pacientes con antecedente de SCA con desarrollo de IC clínica en el evento índice (sin reportar la FEVI).
- El ensayo **TRACE**[80] (pacientes con FEVI ≤35% postIAM) también encontró beneficio pronóstico del uso de trandolapril: los pacientes en el brazo placebo desarrollaban IC con más frecuencia y más temprano en el seguimiento.

Quizá en los que menos evidencia previa existe, es en el grupo de **pacientes con FEVI conservada**. Existen dos ensayos clínicos que analizaron específicamente el desempeño de fármacos inhibidores del SRAA en relación al desarrollo de IC en el seguimiento de pacientes con FEVI conservada, dados de alta después de un SCA.

- El primero de ellos es el **ensayo PREAMI** [96], que evaluó la eficacia pronóstica de perindopril frente a placebo en pacientes con FEVI ≥40% durante el primer año después de un IAM. Perindopril sí se asoció a una disminución significativa del evento combinado de muerte, hospitalización por IC o remodelado (HR 0,22, 95%IC 0,16-0,28), pero no mostró beneficio en cada uno de los componentes por separado. Sólo se produjo una ligera reducción de la incidencia de hospitalizaciones por IC (5% en el grupo placebo y 4% en el grupo de perindopril). Esta pequeña diferencia, con escasa repercusión clínica (reducción absoluta del 1%), no fue suficiente para alcanzar la significación estadística, por lo que los autores concluyeron que el uso de perindorpil no se asoció a un beneficio clínico en pacientes con FEVI conservada en cuanto al desarrollo de IC.

  En preciso destacar que la población de pacientes incluida en el PREAMI fue sometida, en su mayor parte, a revascularización mediante trombolisis. Esto difiere significativamente en relación a la población del CardioCHUVI-Arrixaca, en el que más del 70% de los pacientes fueron revascularizados mediante ICP.
- El ensayo aleatorizado **APRES**[183] fue diseñado para comprobar la eficacia pronóstica del uso de IECA (Ramipril) frente a placebo, en pacientes con SCA revascularizados, con FEVI entre 30 y 50% y sin datos previos de IC. El objetivo del estudio se definió como el triple

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

evento compuesto de mortalidad cardiovascular, IAM o IC. El uso de ramipril se asoció a una reducción significativa del evento combinado (RR 58%, con un NNT de 8 pacientes), y no se encontraron diferencias en función de la FEVI (> vs. <40%) ni en función del tipo de revascularización (percutánea vs quirúrgica). En cuanto al desarrollo de IC como evento por separado, aunque se registraron el doble de casos en el grupo placebo que en el grupo tratado con Ramipril durante el seguimiento, no alcanzó una reducción de los eventos estadísticamente significativa.

Es importante tener en cuenta que el contexto de los pacientes incluidos era diferente del de los pacientes de nuestro estudio. Se trataba de un ensayo dirigido a pacientes con SCA, en el que precisamente se excluyeron los sujetos con IAM reciente (en los últimos 3 meses). Además, la población incluida en el ensayo presentaba bajos porcentajes de tratamiento con otros fármacos con beneficio probado en prevención secundaria.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

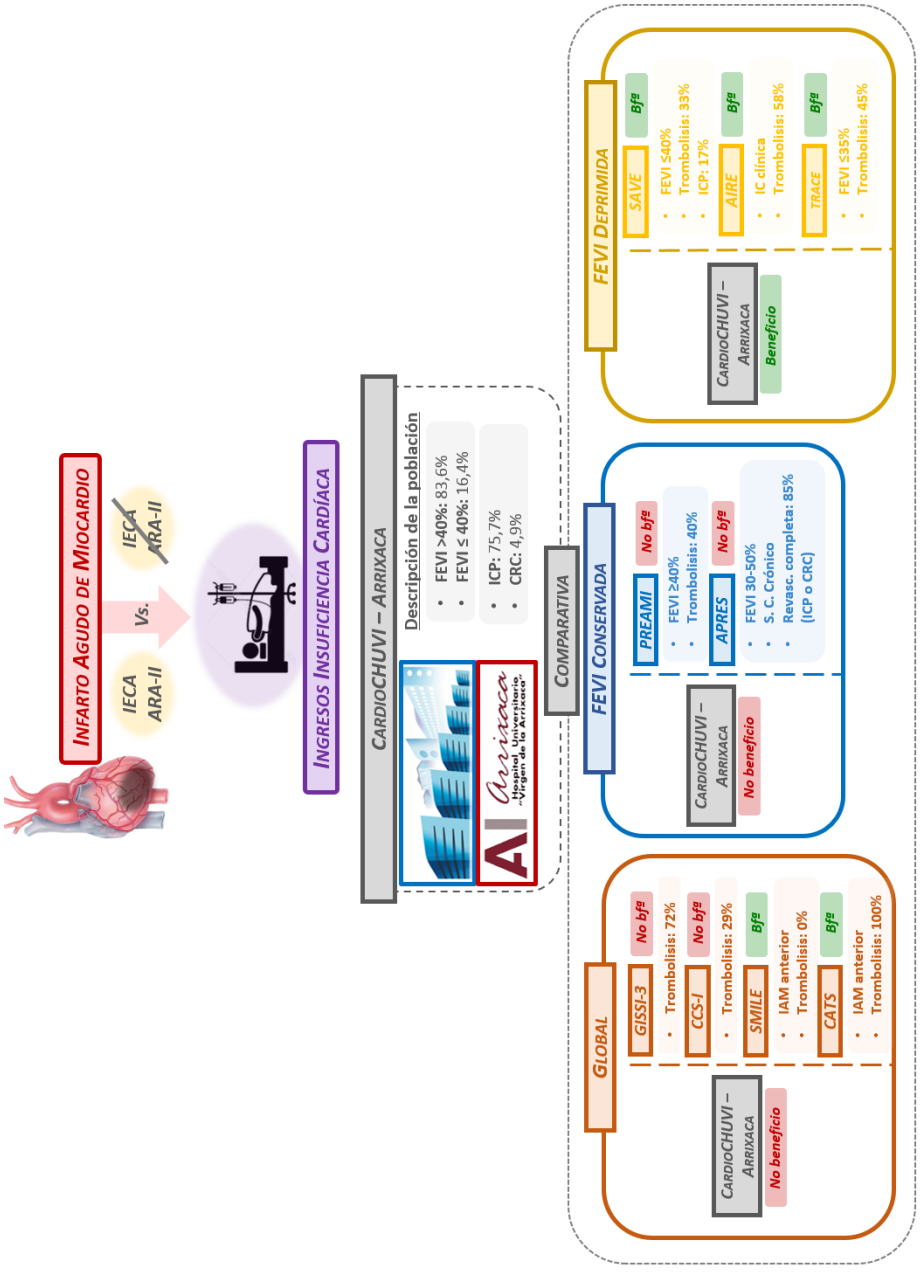


Lámina 76. Valor pronóstico del tratamiento con IECA Y ARA-II en el desarrollo de IC después de un SCA en función de la FEVI: comparación de resultados

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

A fecha de hoy, y en base a nuestro conocimiento, **no existen datos de otros registros contemporáneos que hayan evaluado la eficacia pronóstica de los inhibidores del SRAA en cuanto al desarrollo de IC después de un SCA,** por lo que no es posible establecer una comparación directa.

Sólo podemos comparar nuestros resultados con datos de ensayos clínicos previos, aunque el contexto es muy diferente del actual. A pesar de esto, existe una alta correlación entre nuestros resultados y los de los ensayos clásicos en cuanto al desarrollo de IC, tanto en la población global con SCA, como en pacientes con FEVI conservada y deprimida, tal y como se representa en la *Lámina* 53.

8.5. BENEFICIO DIFERENCIAL DE IECA Y ARA-II EN PACIENTES CON SCA Y FEVI CONSERVADA

Otro de los objetivos planteados en la tesis era la evaluación comparativa de la eficacia entre IECA y ARA-II en los pacientes con FEVI conservada que han sufrido un SCA.

El estudio se basó en la población del registro retrospectivo CardioCHUVI, e incluyó pacientes con FEVI conservada dados de alta tras un IAM. El análisis de la población global no demostró diferencias pronósticas entre el tratamiento con IECA o con ARA-II para el evento combinado (muerte por todas las causas, recurrencia de IAM e ingreso por IC) ni para cada uno de los eventos por separado.

Se completó el estudio con un análisis por subgrupos a fin de determinar si existía alguna característica o perfil de paciente que obtuviese un beneficio pronóstico comparativo de un tratamiento sobre el otro. En primer lugar se compararon los pacientes con FEVI conservada cuyo evento índice (SCA) había sido IAMCEST frente a SCASEST. Tampoco se encontraron, en este caso, diferencias estadísticamente significativas para el evento combinado ni para los eventos por separado.

Además, se incluyó un subanálisis basado en múltiples características de los pacientes (edad, FRCV, IR, clase Killip o anatomía coronaria). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las comparaciones, por lo que no se pudo concluir que existiera superioridad de una terapia sobre la otra para ninguna característica de las testadas.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tal y como se expuso en anteriores apartados, el mecanismo farmacológico diferente de los IECA y los ARA-II determina diferentes efectos cardiovasculares que pueden condicionar un impacto clínico y pronóstico. Un metanálisis de varios ensayos clínicos que comparaban los IECA y ARA-II en diferentes escenarios clínicos halló, precisamente, un beneficio clínico a favor de los IECA, a expensas de efectos independientes del control tensional.[205]

Existen múltiples ensayos y estudios que han estudiado el beneficio pronóstico diferencial entre IECA y ARA-II en el SCA, sin embargo son escasos los estudios dirigidos concretamente a pacientes con FEVI conservada. Estos pacientes, como se ha descrito, obtienen beneficios más limitados del uso de inhibidores del SRAA.

- Los ensayos clásicos **OPTIMAAL[81] y VALIANT[82]** sirvieron de base para establecer la equiparación terapéutica entre IECA y ARA-II en el SCA, y con ello, la recomendación de uso de los ARA-II como alternativa válida en caso de intolerancia a los IECAs. Ambos ensayos clínicos compararon Losartan y Valsartan vs. Captopril respectivamente, y demostraron que los ARA-II cumplían las condiciones de no inferioridad frente a IECA.

  Sin embargo, aunque estos estudios fueron desarrollados en una población de pacientes con IAM reciente (iniciaron el tratamiento en los primeros 10 días), estaban dirigidos a un subgrupo concreto de pacientes con IC (con criterios clínicos o radiológicos) y/o disfunción ventricular. Al analizar detenidamente la población incluida en ambos estudios, los pacientes del ensayo VALIANT presentaron una FEVI media del 35.3%. En el ensayo OPTIMAAL, sólo el 13.6% de la población incluida finalmente presentó FEVI≤35%, aunque es probable que un importante porcentaje de población se distribuyera entre el 35 y 40% de FEVI dado el antecedente de IC. Además, en ambos ensayos, el tratamiento de revascularización es muy diferente del aplicado en la actualidad: en el OPTIMAAL no se aplicó ICP a ningún paciente, y sólo la mitad (el 54.4%) fue sometido a fibrinólisis, y en el VALIANT incluía sólo un 15% de pacientes sometidos a ICP.

Recientemente se han publicado **varios estudios basados en registros retrospectivos contemporáneos** que analizaron el beneficio comparativo de ambos grupos farmacológicos en diferentes escenarios. La mayor parte

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

de ellos ofrecen resultados superponibles a los nuestros. Sin embargo, existen algunos estudios que sí han encontrado un beneficio diferencial entre ambos tratamientos, lo que posiblemente responda a cuestiones metodológicas en cuanto a la población objetivo.

- Los autores del estudio basado en el **registro KAMIR**[209], que incluía pacientes ingresados por IAM con FEVI conservada (>50%) y sometidos a ICP, compararon tanto el beneficio del uso de los IECA y ARA-II frente al grupo control no tratado, como el beneficio diferencial entre ambos grupos de fármacos. El objetivo primario analizado fue el compuesto de muerte o recurrencia del IAM. Durante el periodo de seguimiento (3 años), éste se produjo en el 5.9% de los pacientes del grupo de IECA y en el 7.4% de los pacientes tratados con ARA-II. Incluso después de ajustar mediante técnicas de propensión, los autores reportaron una menor incidencia de muerte y recurrencia de IAM en los pacientes tratados con IECA, tanto al año como a los tres años de seguimiento. Además, en el análisis por subgrupos, encontraron un mayor beneficio de los IECA sobre los ARA-II en pacientes con IAMSEST, pero no en pacientes con IAMCEST, HTA o DM.
  Si bien es verdad que los autores han encontrado beneficio de los IECA sobre los ARA-II en cuanto al endpoint global, es necesario tener en cuenta que este beneficio se obtiene a expensas de una menor recurrencia de IAM al año de seguimiento (ya no a los tres años), y que no se observaban diferencias en cuanto a la mortalidad como evento por separado.
- El estudio de **Yang et al.**[194], sin embargo, ofrece resultados superponibles a los nuestros. Se trata de un estudio de cohortes prospectivo con criterios de inclusión muy similares a los del nuestro: pacientes con IAMCEST, FEVI conservada (≥40%) y sometidos a ICP. Los resultados mostraron que los pacientes tratados con ARA-II tenían una tasa de mortalidad cardiovascular y reinfarto similar a la de los pacientes tratados con IECA, concluyendo que constituyen una alternativa terapéutica válida.
- El estudio de **Kim et al.**[199] complementa estos hallazgos: los autores compararon el beneficio del tratamiento con IECA vs. ARA-II en pacientes con IAMSEST sometidos a ICP satisfactoria con stent farmacoactivo y FEVI conservada (≥40%) durante un periodo de

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

seguimiento de dos años. Establecen varios eventos cardiovasculares como objetivo de estudio. Después de aplicar ajustes mediante técnicas de PS, la incidencia de la revascularización repetida y eventos cardiovasculares mayores (definidos como el combinado de mortalidad por todas las causas, re-IAM y revascularización repetida) fue significativamente mayor en el grupo tratado con ARA-II. Sin embargo, las incidencias acumuladas de la mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, re-IAM, y revascularización de vaso no responsable fueron similares entre ambos grupos, lo que aproxima los resultados de este estudio a los del nuestro.

- **Song et al.**[200] publicaron en 2015 un estudio basado en el **registro KorMI**, de pacientes con antecedente de IAM y sometidos a ICP. Incluyeron un total de 8.574 pacientes tratados con IECA o ARA-II al alta para generar dos grupos de comparación en función del tratamiento. El objetivo primario definido fue el combinado de muerte cardiovascular e IAM. De manera análoga a los resultados de nuestro estudio, los autores no encontraron diferencias pronósticas entre ambos tratamientos. Es necesario tener en cuenta que este estudio se basó en una población de pacientes con IAM no seleccionados por la FEVI. Sin embargo, la realidad es que sólo el 11% de los pacientes tenía FEVI <40%, por lo que los resultados pueden compararse con los nuestros de manera bastante fiable.

  Los autores completaron el estudio con un análisis por subgrupos según diferentes características, como eran la DM, HTA, clase Killip y tratamientos concomitantes (betabloqueantes y estatinas). Concluyen que los IECA no tienen mejores resultados pronósticos que los ARA-II en ninguno de ellos. Además, compararon específicamente el beneficio de IECA frente a ARA-II en pacientes con FEVI <40% y ≥40%, y tampoco observaron diferencias entre las terapias.
- De manera similar, un **subanálisis del registro KAMIR**[173] comparó el efecto de los IECA frente a ARA-II en una población concreta de pacientes con IAMCEST y DM. No encontraron diferencias en la incidencia de muerte, IAM recurrente, revascularización y eventos cardiovasculares mayores entre ambos grupos de tratamiento.
- Recientemente **Park et al.** [221] publicaron los resultados de una investigación basada en las bases de datos administrativas sanitarias de

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Corea del Sur, que incluyó a más de 32.000 pacientes con el diagnóstico de IAM o EAC estable sometidos a ICP, con el objetivo de comparar la eficacia pronóstica de IECA frente a ARA-II en cuanto a mortalidad global en un periodo de 2,3 años de seguimiento. Después de aplicar PS matching, los autores observaron un menor riesgo de mortalidad en los pacientes con IAM tratados con IECA frente a los tratados con ARA-II. Sin embargo, en el grupo de pacientes con EAC estable sometidos a ICP, la mortalidad en el seguimiento en ambos grupos de tratamiento era equiparable.

Es importante destacar que, aunque se trata de un estudio contemporáneo, con un gran tamaño muestral, el hecho de que la información provenga de un registro administrativo conlleva importantes limitaciones, en cuanto a la falta de datos clínicos relevantes, como es la FEVI, por lo que es necesario interpretar los resultados con cautela.

A continuación, en la *Lámina* 54 se representan, de una manera simplificada, los diferentes resultados de los estudios publicados.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

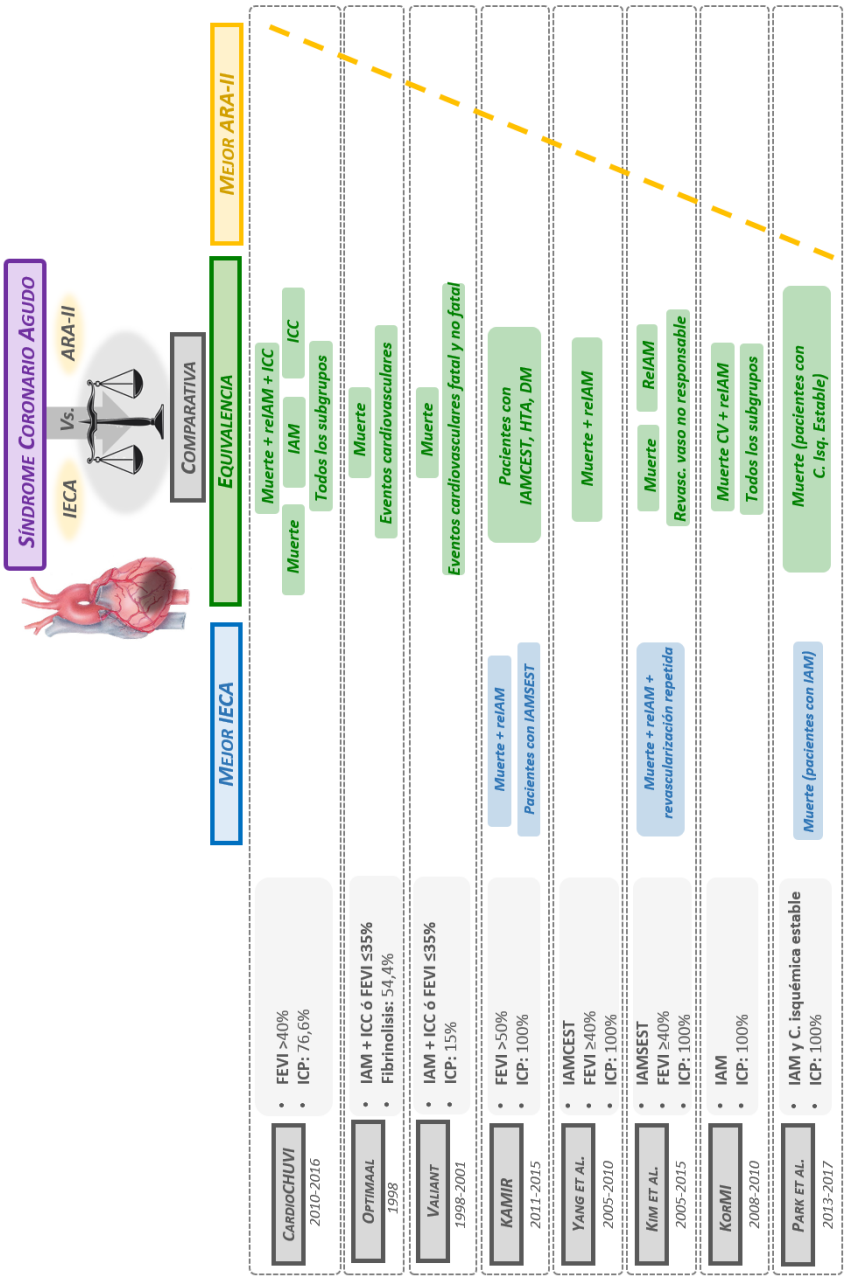


Lámina 77. Comparación del beneficio pronóstico de IECA frente a ARA-II: Resumen de los resultados de los diferentes estudios

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

6.3. OTROS ESCENARIOS EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA AGUDA: SÍNDROME DE TAKOTSUBO.

Existe un amplio abanico de patologías enmarcadas en el grupo del IAM sin lesiones coronarias obstructivas. Quizá, un de las entidades más importantes sea el STT, también conocido como miocardiopatía por estrés. Este síndrome se caracteriza por una disfunción ventricular transitoria. El tratamiento médico, y en concreto, el uso de IECA o ARA-II en el STT permanece siendo principalmente empírico dada la falta de estudios aleatorizados dirigidos a la evaluación de las diferentes estrategias terapéuticas. **El beneficio pronóstico de los IECA y ARA-II no está bien establecido**. Los datos clínicos publicados hasta la fecha están basados a menudo en pequeños registros y ofrecen resultados contradictorios. Por otra parte, se trata de una entidad que cursa con disfunción ventricular transitoria, en la que **el curso normal de la enfermedad es hacia la normalización de la FEVI**, por lo es difícil trasladar a este campo la evidencia tan robusta que existen en cuanto al tratamiento con inhibidores del SRAA en pacientes con FEVI deprimida en el contexto de la IC. Las recomendaciones de expertos parecen favorables a la prescripción de IECA y ARA-II[222], sin embargo, es necesario llevar a cabo investigaciones clínicas que validen dichas directrices.

En esta investigación, se propusieron como objetivos el análisis del impacto pronóstico a largo plazo del uso de IECA y ARA-II en cuanto a mortalidad y recurrencia de STT y en cuanto a recuperación de FEVI en el seguimiento.

Los resultados del presente trabajo, basados en los datos del registro multicéntrico nacional RETAKO, no mostraron diferencias significativas entre ambos tratamientos para ninguno de los objetivos fijados. Se incluyó inicialmente un total de 1062 pacientes, sobre los que se aplicó propensity score matching. El tratamiento con inhibidores del SRAA no se asoció a una reducción del evento combinado de muerte y recurrencia (ni como evento combinado, ni tomando cada uno como evento individual). Además, el uso de IECA o ARA-II en los pacientes con disfunción ventricular al alta hospitalaria (FEVI ≤40%) tampoco se asoció con una mayor tasa de normalización de la FEVI.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Aunque la evidencia es escasa, existen algunos registros recientes con los que se puede establecer una comparación:

- En uno de los registros más grandes publicados hasta la fecha, **Templin et al.**[223] analizaron un total de 1.750 pacientes con diagnóstico de TakoTsubo. Sólo disponían de información del tratamiento recibido en el momento del alta hospitalaria de 1.118 pacientes, que dividieron en dos grupos (tratados con IECA/ARA-II al alta o sin tratamiento). Después de aplicar PS matching, los autores concluyen que el uso de IECA o ARA-II se asocia con un aumento de la superviencia a un año de seguimiento.
- Un estudio basado en un **registro retrospectivo de 70 pacientes con STT**[224] también mostró resultados favorables al uso de IECA: los autores reportaron que los pacientes que ya estaban siguiendo tratamiento con IECA en el momento del ingreso presentaban un mejor pronóstico a largo plazo (4 años) en cuanto a mortalidad y complicaciones críticas, como son el shock cardiogénico y las arritmias ventriculares sostenidas. Sin embargo, llama la atención que en este estudio, el uso previo de ARA-II no se asoció con este efecto beneficioso.
- En 2014 se publicaba una **revisión sistemática y metanálisis de varios estudios publicados de pacientes con STT**[225]. En total, fueron incluidos 31 estudios de cohortes para el análisis (con el requisito de haber reclutado más de 5 pacientes con un seguimiento superior a los 3 meses). En el metanálisis se analizaron los datos de 1.664 pacientes con STT, entre los cuales se registraron 74 casos de recurrencia (aunque sólo disponían de la información completa en 23 casos). Esto supuso una tasa anual de 1.5%, que es similar a la de nuestro estudio. El análisis de supervivencia en función del tratamiento recibido (con IECA o ARA-II o sin este tratamiento) mostró que existe una correlación inversa entre la recurrencia del STT y el tratamiento con IECA o ARA-II. A pesar de tratarse de un metanálisis, es preciso tener en cuenta que la mayor parte de los estudios incluidos contaban con muestras poblacionales muy pequeñas (el 70% de los estudios incluidos en él tenían una muestra poblacional menor de 60 sujetos).

  Una posible explicación que ofrecen los autores para la disminución de las recurrencias del STT con el tratamiento con IECA o ARA-II podría

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

deberse a el efecto beneficioso que ejercen en la limitación del estrés oxidativo y los cambios inflamatorios.

- En el mismo año, el grupo **de Santoro et al.**[226] publicaba otro metanálisis de registros clínicos para analizar el mismo objetivo. Ellos incluyeron un total de 511 pacientes para el análisis, entre los que detectaron 23 recurrencias (4,5%). Fueron 5 los estudios en los que se disponía de información sobre la terapia con IECA o ARA-II. El metanálisis mostró que ninguna de las terapias médicas se asociaba a una disminución de las recurrencias en el STT.

En cuanto a la recuperación de la FEVI, se trata de un objetivo que no se ha analizado con frecuencia en anteriores estudios, por lo que disponemos de poca evidencia para establecer un análisis comparativo. El único estudio que ha analizado la asociación entre el tratamiento con IECA o ARA-II y la recuperación de la FEVI al alta fue el publicado por el grupo de Fazio et al.[227] Incluyeron 36 pacientes con STT y observaron un grado de recuperación de FEVI al alta similar entre los pacientes tratados con IECA y los pacientes sin tratamiento.

No existen estudios que analicen el beneficio de los IECA o ARA-II en los pacientes dados de alta con disfunción ventricular en cuanto a la recuperación de la FEVI a largo plazo.

Es preciso interpretar con cautela los resultados de todos estos estudios observacionales, en especial, aquellos que disponen de una muestra poblacional pequeña. Es posible que la asociación que encuentran algunos grupos entre el tratamiento con IECA o ARA-II y un mayor beneficio pronóstico sea fruto de que la mortalidad y las recurrencias pueden ser más bajas en las cohortes más compatibles con la terapia, porque tienen una situación hemodinámica más favorable o porque, simplemente, se siguen más de cerca.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

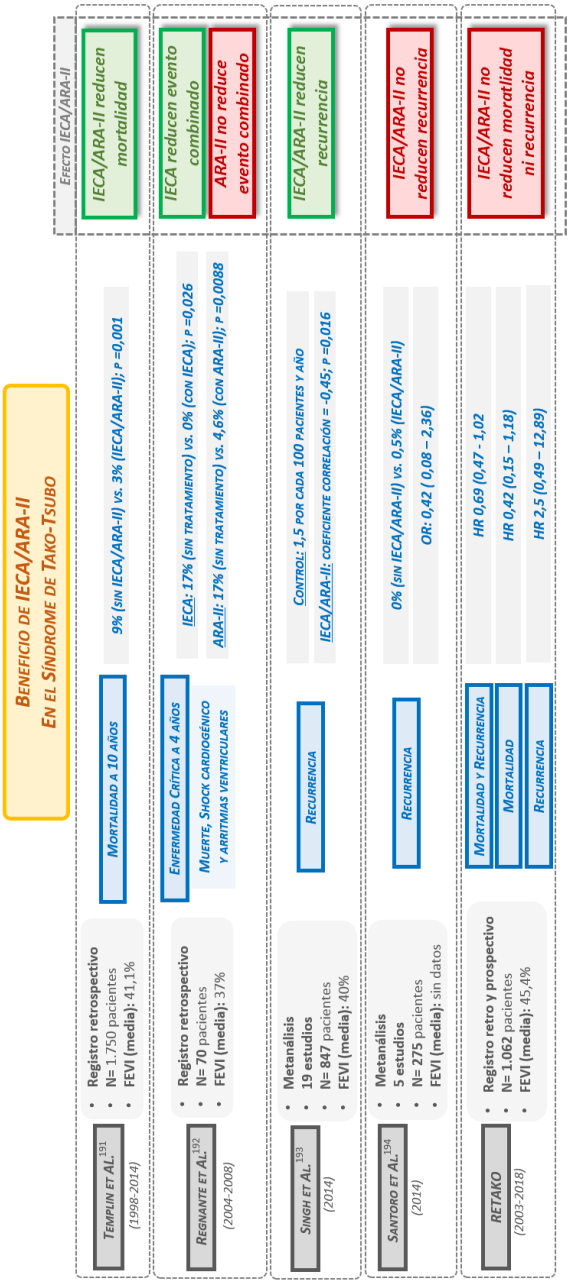


Lámina 78. Resumen de los resultados de los principales estudios sobre el beneficio de IECA/ARA-II en el STT

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

9. LIMITACIONES, FORTALEZAS E IMPLICACIONES FUTURAS

9.1. LIMITACIONES

A pesar de los resultados obtenidos, y el impacto que puedan generar, este estudio tiene algunas limitaciones que ameritan mención.

- En primer lugar, sólo se incluyeron, en cada uno de los análisis, pacientes que sobrevivieron al evento índice y fueron dados de alta del hospital. En consecuencia, no se ha investigado el efecto del tratamiento con IECA o ARA-II durante la fase hospitalaria.Varios estudios sugieren que existen mecanismos más allá del remodelado ventricular que juegan un papel en el beneficio precoz. [100,102] Sin embargo, también es cierto que se ha observado que el beneficio de la administración precoz de los IECA o ARA-II se observó, fundamentalmente, en pacientes con reperfusión fallida. [103]
- En segundo lugar, los beneficios a largo plazo de la terapia con IECA o ARA-II se han analizado en base a la prescripción de dichos fármacos al alta hospitalaria, según una estrategia por "intención de tratar". Por otra parte, tampoco disponemos de información relativa al tratamiento con IECA o ARA-II previo al evento índice. Además, dada la naturaleza retrospectiva de los diferentes estudios que conforman esta tesis, no se dispone de información sobre la adherencia y discontinuación del tratamiento o sobre la incidencia de efectos adversos. Existen publicaciones que reflejan que sólo una minoría de los pacientes modifica el tratamiento con inhibidores del SRAA en los primeros 3 años después de un SCA[207]
- En tercer lugar, los diferentes estudios se han basado en cohortes de pacientes seleccionadas, no randomizadas. Además, se trata de registros retrospectivos, con las limitaciones inherentes a este tipo de estudios. Para minimizar las diferencias entre los grupos de

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

población, se han aplicado técnicas de pareamiento como el Propensity Score Matching y el análisis de variables instrumentales. Además, se han realizado ajustes por diferentes factores potencialmente confusores en los diferentes análisis de supervivencia. No obstante, a pesar de estas medidas, es posible que exista un cierto grado de sesgo residual.

- Por otra parte, en esta investigación no se han analizado los datos ecográficos relativos al remodelado ventricular en el seguimiento. Sólo se han tenido en cuenta parámetros y objetivos clínicos.
- Por último, en relación a los análisis basados en la población de pacientes con TakoTsubo, es necesario tener en cuenta que, a pesar de que se trata de uno de los registros contemporáneos más grandes de pacientes con TakoTsubo, los grupos de comparación de pacientes tienen un tamaño muestral limitado, lo que condiciona la potencia estadísitca de los análisis.

9.2. FORTALEZAS E IMPLICACIONES FUTURAS

A pesar de las limitaciones previamente enumeradas, este trabajo aporta información relevante que permite actualizar el conocimiento relativo a la terapia contemporánea del SCA con FEVI conservada.

Los resultados de esta tesis responden a la necesidad de reevaluar la evidencia que hasta ahora marcaba y respaldaba la práctica clínica habitual en el tratamiento de los pacientes con SCA. Las diferentes investigaciones que conforman el cuerpo de esta tesis aportan información importante sobre el papel actual y el beneficio pronóstico asociado al uso de los IECA y los ARA-II, en un escenario clínico contemporáneo, con altas tasas de revascularización percutánea y uso de terapia médica coadyuvante.

Además, la población diana sobre la que centran las conclusiones de este trabajo (los pacientes con SCA con FEVI conservada) conforma, tal y como se ha expuesto previamente, un perfil de paciente en el que existe una evidencia limitada y contradictoria en relación al uso de IECA o ARA-II.

No se puede obviar que en los últimos años se ha asistido a un aumento progresivo en la edad de los pacientes que ingresan por SCA. Esto, junto con la franca tendencia actual a la polifarmacia incurriendo, en muchas

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ocasiones en la inercia terapéutica, con los riesgos que esto conlleva, hace si cabe más necesario delimitar y actualizar los beneficios asociados a cada una de terapias prescritas a nuestros pacientes.

Por otra parte, los diferentes estudios presentados se han basado en registros multicéntricos con una amplia muestra poblacional de pacientes, lo que constituye un reflejo bastante fidedigno de la realidad actual de los pacientes que sufren un SCA.

No cabe duda de que los hallazgos aquí presentados se basan en estudios observacionales. Sin embargo, las conclusiones alcanzadas podrían constituir la base para el diseño de ensayos clínicos futuros y estimular su realización, con impacto en la práctica médica diaria que eso supondría.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

10. CONCLUSIONES

- De forma general, el tratamiento con IECA o ARA-II se asoció con menor mortalidad en el primer año en pacientes con SCA sometidos a ICP.

- El tratamiento con IECA o ARA-II se asoció con menor mortalidad en el primer año en pacientes con SCA sometidos a ICP con FEVI deprimida (≤40%) pero no en pacientes con FEVI conservada (>40%).

- Dentro del grupo de pacientes con FEVI >40%, el tratamiento con IECA o ARA-II se asoció con menor mortalidad en el primer año en los que habían sufrido un IAMCEST.

- El tratamiento con IECA o ARA-II mostró una tendencia a la reducción de mortalidad en el primer año en pacientes con FEVI conservada y características de alto RCV (HTA, IR, DM o IC).

- El tratamiento con IECA o ARA-II se asoció con menor incidencia de IC en la población general después de un IAM, a expensas de pacientes con FEVI deprimida, no en pacientes con FEVI conservada.

- No se encontraron diferencias entre la eficacia del tratamiento con IECA frente a ARA-II en términos de mortalidad, recurrencia de IAM e ingreso por IC en pacientes con SCA y FEVI conservada.

- El tratamiento con IECA o ARA-II en los pacientes con STT no se asoció con un beneficio pronóstico en términos de supervivencia o recurrencia ni en cuanto a la recuperación de la FEVI.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

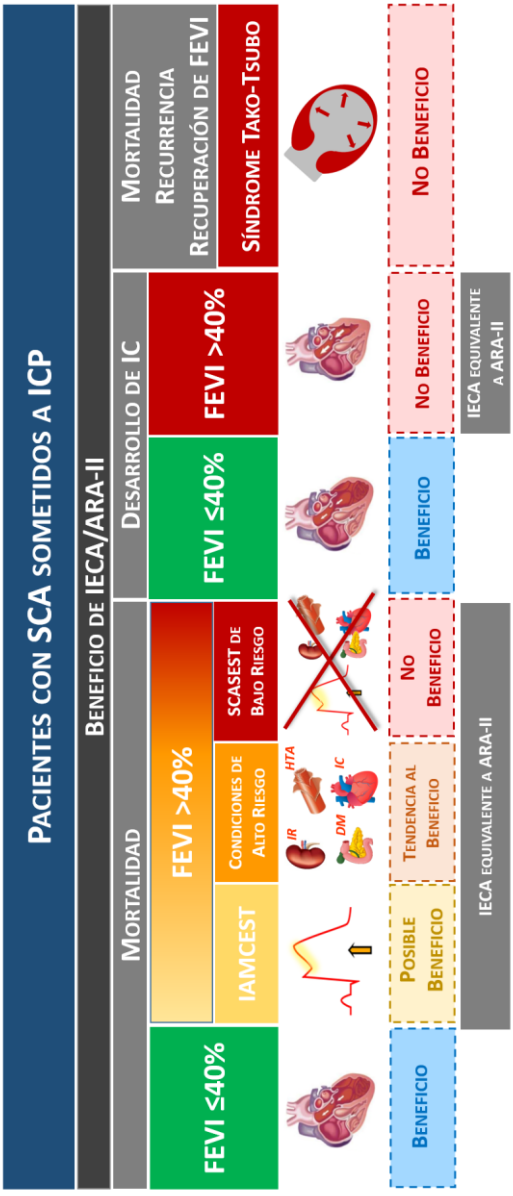


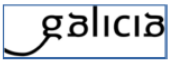
Lámina 79. Resumen gráfico de las principales conclusiones de la tesis

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

11. MATERIAL SUPLEMENTARIO

11.1. ANEXO 1: DICTAMEN FAVORABLE DEL COMITÉ DE ÉTICA

Secretaría Técnica
Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia
Secretaría Xeral. Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tel: 881 546425; ceic@sergas.es



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE PONTEVEDRA-VIGO-OURENSE

María Asunción Verdejo González, secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 23/05/2017 el estudio:

Título: Registro observacional retrospectivo de pacientes con síndrome coronario agudo del área de Vigo (CARDIOCHUVI-SCA)
Promotor: *Andrés Íñiguez Romo*
Tipo de estudio: Otros
Versión:
Código del Promotor:
Código de Registro: 2017/290

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007, de investigación biomédica, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, la ORDEN SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las Directrices sobre estudios Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité.

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio **por el/la investigador/a del centro:**

Centros	Investigadores Principales
Hospital Álvaro Cunqueiro	Andrés Íñiguez Romo

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Secretaria Técnica
Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia
Secretaria Xeral. Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tel: 881 546425; ceic@sergas.es

galicia

Y HACE CONSTAR QUE:

1. El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense cumple los requisitos legales vigentes (Ley 14/2007 de Investigación Biomédica y el Decreto 63/2013 por el que se regulan los comités de ética de investigación en Galicia).
2. El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense tanto en su composición como en sus procedimientos normalizados de trabajo cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).
3. La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense es:
   D. Alfonso Casas Losada (**Presidente**). Médico especialista en Psiquiatría
   D. Santiago Pérez Cachafeiro (**Vicepresidente**). Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
   Dª. Asunción Verdejo González (**Secretaria**). Médica Especialista en Farmacología Clínica.
   D. Víctor del Campo Pérez (**Secretario Suplente**). Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
   Dª. Iria Aparicio Rodríguez. Médica especialista en Obstetricia y Ginecología.
   Dª. Aurelia Constenla Castro. Diplomada Universitaria de Enfermería.
   Dª. M.ª Dolores Martínez Pereira. Licenciada en Derecho.
   D. Jorge Luis Arias Otero. Licenciado en Físicas.
   D. Adolfo Paradela Carreiro. Farmacéutico de Atención Especializada.
   Dª. María Eva Pérez López. Médica Especialista en Oncología Médica.
   Dª. Maria de las Mercedes Guerra García. Farmacéutica de Atención Primaria.
   Dª. Cristina Torreira Banzas. Médica Especialista en Análisis Clínicos.
   Dª. Miriam Vázquez Campo. Diplomada Universitaria de Enfermería.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor / investigador.

En Vigo, a 1 de Junio de 2017

Nombre de la corporación
(DN): SECRETARIA XERAL
serialNumber=13768[illegible]
sn=VERDEJO GONZALEZ
givenName=MARIA ASUNCION
cn=VERDEJO GONZALEZ MARIA ASUNCION - [illegible]
Fecha: 2017.06.01 09:51:43 +02'00'

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

11.2. ANEXO 2: PERMISOS DE REPRODUCCIÓN

Todas las figuras incluidas en esta tesis doctoral son originales del autor o han sido reproducidas con el permiso de la Sociedad propietaria de los derechos de autor.

Los artículos mencionados en esta tesis han sido reproducidos con el permiso de las diferentes editoriales, tal y como se detalla en los correspondientes enlaces:

- *Elsevier*: https://www.elsevier.com/about/policies/copyright/permissions
- *Springer*: https://www.springer.com/gp/rights-permissions/obtaining-permissions/882
- *SAGE*: https://us.sagepub.com/en-us/nam/journal-author-archiving-policies-and-re-use

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

11.3. ANEXO 3: CHECKLIST STROBE

Lista de verificación para Tesis con estudios observacionales. Basado en la declaración **STROBE**: lista de puntos esenciales que deben describirse en la publicación de estudios observacionales.

Sí/no /NA		Pág.
Título y resumen		
Sí	Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio	14
Sí	Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado.	14
Introducción		
Sí	Indique el fundamento científico de la Investigación que se comunica	21-83
Objetivos		
Sí	Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada	91-92
Material y métodos		
Diseño del estudio		
Sí	Presente los elementos clave del diseño del estudio	93
Contexto		
Sí	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluidos los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos.	93-100
Participantes		
Sí	Para estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento	93-100
N/A	Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles.	
N/A	Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes	

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

N/A	Estudios de cohortes apareados. Proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición	
N/A	Estudios de casos y controles apareados. Proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso	
	Variables	
Sí	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificacoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos	111-13
	Fuentes de datos/medidas	
Sí	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida).	94-100, 114, 122, 124
N/A	Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida	
	Sesgos	
Sí	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo	104-09
	Tamaño muestral	
Sí	Explique cómo se determinó el tamaño muestral	101
	Variables cuantitativas	
Sí	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique cómo se categorizaron y por qué	100
	Métodos estadísticos	
Sí	Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión	101-09
Sí	Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones	103-04
Sí	Explique el tratamiento de los datos ausentes (missing data)	102
Sí	Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento	102-103
N/A	Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se aparearon casos y controles	
N/A	Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo	
Sí	Describa los análisis de sensibilidad	119-20, 126-27, 134

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Resultados		
Participantes		
Sí	Número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados	94-100
Sí	Razones de la pérdida de participantes en cada fase	94-100
Sí	Considere el uso de un diagrama de flujo	94-100
Datos descriptivos		
Sí	Características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) e información sobre exposiciones y posibles factores de confusión	111-14
Sí	Número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés	95, 96, 99
Sí	Estudios de cohortes: resuma el período de seguimiento (p. ej., promedio y total)	115, 120 y 128
Datos de las variables de resultado		
Sí	Estudios de cohortes: describa el número de eventos del efecto, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo	115-39
N/A	Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición	
N/A	Estudios transversales: describa el número de eventos del efecto, o bien proporcione medidas resumen	
Resultados principales		
Sí	Proporcione estimaciones crudas (no ajustadas) y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos	115-39
Sí	Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos	115-39
Sí	Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante	115-39

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Otros análisis		
Sí	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)	115-39
Discusión		
Resultados clave		
Sí	Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio	187-88
Limitaciones		
Sí	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo	226-27
Interpretación		
Sí	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes	226-27
Generabilidad		
Sí	Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)	226-27
Financiación		
Sí	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente trabajo	4

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tigerstedt R, Bergman PQ. Niere und Kreislauf1. *Skandinavisches Archiv Für Physiologie* 1898;8:223-271.

2. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. STUDIES ON EXPERIMENTAL HYPERTENSION : I. THE PRODUCTION OF PERSISTENT ELEVATION OF SYSTOLIC BLOOD PRESSURE BY MEANS OF RENAL ISCHEMIA. *The Journal of experimental medicine* 1934;59:347-379.

3. Braun-Menendez E, Fasciolo JC, Leloir LF, Muñoz JM. The substance causing renal hypertension. *The Journal of physiology* 1940;98:283-298.

4. Braun-Menendez E, Page IH. Suggested Revision of Nomenclature--Angiotensin. *Science (New York, NY)* 1958;127:242.

5. Skeggs LT, Jr., Marsh WH, Kahn JR, Shumway NP. The existence of two forms of hypertensin. *The Journal of experimental medicine* 1954;99:275-282.

6. Ferreira SH, Greene LH, Alabaster VA, Bakhle YS, Vane JR. Activity of various fractions of bradykinin potentiating factor against angiotensin I converting enzyme. *Nature* 1970;225:379-380.

7. Cushman DW, Cheung HS, Sabo EF, Rubin B, Ondetti MA. Development of specific inhibitors of angiotensin I converting enzyme (kininase II). *Federation proceedings* 1979;38:2778-2782.

8. Case DB, Wallace JM, Keim HJ, Sealey JE, Laragh JH. Usefulness and limitations of saralasin, a partial competitive agonist of angioten II, for evaluating the renin and sodium factors in hypertensive patients. *The American journal of medicine* 1976;60:825-836.

9. Timmermans PB, Carini DJ, Chiu AT, Duncia JV, Price WA, Jr., Wells GJ, Wong PC, Johnson AL, Wexler RR. The discovery of a new class of highly specific nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. *American journal of hypertension* 1991;4:275s-281s.

10. Unger T, Paulis L, Sica DA. Therapeutic perspectives in hypertension: novel means for renin-angiotensin-aldosterone system modulation and emerging device-based approaches. *European heart journal* 2011;32:2739-2747.

11. Bernstein KE, Ong FS, Blackwell WL, Shah KH, Giani JF, Gonzalez-Villalobos RA, Shen XZ, Fuchs S, Touyz RM. A modern understanding of the traditional and nontraditional biological functions of angiotensin-converting enzyme. *Pharmacological reviews* 2013;65:1-46.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

12. Johnston CI. Franz Volhard Lecture. Renin-angiotensin system: a dual tissue and hormonal system for cardiovascular control. *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension* 1992;10:S13-26.
13. Wolny A, Clozel JP, Rein J, Mory P, Vogt P, Turino M, Kiowski W, Fischli W. Functional and biochemical analysis of angiotensin II-forming pathways in the human heart. *Circulation research* 1997;80:219-227.
14. Dzau VJ, Re R. Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine. A paradigm shift? *Circulation* 1994;89:493-498.
15. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *Journal of internal medicine* 2008;264:224-236.
16. Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *The American journal of cardiology* 2002;89:3A-9A; discussion 10A.
17. Brewster UC, Setaro JF, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system: cardiorenal effects and implications for renal and cardiovascular disease states. *The American journal of the medical sciences* 2003;326:15-24.
18. Schefe JH, Menk M, Reinemund J, Effertz K, Hobbs RM, Pandolfi PP, Ruiz P, Unger T, Funke-Kaiser H. A novel signal transduction cascade involving direct physical interaction of the renin/prorenin receptor with the transcription factor promyelocytic zinc finger protein. *Circulation research* 2006;99:1355-1366.
19. Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacological research* 2017;125:21-38.
20. Kaschina E, Grzesiak A, Li J, Foryst-Ludwig A, Timm M, Rompe F, Sommerfeld M, Kemnitz UR, Curato C, Namsolleck P, Tschöpe C, Hallberg A, Alterman M, Hucko T, Paetsch I, Dietrich T, Schnackenburg B, Graf K, Dahlöf B, Kintscher U, Unger T, Steckelings UM. Angiotensin II type 2 receptor stimulation: a novel option of therapeutic interference with the renin-angiotensin system in myocardial infarction? *Circulation* 2008;118:2523-2532.
21. Than A, Xu S, Li R, Leow MK, Sun L, Chen P. Angiotensin type 2 receptor activation promotes browning of white adipose tissue and brown adipogenesis. *Signal transduction and targeted therapy* 2017;2:17022.
22. Azushima K, Morisawa N, Tamura K, Nishiyama A. Recent Research Advances in Renin-Angiotensin-Aldosterone System Receptors. *Current hypertension reports* 2020;22:22.
23. de Souza-Neto FP, Carvalho Santuchi M, de Morais ESM, Campagnole-Santos MJ, da Silva RF. Angiotensin-(1-7) and Alamandine on Experimental Models of Hypertension and Atherosclerosis. *Current hypertension reports* 2018;20:17.
24. Savergnini SQ, Beiman M, Lautner RQ, de Paula-Carvalho V, Allahdadi K, Pessoa DC, Costa-Fraga FP, Fraga-Silva RA, Cojocaru G, Cohen Y, Bader M, de Almeida AP, Rotman G, Santos RA. Vascular relaxation, antihypertensive effect, and cardioprotection of a novel peptide agonist of the MAS receptor. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 2010;56:112-120.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

25. Hammer A, Yang G, Friedrich J, Kovacs A, Lee D-H, Grave K, Jörg S, Alenina N, Grosch J, Winkler J, Gold R, Bader M, Manzel A, Rump LC, Müller DN, Linker RA, Stegbauer J. Role of the receptor Mas in macrophage-mediated inflammation in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2016;113:14109.
26. Hennrikus M, Gonzalez AA, Prieto MC. The prorenin receptor in the cardiovascular system and beyond. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2018;314:H139-h145.
27. Hochman JS, Bulkley BH. Expansion of acute myocardial infarction: an experimental study. *Circulation* 1982;65:1446-1450.
28. Heusch G, Libby P, Gersh B, Yellon D, Böhm M, Lopaschuk G, Opie L. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure. *Lancet (London, England)* 2014;383:1933-1943.
29. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *The New England journal of medicine* 2007;357:1121-1135.
30. Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. *The New England journal of medicine* 2008;358:1370-1380.
31. Schirone L, Forte M, Palmerio S, Yee D, Nocella C, Angelini F, Pagano F, Schiavon S, Bordin A, Carrizzo A, Vecchione C, Valenti V, Chimenti I, De Falco E, Sciarretta S, Frati G. A Review of the Molecular Mechanisms Underlying the Development and Progression of Cardiac Remodeling. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2017;2017:3920195.
32. Murphy AM, Wong AL, Bezuhly M. Modulation of angiotensin II signaling in the prevention of fibrosis. *Fibrogenesis & tissue repair* 2015;8:7.
33. Chemaly ER, Hajjar RJ, Lipskaia L. Molecular targets of current and prospective heart failure therapies. *Heart (British Cardiac Society)* 2013;99:992-1003.
34. Neubauer S. The failing heart--an engine out of fuel. *The New England journal of medicine* 2007;356:1140-1151.
35. Dai DF, Johnson SC, Villarin JJ, Chin MT, Nieves-Cintrón M, Chen T, Marcinek DJ, Dorn GW, 2nd, Kang YJ, Prolla TA, Santana LF, Rabinovitch PS. Mitochondrial oxidative stress mediates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and Galphaq overexpression-induced heart failure. *Circulation research* 2011;108:837-846.
36. van Kats JP, Duncker DJ, Haitsma DB, Schuijt MP, Niebuur R, Stubenitsky R, Boomsma F, Schalekamp MA, Verdouw PD, Danser AH. Angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor blockade prevent cardiac remodeling in pigs after myocardial infarction: role of tissue angiotensin II. *Circulation* 2000;102:1556-1563.
37. Sharpe N, Murphy J, Smith H, Hannan S. Treatment of patients with symptomless left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Lancet (London, England)* 1988;1:255-259.
38. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Rydén 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). *The New England journal of medicine* 1992;327:678-684.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

39. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet (London, England)* 1994;343:1115-1122.
40. 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. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet (London, England)* 1995;345:669-685.
41. Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). *Lancet (London, England)* 1995;345:686-687.
42. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, Farkouh ME, Hsue PY, Fuster V, Hasan AA, Amar S. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology* 2018;72:2071-2081.
43. Freitas Lima LC, Braga VA, do Socorro de França Silva M, Cruz JC, Sousa Santos SH, de Oliveira Monteiro MM, Balarini CM. Adipokines, diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association. *Frontiers in physiology* 2015;6:304.
44. Li D, Saldeen T, Romeo F, Mehta JL. Oxidized LDL upregulates angiotensin II type 1 receptor expression in cultured human coronary artery endothelial cells: the potential role of transcription factor NF-kappaB. *Circulation* 2000;102:1970-1976.
45. Nakamura S, Nakamura I, Ma L, Vaughan DE, Fogo AB. Plasminogen activator inhibitor-1 expression is regulated by the angiotensin type 1 receptor in vivo. *Kidney international* 2000;58:251-259.
46. Silva GM, França-Falcão MS, Calzerra NTM, Luz MS, Gadelha DDA, Balarini CM, Queiroz TM. Role of Renin-Angiotensin System Components in Atherosclerosis: Focus on Ang-II, ACE2, and Ang-1-7. *Frontiers in physiology* 2020;11:1067.
47. Fliser D, Buchholz K, Haller H. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004;110:1103-1107.
48. Ramadan R, Dhawan SS, Binongo JN, Alkhoder A, Jones DP, Oshinski JN, Quyyumi AA. Effect of Angiotensin II Type I Receptor Blockade with Valsartan on Carotid Artery Atherosclerosis: A Double Blind Randomized Clinical Trial Comparing Valsartan and Placebo (EFFERVESCENT). *American heart journal* 2016;174:68-79.
49. 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. *The New England journal of medicine* 2000;342:145-153.
50. 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 (London, England)* 2003;362:782-788.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

51. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *The New England journal of medicine* 2004;351:2058-2068.
52. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet (London, England)* 2006;368:581-588.
53. Ancion A, Tridetti J, Nguyen Trung ML, Oury C, Lancellotti P. A Review of the Role of Bradykinin and Nitric Oxide in the Cardioprotective Action of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: Focus on Perindopril. *Cardiology and therapy* 2019;8:179-191.
54. Taddei S, Bortolotto L. Unraveling the Pivotal Role of Bradykinin in ACE Inhibitor Activity. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions* 2016;16:309-321.
55. Dabek J, Kulach A, Smolka G, Wilczok T, Scieszka J, Gasior Z. Expression of genes encoding kinin receptors in peripheral blood mononuclear cells from patients with acute coronary syndromes. *Internal medicine journal* 2008;38:892-896.
56. Manolis AJ, Marketou ME, Gavras I, Gavras H. Cardioprotective properties of bradykinin: role of the B(2) receptor. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2010;33:772-777.
57. Fuchs S, Xiao HD, Hubert C, Michaud A, Campbell DJ, Adams JW, Capecchi MR, Corvol P, Bernstein KE. Angiotensin-converting enzyme C-terminal catalytic domain is the main site of angiotensin I cleavage in vivo. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 2008;51:267-274.
58. Ceconi C, Francolini G, Olivares A, Comini L, Bachetti T, Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *European journal of pharmacology* 2007;577:1-6.
59. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, Simoons ML, Bertrand M, Parrinello G, Kluft C, Blann A, Cokkinos D, Ferrari R. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovascular research* 2007;73:237-246.
60. Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, Joannides R, Balkestein E, Katsahian S, Laloux B, Thuillez C, Struijker-Boudier H, Laurent S. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 2006;48:80-86.
61. Remme WJ, Deckers JW, Fox KM, Ferrari R, Bertrand M, Simoons ML. Secondary prevention of coronary disease with ACE inhibition--does blood pressure reduction with perindopril explain the benefits in EUROPA? *Cardiovascular drugs and therapy* 2009;23:161-170.
62. van Dam AD, Boon MR, Berbée JFP, Rensen PCN, van Harmelen V. Targeting white, brown and perivascular adipose tissue in atherosclerosis development. *European journal of pharmacology* 2017;816:82-92.
63. Franssens BT, Hoogduin H, Leiner T, van der Graaf Y, Visseren FLJ. Relation between brown adipose tissue and measures of obesity and metabolic dysfunction in patients with cardiovascular disease. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2017;46:497-504.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

64. Takx RA, Ishai A, Truong QA, MacNabb MH, Scherrer-Crosbie M, Tawakol A. Supraclavicular Brown Adipose Tissue 18F-FDG Uptake and Cardiovascular Disease. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2016;57:1221-1225.
65. Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N. The adipose tissue renin-angiotensin system and metabolic disorders: a review of molecular mechanisms. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology* 2012;47:379-390.
66. Morimoto H, Mori J, Nakajima H, Kawabe Y, Tsuma Y, Fukuhara S, Kodo K, Ikoma K, Matoba S, Oudit GY, Hosoi H. Angiotensin 1-7 stimulates brown adipose tissue and reduces diet-induced obesity. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2018;314:E131-e138.
67. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *The New England journal of medicine* 1987;316:1429-1435.
68. 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. *The New England journal of medicine* 1991;325:293-302.
69. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Jr., Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *The New England journal of medicine* 1992;327:685-691.
70. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circulation research* 1985;57:84-95.
71. Sharpe N, Smith H, Murphy J, Greaves S, Hart H, Gamble G. Early prevention of left ventricular dysfunction after myocardial infarction with angiotensin-converting-enzyme inhibition. *Lancet (London, England)* 1991;337:872-876.
72. Omland T, Aarsland T, Aakvaag A, Dickstein K. The effect of early converting enzyme inhibition on neurohumoral activation in acute myocardial infarction. *International journal of cardiology* 1993;42:37-45.
73. Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together withdrawn six weeks after acute myocardial infarction: the GISSI-3 trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Journal of the American College of Cardiology* 1996;27:337-344.
74. 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.
75. Rodrigues EJ, Eisenberg MJ, Pilote L. Effects of early and late administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality after myocardial infarction. *The American journal of medicine* 2003;115:473-479.
76. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *The New England journal of medicine* 1992;327:669-677.
77. 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 (London, England)* 1993;342:821-828.
78. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. Acute Infarction Ramipril Efficacy. *Lancet (London, England)* 1997;349:1493-1497.
79. Ball SG, Hall AS, Murray GD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors after myocardial infarction: indications and timing. *Journal of the American College of Cardiology* 1995;25:42s-46s.
80. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliasen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *The New England journal of medicine* 1995;333:1670-1676.
81. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet (London, England)* 2002;360:752-760.
82. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *The New England journal of medicine* 2003;349:1893-1906.
83. Ho SY. Anatomy and myoarchitecture of the left ventricular wall in normal and in disease. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 2009;10:iii3-7.
84. Stone PH, Raabe DS, Jaffe AS, Gustafson N, Muller JE, Turi ZG, Rutherford JD, Poole WK, Passamani E, Willerson JT, et al. Prognostic significance of location and type of myocardial infarction: independent adverse outcome associated with anterior location. *Journal of the American College of Cardiology* 1988;11:453-463.
85. Gupta T, Weinreich M, Kolte D, Khera S, Villablanca PA, Bortnick AE, Wiley JM, Menegus MA, Kirtane AJ, Bhatt DL, Garcia MJ, Latib A, Weisz G. Comparison of Incidence and Outcomes of Cardiogenic Shock Complicating Posterior (Inferior) Versus Anterior ST-Elevation Myocardial Infarction. *The American journal of cardiology* 2020;125:1013-1019.
86. Feldmann KJ, Goldstein JA, Marinescu V, Dixon SR, Raff GL. Disparate Impact of Ischemic Injury on Regional Wall Dysfunction in Acute Anterior vs Inferior Myocardial Infarction. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions* 2019;20:965-972.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

87. 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. *The New England journal of medicine* 1995;332:80-85.
88. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Braunwald E. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 1988;319:80-86.
89. Darasz KH, Bayliss J, Underwood SR, Keegan J, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Left ventricular volume in thrombolysed patients with acute anterior myocardial infarction: the effect of captopril and xamoterol. *International journal of cardiology* 1995;51:137-142.
90. Kingma JH, van Gilst WH, Peels CH, Dambrink JH, Verheugt FW, Wielenga RP. Acute intervention with captopril during thrombolysis in patients with first anterior myocardial infarction. Results from the Captopril and Thrombolysis Study (CATS). *European heart journal* 1994;15:898-907.
91. Borghi C, Marino P, Zardini P, Magnani B, Collatina S, Ambrosioni E. Short- and long-term effects of early fosinopril administration in patients with acute anterior myocardial infarction undergoing intravenous thrombolysis: results from the Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study. FAMIS Working Party. *American heart journal* 1998;136:213-225.
92. González-Fernández RA, Altieri PI, Lugo JE, Fernández-Martínez J. Effects of enalapril on ventricular volumes and neurohumoral status after inferior wall myocardial infarction. *The American journal of the medical sciences* 1993;305:216-221.
93. French JK, Amos DJ, Williams BF, Cross DB, Elliott JM, Hart HH, Williams MG, Norris RM, Ashton NG, Whitlock RM, McLaughlin SC, White HD. Effects of early captopril administration after thrombolysis on regional wall motion in relation to infarct artery blood flow. *Journal of the American College of Cardiology* 1999;33:139-145.
94. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E. Effects of early angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with non-ST-elevation acute anterior myocardial infarction. *American heart journal* 2006;152:470-477.
95. Hoang V, Alam M, Addison D, Macedo F, Virani S, Birnbaum Y. Efficacy of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin-Receptor Blockers in Coronary Artery Disease without Heart Failure in the Modern Statin Era: a Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *Cardiovascular drugs and therapy* 2016;30:189-198.
96. Ferrari R. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Archives of internal medicine* 2006;166:659-666.
97. Borghi C, Ambrosioni E. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. *American heart journal* 2007;153:445.e447-414.

98. Ueshima K, Fukami K, Hiramori K, Hosoda S, Kishida H, Kato K, Fujita T, Tsutani K, Sakuma A. Is angiotensin-converting enzyme inhibitor useful in a Japanese population for secondary prevention after acute myocardial infarction? A final report of the Japanese Acute Myocardial Infarction Prospective (JAMP) study. *American heart journal* 2004;148:e8.

99. Borghi C, Omboni S, Cicero AF, Bacchelli S, Degli Esposti D, Novo S, Vinereanu D, Ambrosio G, Ambrosioni E. Randomised comparison of zofenopril and ramipril plus acetylsalicylic acid in postmyocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the SMILE-4 Study in patients according to levels of left ventricular ejection fraction at entry. *Open heart* 2015;2:e000195.

100. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161-1172.

101. Piérard LA, Albert A, Gilis F, Sprynger M, Carlier J, Kulbertus HE. Hemodynamic profile of patients with acute myocardial infarction at risk of infarct expansion. *The American journal of cardiology* 1987;60:5-9.

102. Pfeffer MA, Greaves SC, Arnold JM, Glynn RJ, LaMotte FS, Lee RT, Menapace FJ, Jr., Rapaport E, Ridker PM, Rouleau JL, Solomon SD, Hennekens CH. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. The healing and early afterload reducing therapy trial. *Circulation* 1997;95:2643-2651.

103. Yan HB, Wang SP. What is the optimal initiation timing of angiotensin converting enzyme inhibitor treatment for maximum benefits in acute myocardial infarction patients? *Chinese medical journal* 2011;124:464-466.

104. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P. 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). *European heart journal* 2018;39:119-177.

105. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European heart journal* 2020.

106. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Jr., Ganiats TG, Holmes DR, Jr., Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D, Peterson ED, Sabatine MS, Smalling RW, Zieman SJ. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;130:e344-426.
107. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX, Anderson JL, Jacobs AK, Halperin JL, Albert NM, Brindis RG, Creager MA, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson WG, Yancy CW. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:e362-425.
108. Stone GW, Selker HP, Thiele H, Patel MR, Udelson JE, Ohman EM, Maehara A, Eitel I, Granger CB, Jenkins PL, Nichols M, Ben-Yehuda O. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *Journal of the American College of Cardiology* 2016;67:1674-1683.
109. Baur LH, Schipperheyn JJ, van der Wall EE, van der Velde EA, Schalij MJ, van Eck-Smit BL, van der Laarse A, Voogd PJ, Sedney MI, Reiber JH, Bruschke AV. Beneficial effect of enalapril on left ventricular remodelling in patients with a severe residual stenosis after acute anterior wall infarction. *European heart journal* 1997;18:1313-1321.
110. Neumann JT, Goßling A, Sörensen NA, Blankenberg S, Magnussen C, Westermann D. Temporal trends in incidence and outcome of acute coronary syndrome. *Clinical Research in Cardiology* 2020;109:1186-1192.
111. Damluji AA, Bandeen-Roche K, Berkower C, Boyd CM, Al-Damluji MS, Cohen MG, Forman DE, Chaudhary R, Gerstenblith G, Walston JD, Resar JR, Moscucci M. Percutaneous Coronary Intervention in Older Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *Journal of the American College of Cardiology* 2019;73:1890-1900.
112. Bagai A, Lu D, Lucas J, Goyal A, Herzog CA, Wang TY, Goodman SG, Roe MT. Temporal Trends in Utilization of Cardiac Therapies and Outcomes for Myocardial Infarction by Degree of Chronic Kidney Disease: A Report From the NCDR Chest Pain-MI Registry. *Journal of the American Heart Association* 2018;7:e010394-e010394.
113. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *The New England journal of medicine* 2005;352:1179-1189.
114. Mitka M. Results of CURE trial for acute coronary syndrome. *Jama* 2001;285:1828-1829.
115. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *Jama* 2002;288:2411-2420.
116. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* 2009;361:1045-1057.
117. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann F-J, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* 2007;357:2001-2015.
118. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet (London, England)* 2001;357:1385-1390.
119. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *Jama* 2001;285:1711-1718.
120. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* 2015;372:2387-2397.
121. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby J-F, Tricoci P, White HD, Zeiher AM. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2018;379:2097-2107.
122. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine* 2017;376:1713-1722.
123. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, Mueller C, Cook S, Matter CM, Muller O, Häner J, Gencer B, Crljenica C, Amini P, Deckarm O, Iglesias JF, Räber L, Heg D, Mach F. Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). *Journal of the American College of Cardiology* 2019;74:2452-2462.
124. Leucker TM, Blaha MJ, Jones SR, Vavuranakis MA, Williams MS, Lai H, Schindler TH, Latina J, Schulman SP, Gerstenblith G. Effect of Evolocumab on Atherogenic Lipoproteins During the Peri- and Early Postinfarction Period: A Placebo-Controlled, Randomized Trial. *Circulation* 2020;142:419-421.
125. BOARD E. EXPERT COMMITTEE ON CARDIOVASCULAR DISEASES HYPEBT'ENSION 1958.
126. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation* 1979;59:607-609.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

127. Antman E, Bassand J-P, Klein W, Ohman M, Sendon JLL, Rydén L, Simoons M, Tendera M. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;36:959-969.
128. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, Winkler K, Kurz S, Stelzig C, Freese M, Drexler B, Haaf P, Zellweger C, Osswald S, Mueller C. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *The American journal of medicine* 2012;125:1205-1213.e1201.
129. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology* 2018;72:2231-2264.
130. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, Hamm C, Steg PG, Heg D, van Es GA, McFadden EP, Onuma Y, van Meijeren C, Chichareon P, Benit E, Möllmann H, Janssens L, Ferrario M, Moschovitis A, Zurakowski A, Dominici M, Van Geuns RJ, Huber K, Slagboom T, Serruys PW, Windecker S, Abdellaoui M, Adlam D, Akin I, Albarran Gonzalez-Trevilla A, Almeida M, Alves Lemos Neto P, Aminian A, Anderson R, Andreae R, Angioi M, Asano T, Barbato E, Barlis P, Barraud P, Benit E, Bertrand O, Beygui F, Bolognese L, Botelho R, Bouwman C, Bressers M, Brunel P, Buszman P, Buysschaert I, Canas da Silva P, Carrie D, Cequier A, Chichareon P, Chin Chang C, Chowdhary S, Collet C, Colombo A, Cotton J, Cruz Ferreira R, Curello S, Curzen N, de Bot J, de Vreede T, Delle Karth G, Dijksma L, Dominici M, Édes I, Eeckhout E, Eitel I, Faluközy J, Fath-Ordoubadi F, Ferrario M, Fontos G, Francisco Diaz J, Freitas Quintella E, Frey B, Friedrich G, Galasko G, Galuszka G, Gama Ribeiro V, Garg S, Gargiulo G, Geisler T, Gelev V, Ghandilyan A, Goicolea J, Gori T, Gragnano F, Guimarães A, Hamm C, Haude M, Heg D, Heijke P, Hernández Antolin RA, Hildick-Smith D, Hillen D, Hoekman I, Hofma S, Holmvang L, Hoole S, Horváth I, Huber K, Hugense A, Ibrahim K, Iñiguez A, Isaaz K, Jambrik Z, Janssens L, Jasionowicz P, Jonk J, Jung W, Jüni P, Katagiri Y, Kogame N, Koh TH, Koning R, Konteva M, Kőszegi Z, Krackhardt F, Kreuger Y, Kukreja N, Ladan B, Lantelme P, Leandro S, Leibundgut G, Liebetrau C, Lindeboom W, Macaya Miguel C, Mach F, Magro M, Maillard L, Manavifar N, Mauri L, McFadden E, Merkely B, Miyazaki Y, Młodziankowski A, Moccetti T, Modolo R, Möllman H, Morelle J-F, Moschovitis A, Munndt Ottesen M, Muurling M, Naber CK, Neumann F-J, Oldroyd K, Ong P, Onuma Y, Palsrok S, Petrov I, Plante S, Prokopczuk J, Rademaker-Havinga T, Raffel C, Rensing B, Roffi M, Royaards K-J, Sabate M, Schächinger V, Seidler T, Serra Peñaranda A, Serruys P, Sikarulidze L, Slagboom T, Soliman OI, Sousa A, Spitzer E, Stables R, Steg G, Steinwender C, Subkovas E, Suryapranata H, Takahashi K, Talwar S, Teiger E, ter Weele A, Teurlings E, Thury A, Tijssen J, Tonev G, Trendafilova-Lazarova D, Tumscitz C, Umans V, Ungi I, Valkov V, van der Harst P, van Geuns RJ, van Meijeren C, Vassilev D, Velchev V, Velthuizen E, Verheugt F, Vlcek N, vom Dahl J, Vrolix M, Walsh S, Werner N, Windecker S, Witsenburg M, Zaman A, Żmudka K, Zrenner B, Zurakowski A, Zweiker R. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *The Lancet* 2018;392:940-949.
131. Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C, Cha JY, Collier T, Dangas G, Dudek D, Džavík V, Escaned J, Gil R, Gurbel P, Hamm CW, Henry T, Huber K, Kastrati A, Kaul U, Kornowski R, Krucoff M, Kunadian V, Marx SO, Mehta SR, Moliterno D, Ohman EM, Oldroyd K, Sardella G, Sartori S, Shlofmitz R, Steg PG, Weisz G, Witzenbichler B, Han YL, Pocock S, Gibson CM. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. *The New England journal of medicine* 2019;381:2032-2042.
132. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, Sulimov V, Rosell Ortiz F, Ostojic M, Welsh RC, Carvalho AC, Nanas J, Arntz HR, Halvorsen S, Huber K, Grajek S, Fresco C, Bluhmki E, Regelin A, Vandenberghe K, Bogaerts K, Van de Werf F. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 2013;368:1379-1387.
133. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, Mehran R, Bainey KR, Nguyen H, Meeks B, Di Pasquale G, López-Sendón J, Faxon DP, Mauri L, Rao SV, Feldman L, Steg PG, Avezum Á, Sheth T, Pinilla-Echeverri N, Moreno R, Campo G, Wrigley B, Kedev S, Sutton A, Oliver R, Rodés-Cabau J, Stanković G, Welsh R, Lavi S, Cantor WJ, Wang J, Nakamya J, Bangdiwala SI, Cairns JA. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *The New England journal of medicine* 2019;381:1411-1421.
134. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, Nordbeck P, Geisler T, Landmesser U, Skurk C, Fach A, Lapp H, Piek JJ, Noc M, Goslar T, Felix SB, Maier LS, Stepinska J, Oldroyd K, Serpytis P, Montalescot G, Barthelemy O, Huber K, Windecker S, Savonitto S, Torremante P, Vrints C, Schneider S, Desch S, Zeymer U. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *The New England journal of medicine* 2017;377:2419-2432.
135. Rossello X, Raposeiras-Roubin S, Latini R, Dominguez-Rodriguez A, Barrabés JA, Sánchez PL, Anguita M, Fernández-Vázquez F, Pascual-Figal D, De la Torre Hernandez JM, Ferraro S, Vetrano A, Pérez-Rivera JA, Prada-Delgado O, Escalera N, Staszewsky L, Pizarro G, Agüero J, Pocock S, Ottani F, Fuster V, Ibáñez B. Rationale and design of the pragmatic clinical trial tREatment with Beta-blockers after myOcardial infarction withOut reduced ejection fracTion (REBOOT). *European heart journal Cardiovascular pharmacotherapy* 2021.
136. Ojeda S, Romaguera R, Cruz-González I, Moreno R. [Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 29th Official Report of the Interventional Cardiology Association of the Spanish Society of Cardiology (1990-2019)]. *Rev Esp Cardiol* 2020;73:927-936.
137. Gabaldon-Perez A, Marcos-Garces V, Gavara J, Rios-Navarro C, Miñana G, Bayes-Genis A, Husser O, Sanchis J, Nunez J, Chorro FJ, Bodi V. Coronary Revascularization and Long-Term Survivorship in Chronic Coronary Syndrome. *Journal of clinical medicine* 2021;10.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

138. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of Acute Coronary Syndromes in Spain: Estimation of the Number of Cases and Trends From 2005 to 2049. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2012;65:472-481.
139. D'Ascenzo F, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubín S, Simao Henriques JP, Saucedo J, González-Juanatey JR, Wilton SB, Kikkert WJ, Nuñez-Gil I, Ariza-Sole A, Song X, Alexopoulos D, Liebetrau C, Kawaji T, Moretti C, Huczek Z, Nie SP, Fujii T, Correia LC, Kawashiri MA, García-Acuña JM, Southern D, Alfonso E, Terol B, Garay A, Zhang D, Chen Y, Xanthopoulou I, Osman N, Möllmann H, Shiomi H, Giordana F, Scarano S, Gaita F, Kowara M, Filipiak KJ, Wang X, Yan Y, Fan JY, Ikari Y, Nakahayshi T, Sakata K, Yamagishi M, Kalpak O, Kedev S. BleeMACS: rationale and design of the study. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md)* 2016;17:744-749.
140. Núñez Gil IJ, Andrés M, Almendro Delia M, Sionis A, Martín A, Bastante T, Córdoba Soriano JG, Linares Vicente JA, González Sucarrats S, Sánchez-Grande Flecha A. Characterization of Tako-tsubo Cardiomyopathy in Spain: Results from the RETAKO National Registry. *Revista espanola de cardiologia (English ed)* 2015;68:505-512.
141. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *American heart journal* 2008;155:408-417.
142. Doménech J. UD 6. Estimación de parámetros Fundamentos de Diseño y Estadística. Barcelona: Signo, 2018:25-30.
143. Takahashi M. Statistical Inference in Missing Data by MCMC and Non-MCMC Multiple Imputation Algorithms: Assessing the Effects of Between-Imputation Iterations. *Data Science Journal* 2017;16:1-17.
144. Azur MJ, Stuart EA, Frangakis C, Leaf PJ. Multiple imputation by chained equations: what is it and how does it work? *International journal of methods in psychiatric research* 2011;20:40-49.
145. Raghunathan T, Solenberger, PW., Van Hoewyk, J. IVEware: Imputation and variance estimation software: Institute for Social Research, University of Michigan, 2002.
146. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Statistics in medicine* 2011;30:377-399.
147. Graham JW, Olchowski AE, Gilreath TD. How many imputations are really needed? Some practical clarifications of multiple imputation theory. *Prevention science : the official journal of the Society for Prevention Research* 2007;8:206-213.
148. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association* 1958;53:457-481.
149. Pintilie M. [An introduction to competing risks analysis]. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:599-605.
150. Doménech JNJ. Análisis de la supervivencia y modelo de riesgos proporcionales de Cox. . Barcelona: Signo, 2019:183-194.
151. Rosenbaum P. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983;70:41-55.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

152. Pattanayak CW, Rubin DB, Zell ER. [Propensity score methods for creating covariate balance in observational studies]. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:897-903.
153. Thoemmes F. Propensity score matching in SPSS. *arXiv preprint arXiv:12016385* 2012.
154. Austin PC. The use of propensity score methods with survival or time-to-event outcomes: reporting measures of effect similar to those used in randomized experiments. *Statistics in medicine* 2014;33:1242-1258.
155. Hattori S, Henmi M. Stratified doubly robust estimators for the average causal effect. *Biometrics* 2014;70:270-277.
156. Hall M, Dondo TB, Yan AT, Goodman SG, Bueno H, Chew DP, Brieger D, Timmis A, Batin PD, Deanfield JE, Hemingway H, Fox KA, Gale CP. Association of Clinical Factors and Therapeutic Strategies With Improvements in Survival Following Non-ST-Elevation Myocardial Infarction, 2003-2013. *Jama* 2016;316:1073-1082.
157. Rassen JA, Brookhart MA, Glynn RJ, Mittleman MA, Schneeweiss S. Instrumental variables II: instrumental variable application-in 25 variations, the physician prescribing preference generally was strong and reduced covariate imbalance. *Journal of clinical epidemiology* 2009;62:1233-1241.
158. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: Writing and editing for biomedical publication. *J Pharmacol Pharmacother* 2010;1:42-58.
159. Lang TA, Altman DG. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: the "Statistical Analyses and Methods in the Published Literature" or the SAMPL Guidelines. *International journal of nursing studies* 2015;52:5-9.
160. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* 2016;37:2129-2200.
161. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Katus HA, Lindahl B, Morrow DA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasché P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012;126:2020-2035.
162. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. 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

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2016;37:267-315.

163. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. 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 (London, England)* 2003;362:772-776.

164. Amann U, Kirchberger I, Heier M, Zirngibl A, von Scheidt W, Kuch B, Peters A, Meisinger C. 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). *The American journal of cardiology* 2014;114:329-335.

165. González-Cambeiro MC, López-López A, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubín S, Peña-Gil C, García-Acuña J, González-Juanatey R. 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. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology* 2016;35:645-653.

166. Milonas C, Jernberg T, Lindbäck J, Agewall S, Wallentin L, Stenestrand U. Effect of Angiotensin-converting enzyme inhibition on one-year mortality and frequency of repeat acute myocardial infarction in patients with acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology* 2010;105:1229-1234.

167. Parashar A, Agarwal S, Krishnaswamy A, Garg A, Poddar KL, Sud K, Ellis S, Tuzcu EM, Kapadia SR. Renin-Angiotensin System Antagonists in Patients Without Left Ventricular Dysfunction After Percutaneous Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *The American journal of cardiology* 2015;116:508-514.

168. Raposeiras-Roubín S, Faxén J, Íñiguez-Romo A, Henriques JPS, D'Ascenzo F, Saucedo J, Szummer K, Jernberg T, James SK, Juanatey JRG, Wilton SB, Kikkert WJ, Nuñez-Gil I, Ariza-Sole A, Song X, Alexopoulos D, Liebetrau C, Kawaji T, Moretti C, Huczek Z, Nie SP, Fujii T, Correia L, Kawashiri MA, Caneiro-Queija B, Cobas-Paz R, Acuña JMG, Southern D, Alfonso E, Terol B, Garay A, Zhang D, Chen Y, Xanthopoulou I, Osman N, Möllmann H, Shiomi H, Giordana F, Gaita F, Kowara M, Filipiak K, Wang X, Yan Y, Fan JY, Ikari Y, Nakahayshi T, Sakata K, Yamagishi M, Kalpak O, Kedev S, Rivera-Asenjo D, Abu-Assi E. Development and external validation of a post-discharge bleeding risk score in patients with acute coronary syndrome: The BleeMACS score. *International journal of cardiology* 2018;254:10-15.

169. Nishino T, Furukawa Y, Kaji S, Ehara N, Shiomi H, Kim K, Kitai T, Kinoshita M, Morimoto T, Sakata R, Kimura T. Distinct survival benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers in revascularized coronary artery disease patients according to history of myocardial infarction. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2013;77:1242-1252.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

170. Gunnell AS, Einarsdóttir 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 (British Cardiac Society)* 2013;99:1353-1358.
171. Evans M, Carrero JJ, Szummer K, Åkerblom A, Edfors R, Spaak J, Jacobson SH, Andell P, Lindhagen L, Jernberg T. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in Myocardial Infarction Patients With Renal Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 2016;67:1687-1697.
172. Batra G, Lindhagen L, Andell P, Erlinge D, James S, Spaak J, Oldgren J. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers Are Associated With Improved Outcome but Do Not Prevent New-Onset Atrial Fibrillation After Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association* 2017;6.
173. Choi SY, Choi BG, Rha SW, Byun JK, Shim MS, Li H, Mashaly A, Choi CU, Park CG, Seo HS, Oh DJ, Jeong MH. Angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin II receptor blockers in acute ST-segment elevation myocardial infarction patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention. *International journal of cardiology* 2017;249:48-54.
174. Cheng J, Zhang W, Zhang X, Han F, Li X, He X, Li Q, Chen J. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA internal medicine* 2014;174:773-785.
175. Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi SF. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use? *Journal of the American College of Cardiology* 2018;71:1474-1482.
176. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circulation research* 2013;113:646-659.
177. Beckwith C, Munger MA. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on ventricular remodeling and survival following myocardial infarction. *The Annals of pharmacotherapy* 1993;27:755-766.
178. Cleland JG, Erhardt L, Murray G, Hall AS, Ball SG. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study Investigators. *European heart journal* 1997;18:41-51.
179. Dagenais GR, Yusuf S, Bourassa MG, Yi Q, Bosch J, Lonn EM, Kouz S, Grover J. Effects of ramipril on coronary events in high-risk persons: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Circulation* 2001;104:522-526.
180. Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, Durand E, Kadri Z, Steg PG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Archives of internal medicine* 2006;166:787-796.
181. Rouleau JL, Warnica WJ, Baillot R, Block PJ, Chocron S, Johnstone D, Myers MG, Calciu CD, Dalle-Ave S, Martineau P, Mormont C, van Gilst WH. Effects of angiotensin-converting

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

enzyme inhibition in low-risk patients early after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2008;117:24-31.
182. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Jr., Ganiats TG, Holmes DR, Jr., Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D, Peterson ED, Sabatine MS, Smalling RW, Zieman SJ. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;64:e139-e228.
183. Kjøller-Hansen L, Steffensen R, Grande P. The Angiotensin-converting Enzyme Inhibition Post Revascularization Study (APRES). *Journal of the American College of Cardiology* 2000;35:881-888.
184. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moyé L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet (London, England)* 2000;355:1575-1581.
185. Ibáñez B, Raposeiras-Roubin S, García-Ruiz JM. The Swing of β-Blockers: Time for a System Reboot. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;69:2721-2724.
186. Kjøller-Hansen L, Steffensen R, Grande P. Extended follow-up of patients randomly assigned in the Angiotensin-converting enzyme inhibition Post-Revascularization Study (APRES). *American heart journal* 2004;148:475-480.
187. Tromp J, Khan MAF, Mentz RJ, O'Connor CM, Metra M, Dittrich HC, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, Davison B, Cleland JGF, Givertz MM, Bloomfield DM, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Voors AA, van der Meer P. Biomarker Profiles of Acute Heart Failure Patients With a Mid-Range Ejection Fraction. *JACC Heart failure* 2017;5:507-517.
188. van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HW, Bronzwaer JG, van der Velden J, Stienen GJ, Linke WA, Laarman GJ, Paulus WJ. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006;113:1966-1973.
189. Collier P, Watson CJ, Voon V, Phelan D, Jan A, Mak G, Martos R, Baugh JA, Ledwidge MT, McDonald KM. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *European journal of heart failure* 2011;13:1087-1095.
190. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;62:263-271.
191. Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, Geller NL, Rosenberg Y, Pfeffer MA. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of the American College of Cardiology* 1999;33:598-604.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

192. Xiao-Dong Z, Fei-Fei L, Zhan-Peng W, Xin-Xue L, Zhi-Min D. Renin-angiotensin system inhibitors in patients with coronary artery disease who have undergone percutaneous coronary intervention. *Therapeutic advances in cardiovascular disease* 2016;10:172-177.
193. Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Cespón-Fernández M, Ibáñez B, García-Ruiz JM, D'Ascenzo F, Simao Henriques JP, Saucedo J, Caneiro-Queija B, Cobas-Paz R, Muñoz-Pousa I, Wilton SB, González Juanatey JR, Kikkert WJ, Núñez-Gil I, Ariza-Solé A, Song X, Alexopoulos D, Liebetrau C, Kawaji T, Gaita F, Huczek Z, Nie SP, Yan Y, Fujii T, Correia L, Kawashiri MA, Kedev S, Southern D, Alfonso E, Terol B, Garay A, Zhang D, Chen Y, Xanthopoulou I, Osman N, Möllmann H, Shiomi H, Giordana F, Kowara M, Filipiak K, Wang X, Fan JY, Ikari Y, Nakahayshi T, Sakata K, Yamagishi M, Kalpak O, Íñiguez-Romo A. Impact of renin-angiotensin system blockade on the prognosis of acute coronary syndrome based on left ventricular ejection fraction. *Revista espanola de cardiologia (English ed)* 2020;73:114-122.
194. Yang JH, Hahn JY, Song YB, Choi SH, Choi JH, Lee SH, Jeong MH, Choi DJ, Park JS, Park HS, Gwon HC. Angiotensin receptor blocker in patients with ST segment elevation myocardial infarction with preserved left ventricular systolic function: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)* 2014;349:g6650.
195. Strauss MH, Hall AS. The Divergent Cardiovascular Effects of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers on Myocardial Infarction and Death. *Progress in cardiovascular diseases* 2016;58:473-482.
196. Lee JH, Bae MH, Yang DH, Park HS, Cho Y, Lee WK, Jeong MH, Kim YJ, Cho MC, Kim CJ, Chae SC. Angiotensin II type 1 receptor blockers as a first choice in patients with acute myocardial infarction. *The Korean journal of internal medicine* 2016;31:267-276.
197. Dong G, Sun Z, Zheng L, Li J, Zhang X, Zhang X, Xu C, Li J, Hu D, Sun Y. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural adults from Liaoning Province, northeast China. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2007;30:951-958.
198. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation* 2006;114:838-854.
199. Kim YH, Her AY, Jeong MH, Kim BK, Hong SJ, Kim S, Ahn CM, Kim JS, Ko YG, Choi D, Hong MK, Jang Y. ACE Inhibitors Versus ARBs in Patients With NSTEMI With Preserved LV Systolic Function Who Underwent PCI With New Generation Drug-Eluting Stents. *Angiology* 2020;71:139-149.
200. Song PS, Seol SH, Seo GW, Kim DK, Kim KH, Yang JH, Hahn JY, Gwon HC, Ahn Y, Jeong MH, Song YB, Kim DI. Comparative Effectiveness of Angiotensin II Receptor Blockers Versus Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Following Contemporary Treatments in Patients with Acute Myocardial Infarction: Results from the Korean Working Group in Myocardial Infarction (KorMI) Registry. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions* 2015;15:439-449.
201. Ahmad Y, Howard JP, Arnold AD, Cook CM, Prasad M, Ali ZA, Parikh MA, Kosmidou I, Francis DP, Moses JW, Leon MB, Kirtane AJ, Stone GW, Karmpaliotis D. Mortality after

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

drug-eluting stents vs. coronary artery bypass grafting for left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European heart journal* 2020;41:3228-3235.

202. Eindhoven DC, Wu HW, Kremer SWF, van Erkelens JA, Cannegieter SC, Schalij MJ, Borleffs CJW. Mortality differences in acute myocardial infarction patients in the Netherlands: The weekend-effect. *American heart journal* 2018;205:70-76.

203. Hara M, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Sugitani T, Nishino M, Sato H, Kitamura T, Nanto S, Hamasaki T, Hori M, Komuro I. Comparison of 5-year survival after acute myocardial infarction using angiotensin-converting enzyme inhibitor versus angiotensin II receptor blocker. *The American journal of cardiology* 2014;114:1-8.

204. Lee J, Lee S. Comparative Effectiveness of Combination Therapy with Statins and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors versus Angiotensin II Receptor Blockers in Patients with Coronary Heart Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Korea. *Pharmacotherapy* 2018;38:1095-1105.

205. Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, Kostis J, Algert C, Woodward M, Chalmers J, Zanchetti A, MacMahon S. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *Journal of hypertension* 2007;25:951-958.

206. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *The New England journal of medicine* 2008;358:1547-1559.

207. Faggiano P, Fattirolli F, Frisinghelli A, Piccioli L, Dasseni N, Silverii MV, Albricci L, D'Ambrosio G, Garrì R, Esposito L, Giallauria F. Secondary prevention advices after cardiovascular index event: From drug prescription to risk factors control in real world practice. *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace* 2019;89.

208. Jankowski P, Czarnecka D, Wolfshaut-Wolak R, Łysek R, Łukaszewska A, Bogacki P, Grodecki J, Mirek-Bryniarska E, Nessler J, Podolec P, Kawecka-Jaszcz K, Pająk A. Secondary prevention of coronary artery disease in contemporary clinical practice. *Cardiology journal* 2015;22:219-226.

209. Kim KH, Choi BG, Rha SW, Choi CU, Jeong MH. Impact of renin angiotensin system inhibitor on 3-year clinical outcomes in acute myocardial infarction patients with preserved left ventricular systolic function: a prospective cohort study from Korea Acute Myocardial Infarction Registry (KAMIR). *BMC cardiovascular disorders* 2021;21:251.

210. Kim YH, Her AY, Jeong MH, Kim BK, Lee SY, Hong SJ, Shin DH, Kim JS, Ko YG, Choi D, Hong MK, Jang Y. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on long-term clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction treated with successful percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents: Comparison between STEMI and NSTEMI. *Atherosclerosis* 2019;280:166-173.

211. Loncar G, Barthelemy O, Berman E, Kerneis M, Petroni T, Payot L, Choussat R, Silvain J, Collet JP, Helft G, Montalescot G, Le Feuvre C. Impact of renal failure on all-cause

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

mortality and other outcomes in patients treated by percutaneous coronary intervention. *Archives of cardiovascular diseases* 2015;108:554-562.

212. Liosis S, Hochadel M, Darius H, Behrens S, Mudra H, Lauer B, Elsässer A, Gitt AK, Zahn R, Zeymer U. Effect of renal insufficiency and diabetes mellitus on in-hospital mortality after acute coronary syndromes treated with primary PCI. Results from the ALKK PCI Registry. *International journal of cardiology* 2019;292:43-49.

213. Fang G, Annis IE, Farley JF, Mahendraratnam N, Hickson RP, Stürmer T, Robinson JG. Incidence of and Risk Factors for Severe Adverse Events in Elderly Patients Taking Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers after an Acute Myocardial Infarction. *Pharmacotherapy* 2018;38:29-41.

214. Reddan DN, Szczech L, Bhapkar MV, Moliterno DJ, Califf RM, Ohman EM, Berger PB, Hochman JS, Van de Werf F, Harrington RA, Newby LK. Renal function, concomitant medication use and outcomes following acute coronary syndromes. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005;20:2105-2112.

215. Yang XC, Shao LL, Mi YJ, Zhang WH, Liu NY, Liu RB, Zhou XX, Zhang WH, Tian QB. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on all-cause mortality and major cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis focusing on the number needed to treat and minimal clinical effect. *Journal of diabetes and its complications* 2021;35:107830.

216. Kim YH, Her AY, Jeong MH, Kim BK, Hong SJ, Kim S, Ahn CM, Kim JS, Ko YG, Choi D, Hong MK, Jang Y. Impacts of renin-angiotensin system inhibitors on two-year clinical outcomes in diabetic and dyslipidemic acute myocardial infarction patients after a successful percutaneous coronary intervention using newer-generation drug-eluting stents. *Medicine* 2020;99:e21289.

217. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, Group ESD. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European heart journal* 2018;39:3021-3104.

218. Her AY, Choi BG, Rha SW, Kim YH, Choi CU, Jeong MH. The impact of angiotensin-converting-enzyme inhibitors versus angiotensin receptor blockers on 3-year clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction without hypertension. *PloS one* 2020;15:e0242314.

219. Franco E, Núñez-Gil IJ, Vivas D, Ruiz Mateos B, Ibañez B, Gonzalo N, Macaya C, Fernández Ortiz A. Heart failure and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a review for a widespread situation. *European journal of internal medicine* 2011;22:533-540.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

220. Choi Y, Lim S, Lee KY, Park HW, Byeon J, Hwang BH, Kim JJ, Oh YS, Youn HJ, Jung WS, Seung KB, Chang K. Renin-angiotensin system blockade reduces cardiovascular events in nonheart failure, stable patients with prior coronary intervention. *Coronary artery disease* 2018;29:451-458.
221. Park S, Kim YG, Ann SH, Park HW, Suh J, Roh JH, Cho YR, Han S, Park GM. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-based Versus Angiotensin Receptor Blocker-based Optimal Medical Therapy After Percutaneous Coronary Intervention: A Nationwide Cohort Study. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2021;77:61-68.
222. Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, Cammann VL, Crea F, Galiuto L, Desmet W, Yoshida T, Manfredini R, Eitel I, Kosuge M, Nef HM, Deshmukh A, Lerman A, Bossone E, Citro R, Ueyama T, Corrado D, Kurisu S, Ruschitzka F, Winchester D, Lyon AR, Omerovic E, Bax JJ, Meimoun P, Tarantini G, Rihal C, Y.-Hassan S, Migliore F, Horowitz JD, Shimokawa H, Lüscher TF, Templin C. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *European heart journal* 2018;39:2047-2062.
223. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, Cammann VL, Sarcon A, Geyer V, Neumann CA, Seifert B, Hellermann J, Schwyzer M, Eisenhardt K, Jenewein J, Franke J, Katus HA, Burgdorf C, Schunkert H, Moeller C, Thiele H, Bauersachs J, Tschöpe C, Schultheiss HP, Laney CA, Rajan L, Michels G, Pfister R, Ukena C, Böhm M, Erbel R, Cuneo A, Kuck KH, Jacobshagen C, Hasenfuss G, Karakas M, Koenig W, Rottbauer W, Said SM, Braun-Dullaeus RC, Cuculi F, Banning A, Fischer TA, Vasankari T, Airaksinen KE, Fijalkowski M, Rynkiewicz A, Pawlak M, Opolski G, Dworakowski R, MacCarthy P, Kaiser C, Osswald S, Galiuto L, Crea F, Dichtl W, Franz WM, Empen K, Felix SB, Delmas C, Lairez O, Erne P, Bax JJ, Ford I, Ruschitzka F, Prasad A, Lüscher TF. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *The New England journal of medicine* 2015;373:929-938.
224. Regnante RA, Zuzek RW, Weinsier SB, Latif SR, Linsky RA, Ahmed HN, Sadiq I. Clinical characteristics and four-year outcomes of patients in the Rhode Island Takotsubo Cardiomyopathy Registry. *The American journal of cardiology* 2009;103:1015-1019.
225. Singh K, Carson K, Usmani Z, Sawhney G, Shah R, Horowitz J. Systematic review and meta-analysis of incidence and correlates of recurrence of takotsubo cardiomyopathy. *International journal of cardiology* 2014;174:696-701.
226. Santoro F, Ieva R, Musaico F, Ferraretti A, Triggiani G, Tarantino N, Di Biase M, Brunetti ND. Lack of efficacy of drug therapy in preventing takotsubo cardiomyopathy recurrence: a meta-analysis. *Clinical cardiology* 2014;37:434-439.
227. Fazio G, Pizzuto C, Barbaro G, Sutera L, Incalcaterra E, Evola G, Azzarelli S, Palecek T, Di Gesaro G, Cascio C, Novo G, Akashi YJ, Novo S. Chronic pharmacological treatment in takotsubo cardiomyopathy. *International journal of cardiology* 2008;127:121-123.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Los ensayos clínicos clásicos que demostraron el beneficio pronóstico de los IECA y ARA-II en el síndrome coronario agudo se desarrollaron en un contexto muy diferente al actual. Su vigencia es cuestionable en la era de la revascularización precoz mediante intervencionismo coronario percutáneo, en especial en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada, en los que la evidencia sobre el beneficio de los diferentes fármacos es más débil.

Esta tesis analiza el beneficio pronóstico actual de los IECA y ARA-II en diferentes grupos de pacientes con síndrome coronario agudo y FEVI conservada a través de varios estudios observacionales y retrospectivos con grandes muestras poblacionales de ámbito local, nacional e internacional.