

Utilidad del perindopril en insuficiencia cardíaca leve-moderada en la práctica clínica diaria. Estudio MÉTRICA

V. Barrios Alonso, G. Peña Pérez, R. Campuzano Ruiz, F. Lombera Romero^a e Y. Peralta^b

Instituto de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal. ^aServicio de Cardiología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

^bLaboratorios Servier.

Introducción y objetivos. Los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina II presentan en la insuficiencia cardíaca una utilidad incuestionable, si bien en la práctica clínica éstos se encuentran infrautilizados y raramente se usan las dosis recomendadas. El objetivo del estudio ha sido estudiar la facilidad de manejo de perindopril en la insuficiencia cardíaca y confirmar su eficacia clínica y radiológica.

Material y métodos. Se administró perindopril a dosis de 2-4 mg/día por vía oral en 180 pacientes con insuficiencia cardíaca con clase funcional I-III que no estaban siendo tratados con inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina II. Se estudió el porcentaje de pacientes que a los tres meses de tratamiento habían alcanzado la dosis eficaz (4 mg/día), así como la eficacia clínica (clase funcional de la NYHA) y radiológica del tratamiento en estos pacientes.

Resultados. Se logró alcanzar la dosis eficaz (4 mg/día) en insuficiencia cardíaca en el 87,5 % de los pacientes con una tasa de efectos adversos del 18,9 %. Presentaron mejoría clínica el 89,1 % de los pacientes en clase funcional III y el 38,3 % de los de clase II. El índice cardiotorácico se redujo de 0,57 a 0,54 ($p < 0,05$). Se observó una alteración mínima de los niveles analíticos de creatinina y potasio, clínicamente no relevante. Sólo 3 pacientes (1,7 %) abandonaron precozmente el estudio.

Conclusiones. El perindopril permite alcanzar la dosis eficaz para insuficiencia cardíaca de forma sencilla y segura, obteniendo una mejoría significativa en la clase funcional de la NYHA y en el índice cardiotorácico radiológico.

PALABRAS CLAVE: insuficiencia cardíaca, perindopril, ajuste de dosis, IECA.

Barrios Alonso V, Peña Pérez G, Campuzano Ruiz R, Lombera Romero F, Peralta Y. Utilidad del perindopril en insuficiencia cardíaca leve-moderada en la práctica clínica diaria. Estudio MÉTRICA. *Rev Clin Esp* 2003; 203(1):3-9.

Utility of perindopril in mild-moderate heart failure in the daily clinical practice. METRICA trial

Introduction and objectives. Angiotensin II converting enzyme inhibitors have an unquestionable utility in heart failure, although these drugs are underused and rarely used at the recommended doses in the clinical practice. The objective of this investigation was to study the simplicity of perindopril use in the treatment of heart failure and to confirm its clinical and radiological efficacy.

Material and methods. Perindopril was orally administered at 2-4 mg/day doses to 180 patients with heart failure and functional class I-III who were not being treated with angiotensin II converting enzyme inhibitors. The percentage of patients who reached the target dose (4 mg/day) was studied as well as clinical (functional class of the NYHA) and radiological efficacy of this treatment in these patients.

Results. The target dose (4 mg/day) in heart failure was reached in 87.5 % patients, with a rate of adverse effects of 18.9 %. Eighty-nine percent of patients in the functional class III and 38.3 % of patients in class II had clinical improvement. The cardio-thoracic index decreased from 0.57 to 0.54 ($p < 0.05$). A minimal irrelevant change was observed in the analytical levels of creatinine and potassium. Only three patients (1.7 %) abandoned the trial early in its course.

Conclusions. An efficient dose for heart failure is simply and safely obtained with perindopril, with a significant improvement in the NYHA functional class and in the radiological cardio-thoracic index.

KEY WORDS: heart failure, perindopril, dose adjustment, angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Introducción

La prevalencia e incidencia de la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) se está incrementando en las últimas décadas en los países industrializados^{1,2} debido principalmente al envejecimiento de la población y al aumento de la supervivencia de pacientes con cardio-

Correspondencia: V. Barrios Alonso.

Ecocardiografía (3.º izda.).

Instituto de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal.

Ctra. Colmenar, km. 9,100.

28034 Madrid.

Correo electrónico: vbarrios@hrc.insalud.es

Aceptado para su publicación el 26 de abril de 2002.

patía isquémica e hipertensión que evolucionan hacia la disfunción ventricular izquierda^{3,4}. Este incremento convierte a la ICC en un problema sanitario de gran impacto en cuanto a coste y morbilidad⁵. Los datos surgidos de diferentes estudios controlados han demostrado de forma inequívoca que el uso de los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina II (IECA) disminuyen la mortalidad, mejoran la sintomatología y reducen el número de hospitalizaciones⁶⁻⁸. Por ello, las sociedades científicas recomiendan el uso de los IECA con la dosis máxima eficaz como tratamiento de primera elección⁹⁻¹¹. Sin embargo, estudios recientes sugieren que los IECA siguen siendo insuficientemente prescritos y las dosis utilizadas son habitualmente mucho menores que las recomendadas^{12,13}. Perindopril es un IECA que permite alcanzar la dosis eficaz en una sola etapa, pasando de 2 a 4 mg, en una toma diaria¹⁴ y que induce menos hipotensión de primera dosis que otros IECA en pacientes con ICC tanto en presencia de infarto de miocardio previo^{15,16} como en su ausencia¹⁷⁻¹⁹, como tras la cirugía de revascularización²⁰, incluso en ancianos^{21,22}. El estudio MÉTRICA (MEjor TRatamiento de la Insuficiencia CArdíaca) permite valorar la utilización de perindopril en pacientes con ICC dentro de un contexto de práctica clínica diaria, según el número de pacientes que alcanzan la dosis eficaz y la tolerabilidad del mismo, así como la eficacia clínica y radiológica a los tres meses de tratamiento.

Pacientes y métodos

En este estudio abierto se evaluó la utilidad clínica de perindopril en pacientes con insuficiencia cardíaca leve o moderada (clase funcional I-III de la NYHA [New York Heart Association])²³ que en el momento de su inclusión en el estudio no estaban siendo tratados con IECA. Los criterios de exclusión eran: valores de creatinina sérica mayores de 180 $\mu\text{mol/l}$ o 2 mg/dl, hipertotassemia o en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), neurolepticos, litio, diuréticos ahorreadores de potasio y/o sales de potasio. Si el paciente era mujer en edad fértil debía adoptar un método anticonceptivo seguro y aceptado. En total se reclutaron 180 pacientes ($65,8 \pm 8,94$ años, 66% eran hombres) de 40 centros distribuidos por todo el territorio español. El estudio contó con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de aquellos centros que lo comunicaron.

Los pacientes recibieron tratamiento con 2 mg/día de perindopril por vía oral como dosis de inicio en una sola toma. Si en la segunda visita el paciente había tolerado bien el tratamiento se le aumentaba la dosis hasta 4 mg/día, considerada la dosis eficaz en ICC, también en una sola toma diaria. Si por alguna circunstancia el médico consideraba que no debía aumentar la dosis, se esperaba a otra visita posterior para dicho aumento. En la visita basal se anotaron las características biodemográficas de los pacientes, se hizo una exploración física y se realizó una anamnesis sobre la evolución y clase funcional de la insuficiencia cardíaca, según la escala NYHA, así como la recogida de los factores de riesgo cardiovasculares. Se realizaron un mínimo de tres visitas de seguimiento (15 días, un mes y 3 meses), siendo opcionales las visitas a los dos y seis meses. En todas las visitas se registró la presión arterial en decúbito supino y en ortostatismo, así como la frecuencia cardíaca. Se

realizaron analíticas sanguíneas para detectar las posibles variaciones en los niveles de creatinina plasmática, potasio y sodio. También se hizo una radiografía de tórax para medir el índice cardioráctico (ICT), cuya evolución en las distintas visitas del estudio determinará la eficacia radiológica del tratamiento.

Después de comenzar el tratamiento se evaluó la incidencia de acontecimientos adversos referidos de forma espontánea por los pacientes y se midió el grado de cumplimiento.

Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis descriptivo de todas las variables del estudio. Las variables continuas se han descrito mediante la media, desviación típica, mediana y rango, y las variables categóricas mediante las distribuciones de frecuencias relativas y absolutas. Se utilizó la prueba de la «t» de Student para comparar dos muestras cuando las variables seguían una distribución normal o, de no ser así, se utilizaron pruebas no paramétricas. Las comparaciones entre dos variables independientes se realizaron mediante la prueba de Mann-Whitney. Las comparaciones de variables continuas entre dos visitas se realizaron mediante la prueba de Wilcoxon. Cuando las comparaciones fueron entre más de dos visitas se utilizó la prueba de Friedman.

En todos los casos se estableció un nivel alfa del 5% con formulación bilateral ($p < 0,05$)²⁴.

Resultados

Entre marzo y diciembre de 1999 se reclutaron 180 pacientes, de los cuales fueron valorables 175 pacientes y los 5 restantes fueron excluidos del análisis por violación del protocolo: 4 pacientes por tomar medicación no permitida en el momento de la inclusión (3 sales de potasio y 1 diurético ahorrador de potasio) y otro por no acudir a ninguna visita de seguimiento. Según se describe en la figura 1, 55 pacientes (32,4%) se encontraban en clase funcional III de la NYHA, 107 (62,9%) en clase funcional II y 8 (4,7%) en clase funcional I.

La tabla 1 muestra las características biodemográficas de los pacientes con los factores de riesgo aso-

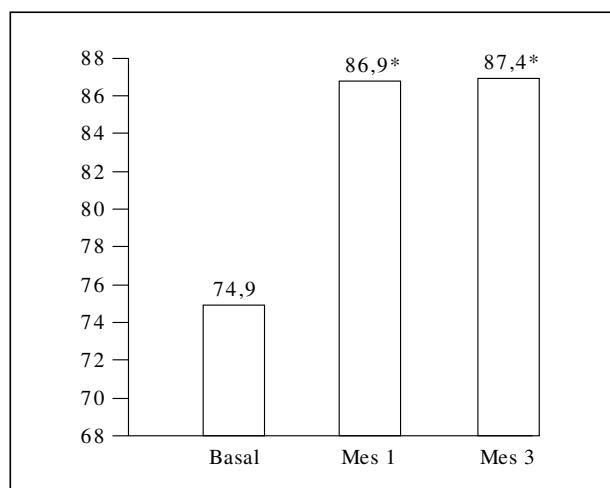


Fig. 1. Porcentaje de pacientes que alcanzan la dosis eficaz de perindopril (4 mg/día) en insuficiencia cardíaca crónica (ICC). * $p < 0,05$ comparado con visita anterior.

TABLA 1
Población a estudio

Características epidemiológicas	n = 175
Edad (años)	65,8 ± 9
Sexo (hombres)	66%
IMC (kg/m ²)	26,8 ± 3
Duración de enfermedad (meses)	22,2 ± 30
Factores de riesgo	
Fumadores	48%
Dislipidemia	46,8%
Diabetes	28,8%
Alcohol	21,3%
Etiología	
HTA	49,7%
Cardiopatía isquémica	43,4%
Miocardiopatías	26,3%
Valvulopatías	10,3%
Mixta	31,4%

IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial.

ciados más comunes en la población del estudio. Los factores de riesgo tenían una incidencia similar en hombres y en mujeres, excepto el tabaco que estaba más presente en los hombres. El 63,9% de los hombres eran fumadores, mientras que sólo el 18,5% de las mujeres fumaba. Las causas más frecuentes de insuficiencia cardíaca fueron hipertensión arterial (49,7%) y cardiopatía isquémica (43,4%). Otras causas menos frecuentes fueron miocardiopatías (26,3%) y valvulopatías (10,3%). En 55 de los pacientes (31,4%) se encontraba más de una etiología para la insuficiencia cardíaca.

En la figura 1 se aprecian los pacientes que alcanzan la dosis eficaz de perindopril (4 mg/día) a lo largo de las visitas del estudio, son respectivamente 74,9% (15 días), 86,9% (mes 1) y 87,4% (mes 3). A uno de los pacientes se le prescribió una dosis de 8 mg/día a partir de las 9 semanas de tratamiento. El cumplimiento terapéutico superó el 85% a lo largo de todas las visitas de seguimiento. La incidencia de acontecimientos adversos que fueron referidos por el paciente en la anamnesis fue del 18,9%. Los efectos secundarios más frecuentes fueron: tos, 8% (n=14); mareos, 4,5% (n=8); náuseas, 3,5% (n=6), y vómitos, 2,8% (n=5). La tos, efecto secundario típico de los IECA, se mantuvo a lo largo del estudio en unos valores superiores al resto de los acontecimientos adversos, lo que motivó la suspensión del fármaco en 2 pacientes. En total se tuvo que retirar la medicación en 3 ocasiones (1,7%). El otro paciente fue excluido tras la visita de las dos semanas por elevación de creatinina por encima de los niveles permitidos. No se produjo ningún acontecimiento adverso relacionado con la hipotensión propia de los IECA ni al comienzo ni durante el estudio. Uno de los pacientes no acudió a las visitas de seguimiento después de dos semanas de tratamiento, por lo que se le excluyó del análisis de efectividad.

El tratamiento con perindopril produce un ligero, pero estadísticamente significativo, descenso de la presión arterial a lo largo del estudio, tanto en decúbito supino como en ortostatismo (fig. 2). Se observó una ligera disminución de la frecuencia cardíaca, variando

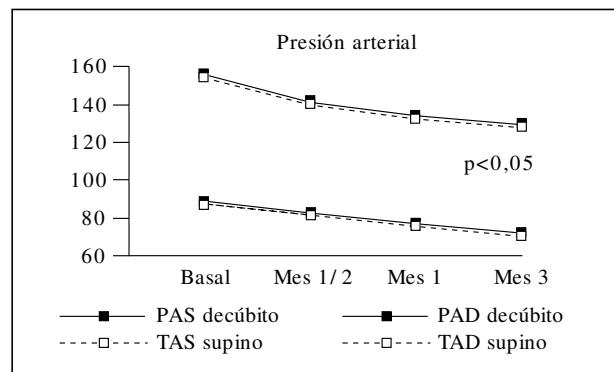


Fig. 2. Variación de la presión arterial a lo largo del estudio. $p < 0,05$ comparado con visita basal. PAS Dec: presión arterial sistólica en decúbito; PAD Dec: presión arterial diastólica en decúbito; PAS Sup: presión arterial sistólica en supino; PAD Sup: presión arterial diastólica en supino.

la media de 81,0 en la visita basal hasta 73,5 a los tres meses. Como se aprecia en la figura 3 esta disminución en la frecuencia cardíaca es mayor en los pacientes con peor clase funcional (NYHA II y III). El tratamiento de los pacientes con perindopril no provocó alteraciones en los valores analíticos de sodio durante el seguimiento, detectándose un discreto aumento de los niveles de potasio (4,2 a 4,3 mEq/l) y creatinina (1,04 a 1,11 mg/dl) que, aunque fue estadísticamente significativo, se consideró clínicamente no relevante (tabla 2).

Eficacia clínica

La figura 4 muestra la distribución de la clase funcional de la población a estudio para valorar la eficacia clínica del tratamiento según el número de pacientes que están incluidos en las distintas categorías de la NYHA en cada visita. De estos datos se aprecia que el número de pacientes incluidos en el grupo III de la NYHA disminuye en cada visita, mientras que los pacientes incluidos en el grupo I aumentan en parecida proporción a lo largo del seguimiento. El número de

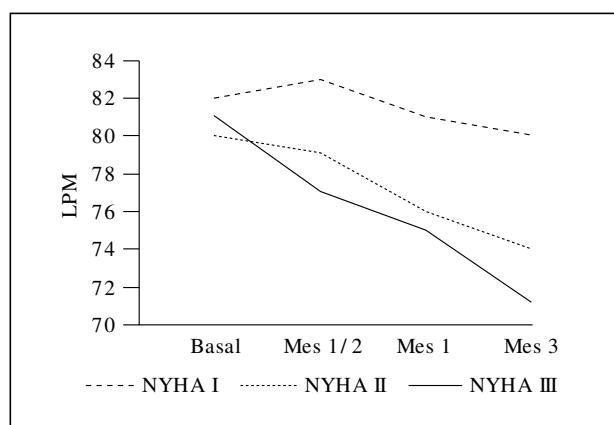


Fig. 3. Variación de la frecuencia cardíaca en función de la NYHA basal. $p < 0,05$ comparado con visita basal. LPM: latidos por minuto.

TABLA 2
Evolución de las analíticas de los pacientes

	Potasio (mEq/l)	Sodio (mEq/l)	Creatinina (mg/dl)
Basal	4,2 ± 0,38	138,5 ± 4,55	1,04 ± 0,18
Mes 1/2	4,2 ± 0,36	138,37 ± 3,73	1,06 ± 0,17
Mes 1	4,32 ± 0,35*	139,11 ± 3,64	1,1 ± 0,18*
Mes 3	4,31 ± 0,39*	138,75 ± 3,83	1,11 ± 0,21*

* p < 0,01 comparado con visita basal.

pacientes en clase funcional II permanece estable. Se ha analizado la evolución del número de pacientes incluido en las distintas categorías de la NYHA en función de los factores de riesgo que presentaban en la visita basal. En todos los casos la evolución ha sido paralela, no apreciándose diferencias en ninguno de los grupos de pacientes.

Por otro lado se realizó un seguimiento de la evolución clínica en función de la clase funcional de la NYHA en la visita basal. De los pacientes que comenzaron más graves (NYHA III) consiguieron mejorar el 89,1%, algunos incluso a clase funcional I. De los que comenzaron en NYHA II mejoraron el 38,3%. Sólo uno de los pacientes que comenzó en NYHA I sufrió un empeoramiento del cuadro clínico (fig. 5). Además de la mejoría en clase funcional se observó también mejoría en los signos clínicos según la exploración física realizada durante las diferentes visitas (fig. 6).

Eficacia radiológica

El valor medio del ICT en la visita basal y tras 3 meses nos muestra una mejoría de los pacientes incluidos en el estudio, encontrándose diferencias estadísticamente significativas (p < 0,05) entre las visitas basal, al mes y a los 3 meses (0,569, 0,541 y 0,520, respectivamente). Se ha seguido la evolución radiológica de la enfermedad según la clase funcional basal de los pacientes. Los pacientes diagnosticados en clase funcional III de la NYHA son los que tienen el ICT mayor y los que más mejoran a lo largo de las

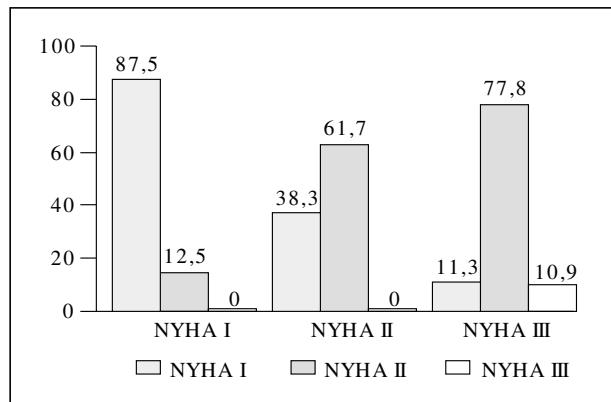


Fig. 5. Evolución de la NYHA de los pacientes en la visita 3 desde la visita basal. p < 0,05 comparado con visita basal.

visitas. Los pacientes en clase funcional II también mejoraron, pero en menor medida, según se aprecia en la pendiente de la recta. Por el contrario, los pacientes diagnosticados en clase funcional I son los que tienen el ICT más bajo y su grado de mejoría es menor, según podemos observar en la figura 7.

Se han tomado intervalos de edad de 5 años para estudiar la evolución radiológica de la enfermedad cardíaca en los distintos grupos de pacientes, observándose que los pacientes mayores de 75 años son los que más mejoran, no apreciándose diferencias notables en la mejoría de los pacientes de otros intervalos de edad.

Discusión

En las pasadas décadas grandes estudios doble ciego controlados con placebo se realizaron en pacientes con ICC, demostrando de forma inequívoca la seguridad y la eficacia en disminuir la mortalidad, mejorar la sintomatología y reducir el número de hospitalizaciones de los pacientes que reciben tratamiento con un IECA²⁵. Pero, pese a las recomendaciones de las sociedades científicas en el uso de los IECA como tratamiento de primera línea en ICC, existen diferentes trabajos, tanto en Atención Primaria como en Especializada, que expresan la persistencia de una gran proporción de pacientes que deberían recibir un IECA y que no lo están recibiendo, y además las dosis utilizadas en los pacientes tratados son habitualmente mucho menores que las recomendadas^{26,27}. La infrautilización de estos fármacos puede ser debida a diferentes razones⁵. Entre los aspectos que pueden ser relevantes en estos pacientes y que pueden dificultar el manejo de estos fármacos en la ICC se encuentra la hipotensión después de la primera dosis que podría ocasionar hipoperfusión renal, cardíaca o cerebral²⁸. Por otro lado, alcanzar dosis altas de IECA es habitualmente recomendable. El estudio ATLAS compara dosis bajas con dosis altas de un IECA y muestra que el uso de dosis altas fue significativamente mejor reduciendo en combinación la mortalidad y los ingresos hospitalarios en un 12%²⁹.

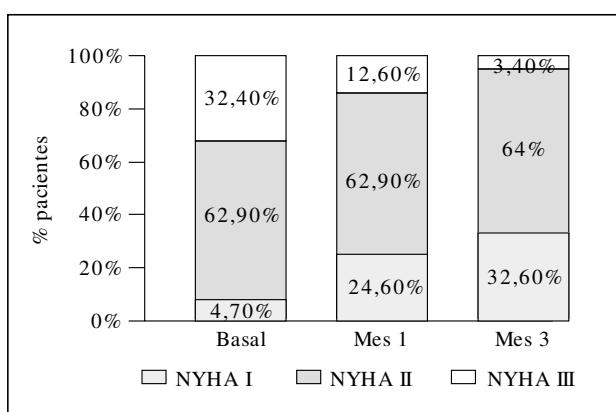


Fig. 4. Valoración de la eficacia clínica. p < 0,05 comparado con visita basal.

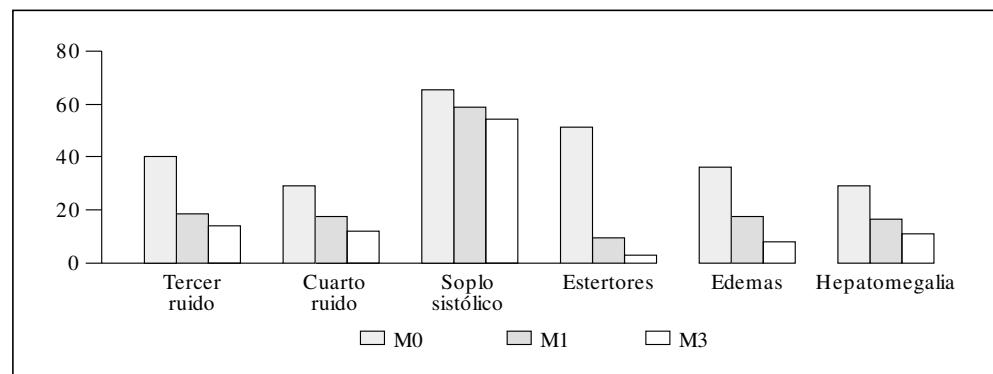


Fig. 6. Evolución de los síntomas de la enfermedad a lo largo del tratamiento. $p < 0,05$ comparado con visita basal.

La eficacia del tratamiento de la ICC con perindopril ha sido demostrada en varios ensayos clínicos controlados con placebo²⁹. La sencillez para alcanzar la dosis eficaz, así como el menor riesgo de hipotensión de primera dosis podría representar un claro beneficio de este fármaco respecto a otros IECA en el paciente con ICC.

Pero las condiciones en las que se desarrollan los ensayos clínicos no son habitualmente las que se dan en la práctica clínica diaria, lo cual podría limitar la capacidad de generalizar los resultados. Por ello, se decidió realizar el estudio MÉTRICA con perindopril con el objetivo de evaluar la facilidad de alcanzar la dosis eficaz en un período de tiempo determinado en las condiciones de práctica clínica. A su vez, el estudio analizó los resultados de eficacia clínica y radiológica para compararlos con los obtenidos en ensayos clínicos controlados^{30,31}.

Tolerabilidad

El elevado porcentaje de pacientes que reciben la dosis eficaz de perindopril durante el estudio (el 86,9% de los pacientes alcanzan la dosis eficaz en un mes) confirma la sencillez de la titulación en una sola etapa. Como ya hemos comentado, el menor riesgo de hipotensión de primera dosis puede representar un factor importante en alcanzar fácilmente la dosis eficaz. Ninguno de los pacientes que comenzaron el es-

tudio fue retirado del mismo debido a hipotensión, ni se detectó durante el mismo ningún caso de hipotensión sintomática, lo que demuestra, junto con los datos anteriores, la seguridad del tratamiento, dato que concuerda con estudios experimentales^{17,18}. Además, el cumplimiento de la pauta establecida por el médico fue muy bueno, superando el 85% en todas las visitas del estudio, lo que indica la buena aceptación del tratamiento por parte del paciente.

Durante los 3 meses del tratamiento la incidencia global de síntomas de notificación espontánea resultó del 18,9%. La incidencia de tos fue del 8%, ligeramente superior a un estudio en el que 856 pacientes hipertensos recibieron 4 mg/día de perindopril durante períodos de hasta 4 años³². La incidencia de mareos resultó del 4,6%, similar a la obtenida en un estudio de insuficiencia cardíaca leve o moderada³³. De todas formas, el fármaco fue retirado sólo en 3 pacientes, lo que representa el 1,7% de los pacientes incluidos. En relación con la toxicidad relacionada con otros IECA en ensayos clínicos, en el estudio SOLVD presentaron algún efecto adverso el 30%, motivando su retirada en el 15% de los pacientes tratados³⁴. En este estudio los efectos adversos presentados más frecuentes con enalapril fueron: hipotensión arterial (14,8% frente al 7,1% del placebo; $p < 0,0001$), fatiga (5,8% frente al 3,5% del placebo; $p < 0,0001$), tos (5% frente al 2% del placebo; $p < 0,0001$), uremia (3,8% frente al 1,6% del placebo; $p < 0,0001$), hiperpotasemia (1,2% frente al 0,4% del placebo; $p < 0,0001$) y angioedema (0,4% frente al 0,1% del placebo; $p < 0,0001$). A la vista de estos datos podemos considerar que el perfil global de seguridad de perindopril es bueno.

De todas formas, la evolución de la presión arterial durante el tratamiento sí demostró un ligero descenso de la misma a lo largo de las distintas visitas del estudio, lo cual podría ser en algunos casos beneficioso, ya que en el 49,7% de los pacientes del estudio la causa de la insuficiencia cardíaca era la hipertensión arterial, y la administración de perindopril podría ayudar a controlarla.

Parece ser que la administración de IECA de acción prolongada suele ser considerada más dañina para la función renal que los de acción corta, aunque esto no ha sido del todo explicado^{35,36}. En el ensayo SOLVD los niveles de creatinina aumentaron en el plasma

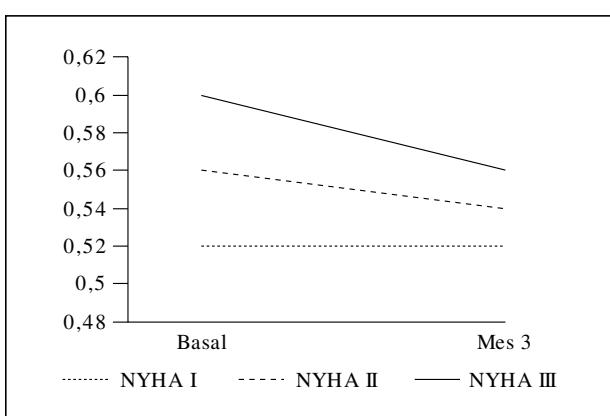


Fig. 7. Evolución del índice cardiotorácico en función de la NYHA basal. $p < 0,05$ comparado con visita basal.

1,2 mg/dl con una dosis media de 16 mg/día. En este estudio con perindopril se detectó un discreto aumento de los niveles de potasio (4,2 a 4,3 mEq/l) y creatinina (1,04 a 1,11 mg/dl) que tiende a normalizarse a partir del mes. Estos cambios, aunque son estadísticamente significativos, se consideraron clínicamente no relevantes, si bien en un paciente tuvo que interrumpirse el fármaco por presentar aumento de la creatinina por encima de los niveles permitidos.

Eficacia

La eficacia de perindopril en el tratamiento de la ICC ha sido demostrada previamente en un estudio doble ciego, controlado con placebo²⁰. Como hemos comentado, la intención del estudio MÉTRICA es la de destacar que el uso de perindopril en el ámbito extra-hospitalario permite ver la validez del tratamiento evitando los sesgos típicos de un ensayo clínico controlado que frecuentemente no se dan en la práctica clínica. En nuestro estudio, el 89,1% de los pacientes con clase funcional más graves (NYHA III) al inicio del estudio mejoraron, algunos incluso a clase funcional I (11,3%) y los pacientes que comenzaron en clase funcional II mejoraron el 38,3%, de lo que se deduce, como es lógico, que son los pacientes más graves los que mejoran más clínicamente. Esto es concordante con lo observado en el CONSENSUS en el estudio SOLVD de tratamiento, donde los pacientes más graves (estudio CONSENSUS) son los que obtienen una mayor mejoría en la supervivencia en relación con el grupo placebo^{6,7}.

La mejoría en el estudio no sólo es clínica, sino también se aprecia una mejoría radiológica, obteniéndose mayores reducciones en los pacientes con peor clase funcional. Los pacientes en clase funcional III presentan un ICT mayor y son los que más mejoran a lo largo de las visitas. Este mismo grado de mejoría significativa ha sido observado en un estudio controlado con placebo y se ha relacionado mejoría clínica y funcional demostrada por el aumento significativo en la capacidad de esfuerzo medida por ergometría³¹.

En los intervalos de edad realizados para estudiar la evolución radiológica de la enfermedad cardíaca en los distintos grupos de pacientes, se ha observado que los pacientes mayores de 75 años son los que más mejoran, no apreciándose diferencias notables en la mejoría de los pacientes de otros intervalos de edad. Esto es de gran importancia, dado que la ICC es una enfermedad asociada a la edad con una prevalencia por encima del 10% en los mayores de 75 años. Por otra parte, consideramos que el grupo que se encuentra en mayor riesgo de desarrollar efectos secundarios, en especial una respuesta hipotensora, es el de pacientes con ICC de edad avanzada, sobre todo si están en tratamiento diurético³⁷. De hecho, la sencillez para alcanzar la dosis eficaz, así como el menor riesgo de hipotensión han justificado la elección de perindopril en los ancianos con insuficiencia cardíaca para realizar un ensayo clínico de morbimortalidad, el estudio PEP-CHF (*Perindopril for Elderly People with Chronic Heart Failure*), en pacientes mayores

de 70 años²². Al comparar la evolución de la frecuencia cardíaca en función de la NYHA del paciente en la visita basal, se observó que la mayor disminución de la misma se acompañaba de una situación clínica de ICC más grave. Es conocido el aumento de la frecuencia cardíaca junto con el deterioro progresivo de la función cardíaca. La mayor reducción de la frecuencia cardíaca se observa en los pacientes con función cardíaca más alterada, que se sigue de una mejoría clínica mayor, y representa el mayor beneficio en estas clases más avanzadas. De este modo, los pacientes incluidos en el grupo I de la NYHA son los que tenían la menor frecuencia cardíaca.

Podemos decir que perindopril es un fármaco seguro con el que se obtiene mejoría tanto clínica como radiológica con una baja tasa de efectos adversos debido al fármaco, lo que hace que éste tenga una gran aceptación por parte del paciente. Sería interesante realizar un estudio comparativo directo con otros IECA con el objetivo de evaluar la aceptación de los diferentes tratamientos y comprobar qué porcentaje de pacientes alcanza finalmente la dosis eficaz.

Concluimos finalmente que con perindopril conseguimos un ajuste de la dosis rápido, seguro y eficaz en el tratamiento de los pacientes con ICC. Además se ha comprobado la eficacia clínica del fármaco, obteniendo mejoría en la clase funcional de la NYHA, así como con el índice cardiotorácico, con una alteración mínima y clínicamente no relevante de los niveles analíticos de creatinina y potasio.

Agradecimientos

El trabajo no hubiera sido posible sin el interés y entusiasmo de todos los médicos participantes. Investigadores principales del estudio MÉTRICA: C. Daniel, P. Prieto, R. Medina, I. Camacho, G. García, I. Lacambra, S. Pérez, F. Bernaus, I. Bolaños, S. Olivé, T. Salvador, J. Armengol, J. M. Casán, J. Pinar, M. Wilke, C. Gómez, V. Palazuelos, J. Torres, A. García, J. Morales, F. Olías, C. Pereda, F. Lombera, J. Ortega, A. Troncoso, A. Vázquez, S. Bellver, A. Chirivella, F. Hurtado, J. Muñoz, A. Martínez, M. del Águila, J. Motero, C. Tejada, F. Fuentes, J. L. Martí, F. Triviño y F. Vilavert.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen-Solal A, Desnos M, Kannel W, Levy D. The epidemiology of heart failure in French hospitals. Eur Heart J 2000;21:763-9.
2. Ho K, Pinsky J, Kannel W, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. J Am Coll Cardiol 1993;22 (4 Suppl A):6A-13A.
3. Mair FS, Crowley TS, Bundred PE. Prevalence, aetiology and management of heart failure in general practice. Br J Gen Pract 1996;46(403):77-9.
4. Levy E. From cost of illness to cost-effectiveness in heart failure. Eur Heart J 1998;19(Suppl P):2-4.
5. McMurray J, Hart W, Rodees G. An Evaluation of the cost of heart failure to the National Health service in the UK. Br Med Econ 1993;285:99-110.
6. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991;325:293-302.
7. The CONSENSUS Trial Study Group: effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the cooperative north scandinavian enalapril survival study. N Engl J Med 1987;316:303-10.
8. Pitt B, Pole-Wilson PA, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the losartan heart failure survival study ELITE II. Lancet 2000;355:1582-7.
9. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force

- ce on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 1995;92:2764-84.
10. The task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European society of cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60.
 11. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. On behalf of the membership of the advisory council to improve outcomes nationwide in heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83:1A-34A.
 12. McMurray JJ. Failure to practice evidence-based medicine: why do the physicians not treat patients with heart failure. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl L):L15-21.
 13. Van Veldhuisen DJ, Charlesworth A, Crinjs higm, Lie Ki, Hampton J. Differences in drug treatment of chronic heart failure between european countries. *Eur Heart J* 1999;20:666-72.
 14. O'Farnsworth TA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure: target dose prescription in elderly patients. *Age Ageing* 1998; 27:653-9.
 15. Lau CP, Tse HF, Ng W, Li SK, Chan KK, Lau YK, et al. Are different angiotensin converting enzyme inhibitors identical for treatment of acute myocardial infarction? Results from the Hong Kong post-MI trial. *Eur Heart J* 1999;20 (abstract suppl):A1 6.
 16. Lopatin Y, Ivanenko V, Statsenko. First dose hypotension of ACE inhibitors in patients with previous myocardial infarction and heart failure. *Heart* 2000;83(Suppl):A1 6.
 17. McFadyen RJ, Lees KR, Reid JL. Differences in first dose response to angiotensin converting enzyme inhibition in congestive heart failure: a placebo controlled study. *Br Heart J* 1991;66:206-11.
 18. Vitovec J, Spinar J. First-dose hypotension after angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in chronic heart failure: a comparision of enalapril and perindopril. *Eur J Heart Failure* 2000;2:299-304.
 19. Haïat R, Gallois H, Hanania G. Blood pressure response to the first 36 hours of heart failure therapy with perindopril versus captopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33(6):953-9.
 20. Manche A, Galea J, Busuttil W. Tolerance to ACE inhibitors after cardiac surgery. *Eur J Cardiothoracic Surg* 1999;15:55-60.
 21. De Vries OJ, Janssen PAF, De Rooij S, Raymakers JA, Meyburg HJW. Blood pressure reduction after the dose of perindopril compared with captopril in elderly patients with heart failure. *Age Ageing* 1999;28(Suppl 2): Abstr 94.
 22. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Gray CS, Lye M, et al. Perindopril for the elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. *Eur J Heart Failure* 1999;1:211-7.
 23. Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 7th ed. New York: New York Heart Association; 1973.
 24. García Ferrando M. *Sociestadística: Introducción a la estadística en sociología*. 2.^a ed. Madrid: Alianza; 1994.
 25. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative group on ACE inhibitor trials. *JAMA* 1995;273: 1450-6.
 26. Edep ME, Shah NB, Tateo IM, Massie BM. Diferences between primary care physicians and cardiologist in magement of congestive heart failure: relation to practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:518-26.
 27. Bellotti P, Badano LP, Acquarone N, Griffi R, Pinto GL, Maggioni, et al. Specialty-related differences in the epidemiology, clinical profile, management and outcome of patients hospitalized for heart failure. The OSCUR study. *Eur Heart J* 2001;22:596-604.
 28. Cleland JGF, Dargie HJ, McAlpine H, Ball SG, Morton JJ, Robertson JI, Ford J. Severe hypotension after first dose of enalapril in heart failure. *Br Med J* 1985;291:1309-12.
 29. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD on behalf of the ATLAS study group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100: 2312-8.
 30. Lechat P, Garnham SP, Desche P, Bounhoure JP. Efficacy and acceptability of perindopril in mild to moderate chronic congestive heart failure. *Am Heart J* 1993;126(3 part 2):798-806.
 31. Bounhoure JP, Bottineau G, Lechat P, Garnham J, Lapeyre G. Value of perindopril in the treatment of chronic congestive heart failure. *Clin Exp Hypertens [A]* 1989;11 (Suppl 2):575-86.
 32. Degauque JP, Leeman M, Desche P. Long term acceptability of perindopril: European multicenter trial on 856 patients. *Am J Med* 1992;92(Suppl 4B): 84S-90S.
 33. Desche P, Anthony I, Lerebours G, Violet I, Robert S, Weber C. Acceptability of perindopril in mild-to-moderate chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1993;71:61E-8E.
 34. Kostis JB, Shelton B, Gosselin G, Goulet C, Hood WB, Kohn RM, et al. Adverse effects of enalapril in the studies of left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1996;131:350-5.
 35. Packer M, Lee WH, Yushak M, Medina N. Comparision of captopril and enalapril in patients with severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1986;291:1309-12.
 36. Osterziel KJ, Dietz R, Harder K, Kubler W. Comparision of captopril and enalapril in teartment of heart failure: influence on hemodynamics and measures of renal function. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992;6:173-80.
 37. Funck-Brentano C, Chatellier G, Alexandre IM. Reversible renal failure after combined treatment with enalapril and furosemide in a patient with congestive heart failure. *Br Heart J* 1986;55:590-8.