

## ¿TIENEN LOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN DE LA ANGIOTENSINA Y LOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II LA MISMA EFICACIA?

Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, Powers B, Samsa GP, Gray RN.

**Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. Ann Intern Med 2008;148:16-29.**

**ANÁLISIS CRÍTICO: M. GOROSTIDI PÉREZ\* Y R. MARÍN IRANZO\*\***

\*Sección de Nefrología, Hospital San Agustín, Avilés, Asturias

\*\*Unidad de Hipertensión, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias.  
**nefro Plus 2008; 1(1)52-53**

### Delimitación del tema en estudio

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) son fármacos de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial (HTA). Los IECA y los ARA II son los fármacos antihipertensivos más prescritos en España. Sin embargo, la eficacia relativa entre estos 2 grupos de fármacos es un área de conocimiento poco evaluada.

### Criterios de selección de estudios

Para responder a la pregunta planteada, Matchar y cols. llevaron a cabo una revisión sistemática de estudios con metanálisis de datos. Se identificaron 61 estudios en los que se procedió a una comparación directa entre fármacos IECA y ARA II en pacientes con HTA esencial. Los estudios tenían que reunir una serie de criterios básicos: 1) duración mínima de 12 semanas, 2) inclusión de un mínimo de 20 pacientes, y 3) informe de variables de resultados de interés.

### Fuentes de datos

Ensayos publicados en lengua inglesa con referencia en MEDLINE (entre 1966 y Agosto de 2007), en el *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (número 2, 2006) o en relaciones de referencias seleccionadas.

### Extracción de datos

La extracción de datos se basó en un protocolo estandarizado con criterios pre-establecidos para analizar: 1) el diseño de los estudios, 2) la intervención llevada a cabo, 3) las características de la muestra, 4) los resultados, 5) la calidad de los estudios, 6) la aplicabilidad, y 7) la capacidad de generar un nivel de evidencia en resultados clave.

### Promoción o patrocinio

La *Agency for Healthcare Research and Quality* del U.S. Department of Health and Human Services actuó como promotora de la revisión sistemática. La entidad patrocinadora no participó en el desarrollo del estudio pero sí revisó y comentó el manuscrito aunque se declara que las opiniones vertidas en el artículo no deben considerarse propias del organismo promotor. Los autores reconocen los conflictos de intereses derivados de relaciones económicas con la industria farmacéutica.

### Evaluación de la calidad

Los autores refieren un exhaustivo análisis de calidad en 2 niveles. Por un lado, se analiza la calidad individual de cada uno de los estudios incluidos en la revisión sistemática. En la metodología del artículo se ofrecen las referencias de las recomendaciones de dos organismos (*U.S. Preventive Services Task Force* y *Centre for Reviews and Dissemination in the United Kingdom*) para el análisis de la calidad de estudios individuales a las que fueron sometidos los artículos incluidos en la revisión sistemática. Los autores otorgan una calidad regular o baja a la mayoría de los estudios incluidos en la revisión y ofrecen la posibilidad de consultar los detalles que llevaron a este juicio en una tabla ad hoc publicada en una versión completa de la revisión sistemática disponible en Internet. Por otro lado, el propio estudio fue sometido a una revisión metodológica por parte del organismo público que promovió la revisión sistemática, la *Agency for Healthcare Research and Quality* del U.S. Department of Health and Human Services.

### Tratamiento de los resultados

El tratamiento de los datos se basó en la agregación (pooling) de los resultados individuales de los estudios (metanálisis). Se utilizaron técnicas de análisis de la homogeneidad de los estudios individuales para considerar como adecuada la valoración de las comparaciones indirectas (comparación entre resultados de distintos estudios). En la versión electrónica del número de la revista en el que se publica la revisión sistemática está disponible un Anexo que ofrece una ampliación de la metodología utilizada.

### Resultados principales

No se observaron diferencias en la capacidad antihipertensiva a largo plazo ni en la incidencia de complicaciones cardiovasculares, desarrollo de diabetes, efectos sobre el perfil lipídico, sobre la masa ventricular izquierda o sobre la progresión de la enfermedad renal. La incidencia de efectos adversos fue similar para ambas clases de fármacos salvo en el caso de la tos que se observó con más frecuencia con el uso de IECA.

### Conclusiones de los autores

Los autores concluyeron que IECA y ARA II poseen efectos similares en el control de la presión arterial (PA) y que los IECA presentan más efectos secundarios debido a la tos.

### Clasificación

Hipertensión arterial. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Eficacia.

Nivel de evidencia: 1a. Grado de recomendación: A.

Los revisores consideran que este nivel de evidencia y grado de recomendación son aplicables únicamente a los aspectos básicos - efecto sobre la PA - de los tratamientos evaluados.

## ¿TIENEN LOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN DE LA ANGIOTENSINA Y LOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II LA MISMA EFICACIA?

### Comentarios

Los resultados de esta revisión sistemática y metanálisis indican que IECA y ARA II tienen una capacidad antihipertensiva similar. Los ARA II presentaron una tolerabilidad mejor relacionada con una menor incidencia de tos. Este hecho se reflejó en una tendencia hacia un mayor mantenimiento del tratamiento original con ARA II o, expresado de forma inversa, en una tendencia hacia una mayor retirada del tratamiento con IECA por efectos adversos. Esta última variable tiene una importancia especial en el tratamiento de trastornos crónicos como la HTA.

La capacidad de la revisión sistemática y del metanálisis comentado para discernir sobre los efectos en variables intermedias (efectos sobre el perfil lipídico y glucémico, sobre el desarrollo de diabetes, sobre la masa o función ventricular izquierda, sobre variables relacionadas con el riñón como la albuminuria, proteinuria, niveles de creatinina o filtrado glomerular), en variables relacionadas con la seguridad o con la calidad de vida y, sobre todo, sobre los efectos en variables definitivas de morbimortalidad cardiovascular está limitada por el número pequeño de estudios incluidos que evaluaron estos resultados.

Las conclusiones de la revisión y metanálisis, referentes a la variable eficacia antihipertensiva básica (descenso de cifras de PA o consecución del control de la HTA) deben evaluarse teniendo en cuenta una serie de limitaciones. En primer lugar, los resultados pudieron estar afectados por el peso de estudios con IECA o ARA II "de primera generación", como enalapril (24 de 61) o losartán (19 de 61) respectivamente, en el análisis global.

### Conclusiones de los revisores

Evaluada en conjunto los resultados de los estudios comentados, puede establecerse una igualdad de eficacia entre IECA y ARA II con respecto a su capacidad antihipertensiva básica (descenso de PA y control de HTA) y en el manejo básico del paciente de alto riesgo cardiovascular. Con los datos disponibles no puede deducirse la misma conclusión para el efecto de estos fármacos en variables intermedias. Los ARA II son fármacos con un perfil de tolerabilidad más favorable pero de un coste económico más alto por lo que son necesarios estudios de coste-eficacia que tengan en cuenta estas variables.

Sería deseable disponer de análisis que evalúen exclusivamente moléculas de acción prolongada y a dosis plenas. En segundo lugar, la valoración del efecto sobre la PA en la mayoría de los estudios incluidos se determinó mediante la técnica clásica de medida de la PA en el entorno clínico. En la actualidad son necesarios datos con técnicas más fidedignas de medida de la PA como la automedida de la PA (AMPA) y, sobre todo, con monitorización ambulatoria de la PA (MAPA). Por último, no se aportaron datos de coste-eficacia. Los IECA son fármacos de menor coste económico con respecto a los ARA II pero son necesarios estudios de coste-eficacia que valoren, entre otras, variables como el mantenimiento en el tiempo de los tratamientos en relación con su tolerabilidad.

Cuando se publicó el artículo objeto de este comentario, en enero de 2008, no se conocían los resultados principales del ONTARGET (*ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*)<sup>1</sup>. En este gran ensayo clínico se ha observado que el tratamiento de pacientes de alto riesgo cardiovascular (derivado fundamentalmente de una edad relativamente avanzada y de la presencia de enfermedad cardiovascular establecida) con ramipril o con telmisartán no ocasionó diferencias de morbimortalidad cardiovascular. En el grupo que recibió el ARA II se observaron menos efectos secundarios debido, fundamentalmente, a la tos.

1. The ONTARGET Investigators. *Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for cardiovascular events*. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.

### NOTAS CLÍNICAS

#### TRATAMIENTO INICIAL DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL M. GOROSTIDI PÉREZ Y R. MARÍN.

Los IECA y los ARA II son, junto a diuréticos, betabloqueantes y calcioantagonistas, fármacos de primera línea o de primera elección para el inicio y mantenimiento del tratamiento de la HTA. Los dos primeros grupos, bloqueantes del sistema renina-angiotensina, son los fármacos antihipertensivos más prescritos en nuestro medio. Las evidencias disponibles acerca de la eficacia comparativa entre IECA y ARA II indican un perfil de eficacia similar si bien los ARA II presentan un perfil de tolerabilidad más favorable.

El debate acerca de la indicación de un tipo u otro de los cinco grupos citados de fármacos como tratamiento antihipertensivo de primera línea ha ocupado a la comunidad científica durante años. Sin embargo, el hecho incontestable de que la mayoría de los pacientes hipertensos necesitan dos o más fármacos antihipertensivos para que se controle adecuadamente su PA hace que dicho debate tenga, con frecuencia, una trascendencia escasa<sup>1,2</sup>.

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
2. De la Sierra A, Gorostidi M, Marín R, Redón J, Banegas JR, Armario P, et al. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España. Documento de consenso. *Med Clin (Barc)* 2008;131:104-16.