

¿Es preferible utilizar un inhibidor de la ECA (lisinopril) a un antagonista del calcio (amlodipino) en el tratamiento de hipertensos con alto riesgo cardiovascular?



F. H. Leenen, C. E. Nwachuku, H. R. Black, W. C. Cushman, B. R. Davis, L. M. Simpson, M. H. Alderman, S. A. Atlas, J. N. Basile, A. B. Cuyjet, R. Dart, J. V. Felicetta, R. H. Grimm, L. J. Haywood, S. Z. Jafri, M. A. Proschan, U. Thadani, P. K. Whelton, J. T. Wright

Clinical events in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin-converting enzyme inhibitor in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Hypertension* 2006; 48: 374-384

Análisis crítico: R. Marín Iranzo

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

Tipo de Diseño y Seguimiento: Se trata de un análisis *post-hoc* del estudio ALLHAT. Este, es un estudio prospectivo, de intervención terapéutica, aleatorizado y doble ciego. El seguimiento medio de los pacientes fue de 4,9 años. En el 97% de los casos fue posible reconocer el estado vital de los mismos al final del estudio.

Asignación: Aleatoria y oculta. Se realizó una asignación 1:1, incluyendo en total 9.054 pacientes con lisinopril y 9.048 con amlodipino.

Enmascaramiento: Fue enmascarado tanto para médicos como para los pacientes.

Ámbito: Fue realizado en 623 centros de EE.UU. y Canadá.

Pacientes: Varones (53%) o mujeres \geq 55 años (edad media global 67 ± 7 años), con PA sistólica 140-180 mmHg y/o PA diastólica 90-110 mmHg sin tratamiento. O con HTA conocida y tratada, con cifras \leq 160/100 mmHg. Además, en todos los casos era necesario que estuviese presente uno o más factores de riesgo: diabetes tipo 2 (36% de los pacientes), tabaquismo, HDL-Colesterol $<$ 35 mg/dl, hipertrofia de VI. O, de otro modo, tener historia de enfermedad cardiovascular previa (52% de los casos), fundamentalmente infarto de miocardio o ictus. Se excluyeron los enfermos con fracción de eyección $<$ 35% y los que presentaban una creatinina $>$ 2 mg/dl.

Intervención: Grupo Lisinopril: dosis inicial 10 mg/d incrementándose luego a 20 y 40 mg/d con el objetivo de obtener niveles de PA $<$ 140/90 mmHg. Grupo Amlodipino: 2,5-5-10 mg/d con el mismo objetivo. Si con la dosis citada no se conseguía el objetivo, en una segunda etapa se añadía al fármaco previo, Atenolol (25-100 mg/d), Clonidina (0,2-0,6 mg/d) o Reserpina (0,05-0,2 mg/d) y en la tercera etapa Hidralazina (50-200 mg/d).

Variables de resultado: Se aceptó como objetivo primario compuesto el mismo que se estableció para el ensayo original, que comparaba la efectividad de la clortalidona (fármaco antiguo) frente a lisinopril, amlodipino o doxazosina (los tres de uso más reciente): mortalidad por cardiopatía isquémica y aparición de infarto de miocardio no mortal. Lo mismo ocurrió con los objetivos secundarios, que incluyeron las siguientes variables preespecificadas: mortalidad global, ictus mortal y no mortal, enfermedad cardiovascular combinada, insuficiencia renal crónica terminal, cáncer y hemorragia digestiva. Es importante señalar que el estudio original no fue diseñado para comparar lisinopril con amlodipino.

Tamaño muestral: Al tratarse de un estudio *post hoc* del ensayo original ALLHAT, no se realizó un cálculo específico del tamaño muestral necesario.

Patrocinio: El estudio ALLHAT es de los pocos ensayos de intervención terapéutica en los que la financiación gubernamental fue decisiva. El estudio fue patrocinado por el *National Heart, Lung and Blood Institute* en conjunción con el *Department of Veterans Affairs*. Al citado instituto correspondió la recolección de datos y su análisis posterior. La medicación fue suministrada por Pfizer Inc USA y por AstraZeneca USA.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos y evolución del control de la PA: La distribución inicial de las variables fue similar en los dos grupos. Al final del seguimiento la cifra de PA permaneció más alta con lisinopril que con amlodipino (1,5/1,1 mmHg). Esta diferencia fue más importante en mujeres y en pacientes de raza negra. Al final del estudio el 80% de los casos adscritos a amlodipino seguían con esta medicación, frente al 72% de los que recibían lisinopril. Al final del seguimiento el 47,5% de los pacientes adscritos a amlodipino recibían combinaciones terapéuticas con una media de n° de fármacos de 1,7. En el grupo con lisinopril las cifras fueron 55,5% y 1,9 respectivamente.

Variables	Grupo Lisinopril (n = 9.054)	Grupo Amlodipino (n = 9.048)
Variable Principal: cardiopatía isquémica mortal o infarto agudo de miocardio no mortal		
RAR (%) (IC 95%)	796 (11,4 por 100 pacientes/6 años)	798 (11,3 por 100 pacientes/6 años)
RRR (%) (IC 95%)		-1% (-11% a 9%)
NNT (IC 95%)		NNTH 1.000 (NNTH 83 a infinito a NNTB 99)*
Ictus		
RAR (%) (IC 95%)	457 (6,3 por 100 pacientes/6 años)	377 (5,4 por 100 pacientes/6 años)
RRR (%) (IC 95%)		-23% (-41% a -8%)
NNT (IC 95%)		NNTH 112 (60 a 946)
Cardiopatía combinada†		
RAR (%) (IC 95%)	2.514 (33,3 por 100 pacientes/6 años)	2.432 (32,0 por 100 pacientes/6 años)
RRR (%) (IC 95%)		-5% (-13% a 3%)
NNT (IC 95%)		NNTH 1.000 (NNTH 83 a infinito a NNTB 99)*
Insuficiencia cardíaca		
RAR (%) (IC 95%)	612 (8,7 por 100 pacientes/6 años)	706 (10,2 por 100 pacientes/6 años)
RRR (%) (IC 95%)		-13% (4% a 22%)
NNT (IC 95%)		NNT 67 (40 a 209)
Mortalidad global		
RAR (%) (IC 95%)	1.314 (17,2 por 100 pacientes/6 años)	1.256 (16,8 por 100 pacientes/6 años)
RRR (%) (IC 95%)		-5% (-13% a 3%)
NNT (IC 95%)		NNTH 251 (NNTH 59 a infinito a NNTB 110)*

* Ver nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar (E. García López). *Nefrología* 2006; 26 (Supl. 5): 33. <http://www.senefrobre.org/notasmetodologicaspublico.asp>, 16 de noviembre de 2006.

† Cardiopatía combinada: muerte cardiovascular, IAM no mortal, ictus, procedimientos de vascularización coronaria, angor, insuficiencia cardíaca y vasculopatía periférica.

Variables Secundarias

No hubo diferencias en la prevalencia de cáncer entre ambos grupos. La hospitalización por hemorragia digestiva fue significativamente más alta con lisinopril. También la prevalencia de casos de edema angioneurótico (38 versus 3 casos con amlodipino). No se citan datos sobre la aparición de tos o de edemas en extremidades inferiores.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes hipertensos de alto riesgo la prevención de la morbi-mortalidad por cardiopatía isquémica se consigue de igual modo con lisinopril que con amlodipino. El riesgo de ictus y de enfermedad cardiovascular combinada fue mayor con lisinopril que con amlodipino, mientras que fue menor el riesgo de insuficiencia cardíaca. No están seguros de que todas estas diferencias puedan ser explicadas, simplemente, por una mayor reducción de la PA con amlodipino.

CLASIFICACIÓN

Hipertensión arterial. Enfermedad cardiovascular. Cardiopatía isquémica. Insuficiencia cardíaca. Ictus. Tratamiento de la hipertensión arterial. Antagonistas del calcio dihidropiridínicos. Amlodipino. Inhibidores de la enzima convertidora. Lisinopril. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: A.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

El estudio ALLHAT demostró que un diurético tiazídico como la clortalidona era tan efectivo como amlodipino o lisinopril en la prevención de la morbimortalidad coronaria. Además, en el análisis de variables secundarias, se mostró superior a estos dos agentes en la prevención de insuficiencia cardíaca y enfermedad cardiovascular combinada. El *Joint National Committee* en su séptimo informe consideró que los diuréticos tiazídicos deberían ocupar el primer escalón terapéutico de la HTA. Esta toma de posición, basada fundamentalmente en resultados sobre objetivos secundarios, originó una intensa controversia que aún no ha finalizado.

El estudio que aquí se comenta es un análisis *post hoc* que compara la efectividad y tolerabilidad de amlodipino y lisinopril. Mantiene todos los criterios de calidad del análisis original pero los resultados deben ser contemplados con todas las reservas de no haber tenido un diseño previo específico para realizar esta comparación (ver nota metodológica: Validez de los análisis *post hoc* en los ensayos clínicos). La conclusión final de que amlodipino puede ser superior a Lisinopril en la prevención de ictus y enfermedad cardiovascular debe ser asumida con mucha cautela en base a diversas consideraciones. La primera es que el mejor grado de control de la PA con amlodipino podría explicar estos mejores resultados sobre todo en ictus, donde es bien conocida su intensa interdependencia. Las diferencias más importantes se obtuvieron en mujeres y en pacientes de raza negra que fue donde las discrepancias en el grado de control de la PA fueron más acusadas. La segunda es que las asociaciones terapéuticas utilizadas en las etapas sucesivas (betabloqueante y vasodilatador) son aditivas en el caso de amlodipino pero no en el caso de Lisinopril que incluso parecen ilógicas por compartir alguno de los mecanismos de actuación (inhibición del sistema renina-angiotensina y de la actividad simpática). Este hecho puede explicar la mayor necesidad de asociaciones con el inhibidor de la ECA. Por último no hay que olvidar que una importante proporción de pacientes (28% en el caso de lisinopril, 20% con amlodipino) no recibían esta medicación al final del estudio y, todavía más, que un 24% de pacientes en ambos grupos habían su-

frido contaminación o entrecruzamientos con agentes de un grupo distinto al prefijado. Por último, hay que cuestionar la conveniencia de la variable combinada «cardiopatía combinada» para la comparación de lisinopril con amlodipino cuando sus elementos tienen interpretaciones contrarias, ya que si bien los episodios de ictus se reducen en el grupo de amlodipino, los de insuficiencia cardíaca se reducen en el de lisinopril.

Pese a todas estas consideraciones negativas, los criterios de calidad ya reseñados, el elevado número de pacientes incluido y su largo tiempo de seguimiento, permiten aceptar este trabajo como demostrativo, por primera vez, de que los antagonistas del calcio dihidropiridínicos podían ser fármacos de primera etapa en el tratamiento de la HTA de pacientes con alto riesgo². Hasta entonces esta indicación estaba reservada a los inhibidores de la ECA en base al estudio HOPE. Además, su efecto neutro en relación con el cáncer e incluso su efecto positivo (en comparación con lisinopril) en relación con la aparición de hemorragia digestiva acabó con la polémica sobre sus desfavorables efectos secundarios demostrados previamente en estudios observacionales. Posteriormente, el estudio CAMELOT¹ y el estudio VALUE² confirmarían que el amlodipino es tan efectivo como los inhibidores de la ECA o los ARA II en pacientes coronarios o con elevado riesgo cardiovascular.

REFERENCIAS

1. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al, for the CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217-26.
2. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-31.

CONCLUSIONES de los REVISORES

El tratamiento de la HTA, en pacientes con alto riesgo cardiovascular, con amlodipino comporta similares beneficios que el tratamiento con lisinopril.

NOTAS METODOLÓGICAS

VALIDEZ DE LOS ANÁLISIS *POST HOC* EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS (R. Marín)

Como ya se ha dicho a propósito de otros artículos en NBE las conclusiones derivadas de los resultados obtenidos en base a objetivos secundarios o de estudios *post hoc*, como el ahora comentado, deben ser aceptadas con mucha prudencia. Nunca constituyen una evidencia definitiva. En la práctica sólo deberían ser aceptadas como base para generar nuevas hipótesis y diseñar estudios específicos que

puedan (o no) confirmarlas de modo definitivo. Desgraciadamente en no pocos casos se han aceptado como evidencias inequívocas. Algunos estudios en el área cardiovascular, como el ELITE I y II, constituyen un buen ejemplo de la falta de verificación de resultados obtenidos en base a objetivos secundarios.

El análisis comparativo entre lisinopril y amlodipino no había sido prefijado previamente. La validez de los resultados es cuestionable hasta que no se confirme en un ensayo aleatorizado con este fin.

NOTAS CLÍNICAS

EL PAPEL DE LOS DISTINTOS ANTIHIPERTENSIVOS EN EL CONTROL DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL (R. Marín)

Aproximadamente un 25% de la población adulta padece HTA que es el factor de riesgo cardiovascular modificable más importante. A pesar de la creciente disponibilidad de fármacos antihipertensivos, el grado de control hasta cifras < 140/90 mmHg es todavía muy pobre (20-30%). Actualmente, el objetivo más importante relacionado con la HTA es el incremento en su grado de control. Los avances en el tratamiento se han conseguido gracias a los ensayos aleatorizados, que en los últimos 10 años han sido muy numerosos. La mayoría de ellos se han hecho en población > 55 años y/o con alto riesgo cardiovascular lo que ha impedido conocer su efectividad en las etapas tempranas de la enfermedad. Diversos meta-análisis han demostrado que el beneficio del tratamiento debe adscribirse fundamentalmente a la reducción de las cifras de PA y no a un grupo farmacológico concreto. Las supuestas ventajas referidas a determinados agentes farmacológicos desaparecen cuando se ajustan al grado de control obtenido, sobre todo en lo relacionado con la PA sistólica.

En la práctica clínica, dos de cada tres pacientes hipertensos necesitan asociaciones terapéuticas para lograr un control adecuado. Es más importante combinar fármacos aditivos que mejoren la efectividad y la tolerabilidad de sus monocomponentes que decidir que fármaco es mejor para iniciar el tratamiento. En los ensayos aleatorizados comparativos de agentes farmacológicos, como el aquí comentado, es difícil sacar conclusiones de superioridad pues no se hacen comparaciones puras de fármaco contra fármaco sino de éstos y sus asociaciones. En el estudio ASCOT-BPLA que por primera vez comparó asociaciones, las diferencias en el grado de reducción de la PA impidieron sacar conclusiones válidas.

Salvando las consideraciones comentadas y en base a resultados sobre objetivos secundarios los meta-análisis parecen reflejar un beneficio superior de los antagonistas del calcio en la prevención del ictus y de los inhibidores de la ECA en la prevención de la insuficiencia cardíaca.

En nuestro país el reto relacionado con la HTA es aumentar el grado de control de la población general que es todavía inferior al 20%. Para ello será necesario superar la habitual inercia terapéutica que consiste en no modificar el tratamiento cuando las cifras de PA son \geq 140/90 mmHg. Médicos y pacientes deben estar convencidos de que dicho objetivo necesita, además de implementar las medidas no farmacológicas, de la utilización en la mayor parte de los pacientes de asociaciones de dos o tres agentes antihipertensivos.

REFERENCIAS

1. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens* 2002; 20: 2157-64.
2. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
3. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
4. Sawicki PT, McGauran Mc. Have ALLHAT, ANBP2, ASCOT-BPLA, and so forth improved our knowledge about better hypertension care? *Hypertension* 2006; 48: 1-7.
5. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003; 21: 1055-76.
6. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005; 46: 386-92.