

¿Cuál es la eficacia de las diferentes clases de fármacos antihipertensivos en la prevención de la enfermedad coronaria y del ictus?

Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from the prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338;b1665.

Análisis crítico: **M. de la Figuera**
EAP Sardenya. Barcelona

NefroPlus 2009;2(3):55-57.

■ Delimitación del tema en estudio

Determinar la eficacia de las diferentes clases de fármacos antihipertensivos en la prevención de la enfermedad coronaria y del ictus, mediante la realización de un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados.

■ Criterios de selección de estudios

Metaanálisis de 147 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que incluyeron a un total de 464.000 pacientes. Los ECA habían sido realizados tanto en pacientes hipertensos como en aquellos que habían recibido estos fármacos con indicaciones diferentes de la hipertensión arterial (HTA). Las palabras clave fueron: agentes antihipertensivos, hipertensión, diuréticos, antagonistas beta-adrenérgicos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas o inhibidores de receptores de angiotensina, bloqueadores de los canales del calcio, vasodilatadores. También se incluyeron los nombres de todos los antihipertensivos del listado del British National Formulary. Los límites establecidos en las publicaciones fueron: «ensayo clínico» o «ensayo clínico controlado» o «ensayo aleatorizado y controlado» o «metaanálisis».

Ciento ocho (108) ECA habían analizado las diferencias entre fármacos y placebo (o grupo control que podrían recibir fármacos diferentes al del estudio); estos estudios fueron clasificados como «ensayos de diferencias de presión». Cuarenta y seis (46) ECA habían comparado diferentes grupos de fármacos entre sí («ensayos comparativos») y 7 ECA fueron clasificados en ambas categorías. Los resultados del presente metaanálisis se interpretaron en el contexto de los datos observados en los grandes estudios de cohortes, a su vez metaanalizados, que incluyeron a un total de 958.000 individuos.

■ Fuentes de datos

Base de datos de Medline desde 1966 hasta diciembre 2007 de la que se extrajeron los ensayos clínicos aleatorizados, llevados a cabo con fármacos antihipertensivos, en los que se habían registrado los eventos coronarios y los ictus. También se llevó a cabo una búsqueda en las bases de datos de la Colaboración Cochrane, de la Web of Science, las citaciones de metaanálisis previos y artículos de revisión.

■ Extracción de datos

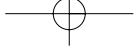
Se registró el número de participantes que habían presentado uno o más episodios coronarios (definidos como infarto de miocardio mortal o no mortal o muerte súbita, con exclusión del infarto silente) o uno o más ictus. Dos de los autores recogieron los datos de manera independiente. Los episodios fueron registrados sin considerar aspectos de cumplimiento (análisis por intención de tratamiento).

■ Evaluación de la calidad

Los motivos de exclusión más importantes de ECR fueron los siguientes: no aleatorización, intervenciones diferentes a la reducción de la presión arterial (como reducir el colesterol) en el grupo de intervención pero no en el control, pacientes con insuficiencia renal crónica, duración del tratamiento menor de 6 meses y número de episodios pequeño.

■ Tratamiento de los resultados

Se combinaron las estimaciones de los riesgos relativos (RR) de episodios en cada uno de los ensayos mediante un modelo aleatorizado y se estandarizaron dichos RR para reducciones de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) de 10 y 5 mmHg, respectivamente. No fue posible (y es una de las limitaciones del estudio)



disponer de los datos individuales de los pacientes en cada uno de los ECA incluidos.

■ Promoción

Todos los autores participaron en el diseño del estudio,

análisis de los datos y preparación del manuscrito. Este tipo de estudios no requiere la aprobación de un comité ético. Dos de los autores declararon conflictos de intereses por haber patentado la «polypill» que incluye en su composición varios antihipertensivos.

RESULTADOS PRINCIPALES

En los ensayos de «diferencias de presión», los β -bloqueadores fueron eficaces en la prevención secundaria de la enfermedad coronaria, con una reducción del RR de episodios coronarios recurrentes del 29% en comparación con el 15% conseguido por el resto de fármacos.

Este efecto de los β -bloqueadores se limitó a los primeros 2 años tras un primer infarto de miocardio (IAM). Así, en comparación con placebo (o no tratamiento), los β -bloqueadores redujeron un 31% los episodios coronarios en pacientes que habían sufrido un IAM reciente (primeros 2 años), en comparación con una reducción del 13% en sujetos con enfermedad coronaria, pero sin IAM reciente ($p = 0,04$). En sujetos sin antecedentes de enfermedad coronaria, la reducción en la incidencia de episodios fue del 15%.

En ausencia de un IAM reciente, otros grupos de antihipertensivos fueron tan eficaces como los β -bloqueadores en la prevención de episodios coronarios, incluso en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica.

En los ensayos de «diferencias de presión», los fármacos antihipertensivos, en su conjunto y comparados con placebo (o no tratamiento), redujeron la incidencia de episodios coronarios un 22% y de ictus un 41% por cada 10 mmHg de reducción de la PAS y 5 mmHg de la PAD, respectivamente. Estas reducciones fueron similares a las observadas en estudios de cohortes con las mismas diferencias de PA (25% de enfermedad coronaria y 36% de ictus), lo que indica, en la interpretación de los autores, que los beneficios se explican por la reducción *per se* de la PA.

Las cinco clases de fármacos (tiazidas, β -bloqueadores, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, antagonistas de receptores de angiotensina y calcioantagonistas) fueron igual de eficaces en la reducción de los acontecimientos coronarios. Los calcioantagonistas fueron más eficaces que el resto de antihipertensivos en la reducción de ictus (RR = 0,92; IC 95%, 0,85-0,98) si bien todos los fármacos fueron más eficaces que el placebo.

La reducción del RR de episodios coronarios e ictus fue similar en pacientes con o sin antecedentes de enfermedad cardiovascular previa.

La reducción de la incidencia de acontecimientos fue independiente de los valores basales de PA hasta niveles de 110 mmHg y 70 mmHg de PAS y PAD, respectivamente.

Con la única excepción de los β -bloqueadores no cardioselectivos, todas las clases de antihipertensivos redujeron el riesgo de insuficiencia cardíaca.

En comparación con placebo (o no tratamiento), los fármacos antihipertensivos, en conjunto, se asociaron con una reducción significativa de la mortalidad total del 13%, sin cambios en la incidencia de cáncer u otras causas de muerte no vascular.

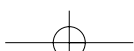
La combinación de los datos del presente metaanálisis con otros previos constató que en sujetos entre 60-69 años, con cifras de PAD basales de 90 mmHg, la asociación de 3 fármacos antihipertensivos con la mitad de sus dosis estándar reduce el riesgo de enfermedad coronaria en un 46% y de ictus en un 62%. Dosis estándar de un solo fármaco consiguen la mitad de dicho efecto.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Todos los antihipertensivos tienen un efecto similar en la prevención de episodios, con dos excepciones: los efectos protectores «extra» de los β -bloqueadores tras un IAM y de los calcioantagonistas sobre el ictus. Se excluye un efecto pleiotrópico más allá de la reducción de la PA. Utilizar antihipertensivos no equivale a tratar la HTA. Hay que sustituir la idea de medir sistemáticamente la PA por reducir, también de forma sistemática, la PA.

COMENTARIOS

Éste es, sin duda, el metaanálisis sobre ECA con fármacos antihipertensivos más extenso de los realizados hasta el momento. Sus autores son, entre otras cosas, algunos de



los impulsores científicos de la «poly pill» para la prevención del riesgo cardiovascular, en cuya composición se incluyen este tipo de fármacos.

Los resultados del presente metaanálisis permiten responder a las 5 preguntas que plantearon sus autores y, a su vez, realizar algunas consideraciones.

1. ¿Los β -bloqueadores son eficaces en la prevención de la enfermedad coronaria, más allá de su efecto antihipertensivo? Sí, aunque sus beneficios más específicos sólo son evidentes los primeros 2 años tras un IAM; a partir de entonces todos los antihipertensivos son igual de eficaces. ¿Quiere esto decir que en un momento determinado podrían sustituirse los β -bloqueadores por otros antihipertensivos con mejor tolerabilidad? Pregunta sin respuesta clara.
2. En relación con los fármacos antihipertensivos, ¿hay diferencias entre prevención primaria y secundaria? La respuesta es no, en relación con la reducción del riesgo relativo (RRR), pero sí cuando se considera la reducción absoluta del riesgo, más evidente en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.
3. ¿Los beneficios en la prevención de la enfermedad coronaria y del ictus son debidos a la reducción de la PA o existen efectos pleiotrópicos de los fármacos antihipertensivos? Sí, pero con la excepción ya comentada de los β -bloqueadores sobre el IAM y de los calcioantagonistas sobre el ictus, los beneficios se explican por la reducción de la PA. Esta conclusión no deja de ser algo decepcionante, ya que la ingente cantidad y calidad de la información existente sobre dichos efectos pleiotrópicos invita a pensar que hay algo más que la propia reducción de la PA. Sin embargo, visto en positivo, hay que insistir, una vez más, en la importancia de alcanzar los objetivos de control tensional.
4. ¿Debería limitarse el uso de fármacos antihipertensivos en sujetos con elevaciones de la PA, y no utilizarlos cuando la PA es normal aunque el riesgo cardiovascular sea elevado? No, hay que ofrecer este tipo de fármacos a cualquier paciente con el riesgo cardiovascular suficiente, de manera independiente a las cifras basales de PA. Esta conclusión es coherente con la respuesta a la segunda pregunta.
5. ¿Cuál es el efecto cuantitativo de utilizar uno o más antihipertensivos en la prevención cardiovascular de

acuerdo con la dosis, niveles basales de PA y edad? Cuestión respondida anteriormente; una vez más se insiste en la utilización de combinaciones de fármacos antihipertensivos con objeto de alcanzar la máxima reducción posible de la PA.

Algunas de las limitaciones del presente estudio son las siguientes: 1) la imposibilidad de disponer de los datos individuales de los pacientes en cada uno de los ECA incluidos, y 2) la heterogeneidad entre los diferentes ECA, en relación con las cifras basales de PA, patología cardiovascular previa y tamaño de la muestra. Sin embargo, los autores reconocen que el metaanálisis es muy sensible, ya que los resultados son los esperados en relación con los estudios de cohortes y, por lo tanto, puede excluirse un error aleatorio u otros tipos de sesgos.

CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los beneficios conseguidos con las diferentes familias de antihipertensivos, en términos de reducción de episodios cardiovasculares, se deben, fundamentalmente, a su capacidad intrínseca en reducir las cifras de PA. Dadas las dificultades en alcanzar un adecuado control de las mismas, especialmente en pacientes de alto riesgo, todavía es necesario un esfuerzo adicional es conocer y corregir dichas dificultades. Sin embargo, la investigación sobre los mecanismos de acción de dichos fármacos debe seguir adelante; es un campo apasionante.

CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Medicina Interna. Nefrología. Cardiología. Atención Primaria. Hipertensión. Neurología. Farmacología Clínica. Medicina Preventiva.

Tema: Prevención cardiovascular y fármacos antihipertensivos.

Palabras clave: Fármacos antihipertensivos. Hipertensión. Diuréticos. Antagonistas betaadrenérgicos. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Antagonistas o inhibidores de receptores de angiotensina. Bloqueadores de los canales del calcio. Vasodilatadores. Prevención cardiovascular.

Nivel de evidencia: 1A.

Grado de recomendación: A.

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