

Carles Brotons [Buscar autor en Medline]



## Ensayos clínicos que comparan dos fármacos antihipertensivos

[Ver resumen y puntos clave](#)

[Ver texto completo](#)

[Volver al sumario](#)

### Texto completo

#### Introducción

El análisis para seleccionar el mejor fármaco antihipertensivo incluye los datos aislados de los ensayos clínicos y los datos agrupados de dos metaanálisis.

#### Ensayos clínicos. Descripción

Los estudios revisados incluyen los ensayos clínicos que comparan dos fármacos antihipertensivos y con fecha de publicación entre el año 1985 y el 2004. Estos son los siguientes (por orden alfabético): ALLHAT The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) <sup>1</sup>, Second Australian National Blood Pressure (ANBP-2) <sup>2</sup>, Captopril Prevention Project (CAPP) <sup>3</sup>, Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) <sup>4</sup>, The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST) <sup>5</sup>, Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) <sup>6</sup>, Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS) <sup>7</sup>, Medical Research Council (MRC) <sup>8</sup>, Medical Research Council in Older adults (MRC-O) <sup>9</sup>, National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives (NICS-EH) <sup>10</sup>, The Nordil Diltiazem Study (NORDIL) <sup>11</sup>, The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-H2) <sup>12</sup>, UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS 39) <sup>13</sup>, The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) <sup>14</sup>, Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS) <sup>15</sup>

La clasificación de los estudios es en función de los fármacos utilizados como primera línea de tratamiento (**tabla 1 y 2**). Existen comparaciones entre los principales grupos de fármacos antihipertensivos: diuréticos frente a betabloqueantes, antagonistas del calcio, IECAS (inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina) frente a diuréticos o betabloqueantes, alfabloqueantes frente a diuréticos, IECA frente antagonistas del calcio y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) frente a diuréticos o antagonistas del calcio.

Los estudios MRC y MRC-O que comparan diuréticos frente a betabloqueantes (**Tabla 3**) se diferencian fundamentalmente en la edad media, más elevada en el MRC-O (70,3 años), y en la presión arterial basal, fundamentalmente sistólica en el MRC-O (presión arterial basal = 184,5/91 mmHg). Ambos son estudios de 5 años de seguimiento y no presentan datos sobre los pacientes con enfermedad cardiovascular o diabetes.

La **tabla 4** describe las características principales de los estudios que comparan los antagonistas del calcio con el tratamiento convencional (diuréticos o betabloqueantes). La mayoría compara antagonistas del calcio dihidropiridínicos (isradipino, nifedipino, felodipino, nifedipino y amlodipino), el VHAS utiliza verapamilo, el NORDIL diltiazem y el INVEST verapamilo. El intervalo de la edad media oscila entre 54,2 años del estudio VHAS y los 76 años del STOP-H2 <sup>2</sup> y el porcentaje de varones entre un 78% del estudio MIDAS y un 33% del STOP-H2 <sup>2</sup>. Los diabéticos y los antecedentes de enfermedad cardiovascular constituyen un porcentaje superior al 20% en el INSIGHT, ALLHAT <sup>1</sup> e INVE. El estudio INSIGHT, además de los criterios de presión arterial y edad, tenía que cumplir otros criterios relacionados con los factores de riesgo (antecedentes familiares, hipercolesterolemia, diabetes, tabaquismo, obesidad y sedentarismo) y el ALLHAT <sup>1</sup> con cifras de cLDL.

### bibliografía

1. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288:2981-2997.

2. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting--enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med 2003; 348(7):583-592.

3. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. Lancet 1999; 353:611-616.

4. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, Leeuw PW, Manca G, Rosenthal T et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet 2000; 356:366-372.

5. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290(21):2805-2816.

[Ver más](#)

Los IECA utilizados para comparar con diuréticos y betabloqueantes son el captopril, enalapril, lisinopril. La media de edad más alta ocurre en el STOP-H2 (1) (76 años) y la más baja en el CAPPP (52,5 años) y el porcentaje de mujeres es superior al de varones sólo en el STOP-H2 (1). Los estudios UKPDS 39, en diabéticos, y el ALLHAT (3), con determinados valores del cLDL, presentan otras características distintas de la presión arterial y edad como criterios de inclusión; además, éste estudio contiene el mayor porcentaje de pacientes con enfermedad cardiovascular (51%) y un 51% de diabéticos. Están representados casi todas las edades, desde los 40 a los 80 años, la proporción entre los sexos es bastante equitativa y los pacientes con enfermedad cardiovascular forman un grupo inferior al 25%, excepto el ALLHAT (50% con enfermedad cardiovascular) y VALUE (46% con cardiopatía isquémica). La presión arterial inicial es = 150/90 mmHg (excepción del ALLHAT 145/84 mmHg) en la mayoría de los trabajos.

La **tabla 6** describe la comparación de otros fármacos antihipertensivos, doxazosina frente a diuréticos (ALLHAT (2), ARA II frente a betabloqueantes y antagonistas del calcio (LIFE y VALUE) e IECA frente a antagonistas del calcio (STOP-H2 (3)). Como ya ocurría en la **tabla 4 y 5**, la presión arterial media basal (194/98 mmHg) y la edad media (76 años) del STOP-H2 es la más alta de todos los estudios; además, presenta un criterio específico de inclusión relacionado con los valores de cLDL y el mayor porcentaje de antecedentes de enfermedad cardiovascular (45%) (**Tabla 6**). El LIFE incluye pacientes con hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica y el VALUE con la presencia de otros factores de riesgo (diabetes mellitus, tabaco, hipercolesterolemia, hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica, proteinuria y creatinina 150-265 micromol/L). La edad media de todos los estudios supera los 65 años y el porcentaje de varones ronda el 50%, excepto en el STOP-H2 (33,8%).

### Efecto sobre la presión arterial

La presión arterial sistólica y diastólica del grupo control e intervención alcanzada con la intervención con fármacos es bastante parecida; condición indispensable para achacar los beneficios al tipo de fármaco utilizado y no a los descensos de presión arterial. Sin embargo, cabe destacar algunas diferencias: el estudio NORDIL tiene una presión arterial sistólica 3 mmHg más alta en el grupo intervención que en el control, el ALLHAT 2 mmHg y el VALUE 1,8 mmHg; el estudio NICS-EH y UKPDS 39 presentan una presión arterial diastólica más elevada en el grupo intervención que en el control 2 mmHg y el VALUE 1,5 mmHg (**tabla 7**).

### Resultados

#### *Prevención de infarto de miocardio (IM)*

Los estudios ANBP2 (RR de 0,71) demuestra que los IECA son mejores que los diuréticos, el MRC-O (RR de 0,60) que los diuréticos son mejores que los betabloqueantes y el STOP-H2 (3) los IECA mejor que los antagonistas del calcio (RR de 0,77) y el VALUE que el ARAII, valsartan, es peor que el antagonista del calcio, amlodipino (RR de 1,17). Sin embargo, estos resultados no son consistentes y posiblemente se deban más las características del diseño del estudio que a las propias del fármaco. Por ejemplo, el grupo intervención del estudio VALUE con valsartan tiene una presión arterial sistólica 1,8 mmHg y diastólica 1,5 mmHg más elevada que el grupo control con amlodipino (**tabla 8**).

#### *Prevención de ictus*

El estudio LIFE (Losartan frente Atenolol), y el MRC (Bendrofluzida frente Propanolol) demostraron una reducción del ictus a favor del Losartan y de las benzofluazida (RR de 0,75 y 0,44). Los NNT estimados a los 10 años fueron de 22 y 93 respectivamente. En cambio, el estudio CAPPP, ALLHAT (3) mostraron una mayor incidencia de ictus en el grupo de intervención tratado con IECA (RR de 1,30 y 1,14) y el ALLHAT (2) en el grupo intervención tratado con doxazosina (RR de 1,17). El resto de los estudios no presentaron diferencias estadísticamente significativas (**tabla 9**).

#### *Reducción de la mortalidad total.*

Ninguno de los estudios que comparan dos fármacos antihipertensivos han demostrado una reducción significativa de la mortalidad total (**tabla 10**).

### Conclusiones

El tratamiento ya sea con antagonistas del calcio, alfabloqueantes, IECAS, ARAII, Betabloqueantes o diuréticos muestra globalmente una eficacia similar, aunque se pueden señalar algunas consideraciones. Los ARAII (losartan) en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica y los diuréticos (benzofluazida e hidroclorotiazida) han demostrado mayor eficacia en la prevención del ictus que los betabloqueantes. Así, los resultados de estos ensayos clínicos no han demostrado, en general, que un determinado fármaco antihipertensivo sea mejor que otro para prevenir la enfermedad cardiovascular. Otras consideraciones influyen en la elección de un determinado fármaco: económicas o las derivadas de un efecto protector sobre algún



órgano de determinado; por ejemplo, los IECA o ARA II en diabéticos con microalbuminuria o nefropatía <sup>16;17</sup>.

### **Metaanálisis más recientes de ensayos con fármacos antihipertensivos**

Los metaanálisis permiten agrupar los datos de diferentes ensayos clínicos y obtener unos resultados integrados. Se trata de un análisis interesante cuando existen dudas respecto a los resultados de los resultados clínicos individuales, o cuando existen discrepancias entre diferentes ensayos clínicos. En el caso de la hipertensión, al tratarse de una patología donde se han realizado muchos ensayos clínicos, y al existir incertezas en los resultados de los mismos, es pertinente la realización de metaanálisis.

Recientemente dos metaanálisis con fármacos antihipertensivos intentan responder a la pregunta de qué fármaco es el más adecuado para iniciar el tratamiento de la hipertensión arterial.

### ***Blood pressure lowering treatment trialists' collaboration* <sup>18</sup>**

#### *Descripción*

El Objetivo fue evaluar el efecto en la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares de diferentes estrategias antihipertensivas basadas en diferentes tratamientos farmacológicos o en objetivos terapéuticos en pacientes hipertensos o de alto riesgo.

La fuentes de datos proviene de 29 ensayos clínicos con un total de 162341 participantes con datos completos hasta junio del 2003.

La selección de los estudios se realizó atendiendo los siguientes criterios de inclusión: ensayos clínicos que compararan tratamiento con placebo, o bien con tratamiento activo, o bien un mismo tratamiento más o menos intensivo, un mínimo de 1000 pacientes-año de seguimiento, y que evaluaran morbilidad cardiovascular o bien mortalidad total. Se obtuvieron datos individuales de cada paciente para cada uno de los ensayos clínicos respecto a las características basales, presión arterial durante el seguimiento, y eventos al final del seguimiento.

#### *Resultados principales.*

El riesgo relativo de enfermedad cardiovascular total se redujo en un 22% (IC 95% 17-27) cuando se comparaban IECAs con placebo, 18% (IC95% 5-29) cuando se comparaban antagonistas del calcio con placebo, y 10% cuando se comparaban ARAII con placebo (IC95% 4-17). Los tratamientos dirigidos a un objetivo terapéutico más bajo también redujeron el riesgo relativo de eventos cardiovasculares en un 10% (IC95% 4-17). No se observaron diferencias significativas entre los diferentes tratamientos respecto a la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular, aunque los IECAs redujeron menos la presión arterial. Se observaron algunas diferencias en el efecto del tratamiento farmacológico sobre la causa específica de enfermedad cardiovascular, como en la insuficiencia cardíaca y en el ictus.

#### *Conclusión.*

El tratamiento con cualquier fármaco antihipertensivo reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular-con diferencias según el tipo de enfermedad-, y en general, mayores reducciones en la presión arterial producen mayores reducciones en el riesgo.

#### *Comentario*

Aunque previos metaanálisis <sup>19-21</sup> ya habían demostrado el beneficio de los IECAs y de los antagonistas del calcio en pacientes de alto riesgo y en pacientes hipertensos, e incluso apuntaban- sin poder demostrarlo- a un efecto independiente de la propia reducción de la presión arterial sobre todo cuando se trataba de la reducción de alguna enfermedad específica cardiovascular, el presente metaanálisis ha resuelto de una manera definitiva esta cuestión. El tratamiento con IECAs, diuréticos o betabloqueantes es más efectivo para prevenir la insuficiencia cardíaca (y en este caso la definición de insuficiencia cardíaca fue muy restrictiva- muerte o reingresos) que los antagonistas del calcio, y no explicable por las diferencias en la reducción de la presión arterial. Otro resultado interesante de este estudio, y que desmienten una cuestión que se había suscitado previamente, es que no se observa una menor reducción de la enfermedad coronaria en pacientes hipertensos tratados con calcioantagonistas en comparación con los otros grupos farmacológicos. Por tanto, estos fármacos son igualmente efectivos en la reducción del riesgo coronario. Para la prevención del ictus, aunque se observan algunas diferencias marginales según el tipo de fármaco, es muy probable que estas diferencias si sean debidas a desigual reducción de la presión arterial. Un aspecto interesante observado también del análisis de estos ensayos clínicos es la estimación del efecto del no cumplimiento. Dos tercios de los participantes siguieron hasta el final del seguimiento. Asumiendo una pérdida uniforme del cumplimiento con el tiempo, el efecto del tratamiento que se hubiera observado con una adherencia al 100% hubiera sido cerca de un 20% mayor. Este aspecto refuerza la importancia del

cumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión arterial. Todavía hay algunas preguntas sin resolver que se han ido observando recientemente en algunos ensayos clínicos, como por ejemplo el que algunos tratamientos podrían ser de mayor o menor beneficio en pacientes con enfermedad conocida como diabetes o nefropatía, o cuales son los tratamientos que más reducen la incidencia de diabetes o de insuficiencia renal. Estas y otras preguntas podrán ser contestadas en futuros análisis de los datos de estos 162341 pacientes, tal y como se indicaba en el protocolo del estudio <sup>22</sup>.

### **Health Outcomes Associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A network Meta-analysis <sup>23</sup>**

#### *Descripción.*

El objetivo fue sintetizar la evidencia disponible sobre seguridad y eficacia de los diferentes antihipertensivos utilizados como primera línea de tratamiento respecto a resultados finales de enfermedad cardiovascular y mortalidad total.

La fuentes de datos proviene de metaanálisis previos, búsqueda en MEDLINE de artículos publicados desde enero de 1995 hasta diciembre del 2002.

Los criterios de inclusión fueron ensayos clínicos que compararan tratamiento con placebo o control sin tratamiento, o bien con tratamiento activo, y que evaluaran morbilidad cardiovascular o bien mortalidad total.

Se utilizó la técnica de metaanálisis de redes ('network meta-analysis') para hacer las comparaciones directas en un mismo ensayo o indirectas entre diferentes ensayos (éstas últimas se hicieron a partir de los ensayos que tenían algún tratamiento en común).

#### *Resultados principales.*

Se utilizaron datos de 42 ensayos clínicos que incluyeron 192478 pacientes aleatorizados a 7 estrategias de tratamiento incluyendo placebo. Los diuréticos a dosis bajas fueron superiores a placebo para todos los resultados: enfermedad coronaria (RR, 0.79; IC 95%, 0.69-0.83); insuficiencia cardíaca (RR, 0.51; IC 95%, 0.42-0.62); accidente vascular cerebral (RR, 0.71; IC 95%, 0.63-0.81); enfermedad cardiovascular (RR, 0.76; IC 95%, 0.69-0.83); mortalidad cardiovascular (RR, 0.81; IC 95%, 0.73-0.92); mortalidad total (RR, 0.90; IC 95%, 0.84-0.96); ningún otro tratamiento de primera línea (betabloqueantes, calcioantagonistas, inhibidores de la ECA, alfa bloquantes, y ARAII) fue significativamente superior a los diuréticos a dosis bajas.

Los cambios en la presión arterial fueron similares para todas las estrategias farmacológicas.

#### *Conclusión.*

Los diuréticos a dosis bajas son los fármacos antihipertensivos de primera elección para prevenir cualquier evento cardiovascular y la mortalidad. Las guías de práctica clínica deberían reflejar esta evidencia, y los nuevos ensayos clínicos debería utilizar siempre los diuréticos a dosis bajas como tratamiento estándar.

#### *Comentario*

La realización de este nuevo metaanálisis en el campo de la hipertensión se justifica por dos motivos: el primero, para actualizar los resultados de un metaanálisis previo realizado por los mismos autores, también de ensayos con diuréticos <sup>24</sup>, y el segundo, utilizar una nueva técnica estadística- metaanálisis de redes- que a diferencia del metaanálisis clásico, permite no sólo preservar las comparaciones intra-estudio, sino también combinar todas las comparaciones entre los diferentes ensayos. Por ejemplo, el estudio INSIGHT comparó diuréticos con antagonistas del calcio observando un riesgo relativo (RR) de accidente vasculocerebral (AVC) de 1.11 a favor de los segundos. El estudio Systolic Hypertension in the elderly Program (SHEP) <sup>25</sup> y el estudio Systolic Hypertension in Europe (SIST-EUR) <sup>26</sup> compararon diuréticos el primero y antagonistas del calcio el segundo, con placebo en ambos ensayos. Los RRs de estos dos ensayos se pueden utilizar para comparar los diuréticos con los antagonistas del calcio, y obtener un RR indirecto para el resultado por ejemplo de AVC multiplicando el RR del SHEP por el RR del SIST-EUR (0.65 por 1.69= 1.10), dando un resultado a favor de los antagonistas del calcio, resultado parecido al observado en el estudio INSIGHT.

Un metaanálisis publicado en el año 2000 <sup>19</sup> donde se comparaban también diferentes tratamientos antihipertensivos, utilizaron minimetaanálisis para poder sintetizar la información procedente de diferentes ensayos clínicos, donde el grupo comparador podía ser placebo, no tratamiento o tratamiento activo, y éste último pertenecer a diferentes grupos terapéuticos, lo que al final le confería en algunos casos poca potencia estadística para poder hacer comparaciones. Con el metaanálisis de redes se puede solventar en parte este problema metodológico. Los resultados de este metaanálisis muestran como los diuréticos tiazídicos a bajas dosis son el tratamiento más efectivo de primera línea de la

hipertensión para prevenir eventos cardiovasculares, aun incluyendo estudios recientes como el ANBP-2 donde los inhibidores de la ECA tenían ligeramente mejores resultados que los diuréticos en pacientes de edad avanzada. Los autores recomiendan que las guías de práctica clínica reflejen esta evidencia, y de hecho, en el mismo número donde aparece esta publicación, aparece el informe del JNC 7 <sup>27</sup>, donde se recomienda explícitamente los diuréticos a dosis bajas (12.5-25 mg) como tratamiento inicial de la hipertensión, ya sea sólo o en combinación con otros fármacos. Esta es una opinión que sigue siendo discutible, y otros organismos <sup>28</sup> recomiendan como primera línea cualquiera de los cinco grupos terapéuticos que han demostrado un beneficio en términos de morbilidad y mortalidad.

