

Infac

ESKUALDEKO FARMAKOTERAPI INFORMAZIOA
INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE LA COMARCA

<http://www.osanet.euskadi.net> (profesionales)
Intranet Osakidetza - <http://www.osakidetza.net>

EDITORIAL

Sumario

EDITORIAL

ARA II: MÁS ESTUDIOS ¿CAMBIAN LAS EVIDENCIAS?

- INTRODUCCIÓN
- HIPERTENSIÓN
- NEFROPATÍA DIABÉTICA
- INSUFICIENCIA CARDIACA/
INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO
CON DISFUNCIÓN SISTÓLICA
- CONCLUSIONES

BETABLOQUEANTES EN HTA: EN EL PUNTO DE MIRA

"El boletín INFAC es una publicación mensual que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población"

Desde la publicación, a finales de 2002, de nuestro Boletín INFAC titulado "ARA II: Evidencias y lugar en Terapéutica" (Vol 10, nº 10) han continuado publicándose estudios de gran tamaño y metaanálisis que revisan el papel de esta clase de fármacos en el tratamiento de patologías cardiovasculares y renales. También ha aumentado el número de fármacos comercializados (ahora son siete: candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán y valsartán). Además, se suscitó cierta polémica, que llegó a los medios de comunicación general, por la publicación de un editorial en la revista BMJ sugiriendo que los ARA II podrían aumentar el riesgo de infarto de miocardio.

El volumen de información publicada, sin embargo, no debe confundirnos, ya que, por más que se hable sobre los ARA II, su lugar en terapéutica con respecto a los IECA no ha cambiado de forma sustancial desde aquella revisión. A la espera de los resultados del estudio ONTARGET, que compara ramiprilo frente a telmisartán en pacientes hipertensos de alto riesgo, y como no parece que a corto plazo se vayan a publicar ensayos clínicos relevantes que modifiquen el lugar de los ARA II en terapéutica, se puede concluir que si los ARA II son buenos medicamentos, los IECA no lo son menos.

Tres factores deberían, por tanto, guiar nuestra decisión a la hora de elegir entre estas dos clases de fármacos: **1) no hay evidencias de que los ARA II sean mejores que los IECA** como terapia de primera línea (en todo caso podrían ser peores); **2) la experiencia clínica es mucho mayor con los IECA;** y **3) los ARA II son mucho más caros que los IECA** (el coste por dosis diaria de tratamiento con ARA II triplica al de los IECA).

Sin embargo, la prescripción de este grupo farmacológico no ha hecho más que aumentar, representando en la CAPV más del 20% de los antihipertensivos en envases, un 50% del grupo inhibidores del sistema renina-angiotensina y en torno a 32 millones de euros en 2005.

Por otra parte, existe una gran variabilidad en la prescripción de estos fármacos entre las distintas comarcas, centros de salud, y aun entre los profesionales de un mismo centro, que no es posible explicar con argumentos exclusivamente científicos. Por lo tanto, a éstos habrá que añadir otros, como la fuerte promoción de estos medicamentos por parte de la industria farmacéutica, la prescripción por parte de la atención especializada, así como la influencia de las sociedades científicas, con recomendaciones a menudo contradictorias entre las distintas guías o consensos.

Analizando estos datos, parece claro que lo que los departamentos científicos de los laboratorios fabricantes no han conseguido mediante los estudios clínicos, —demostrar la superioridad de los ARA II frente a los IECA—, lo han logrado sus departamentos de marketing. Pero nosotros, que gestionamos recursos públicos, deberíamos preguntarnos si realmente éstos se están destinando a beneficios en morbimortalidad de nuestra población. Una vez más, y sin obviar la importancia del desarrollo de fármacos con menos efectos adversos que en ocasiones pueden suponer una ventaja terapéutica, debemos llamar a la prudencia y a la utilización de fármacos con amplia experiencia y mejoras de morbimortalidad demostradas en cada situación clínica.

2002 urtearen amaieran geure INFAC buletinaren izenburu honekin argitaratu genuenetik: "ARA II: ebidentziak eta terapeutikan dagokien lekua" (10. lib., 10 zk), etengabe argitaratu dira hedadura handiko azterketak eta metaanaliak, mota honetako farmakoek patologia kardiobaskularren eta giltzurrunetako tratamenduan duten portaera aztertzen dutenak. Merkaturatu diren farmakoen kopurua ere gehitu egin da (orain zazpi daude: candesartana, eprosartana, irbesartana, losartana, olmesartana, telmisartana eta valsartana). Gainera beste eztabaida bat sortu zen, komunikabide orokorreko zabaldu zutena, BMJ aldizkariak editorial bat argitaratu baitzuen ARA II farmakoek miokardioko infartu arriskua areagotu lezaketela iradokiz.

Argitaratu den informazioaren bolumenak, halere, ez gaitu nahastu behar, zeren ARA II-ei buruz asko hitz egiten bada ere, **terapeutikan dagokien lekua, IECA-ei dagokienez, funtsean ez baita aldatu, aurreneko azterketa hura egin zenetik.** ONTARGET-en azterketaren emaitzen zain gauden bitartean, zeinak ramipriloa telmisartanarekin alderatzen baitu arrisku altuko paziente hipertentsoengan, eta kontuan edukirik epe laburrean behintzat ez dela argitaratuko ARA II-ei terapeutikan dagokien lekua alda lezakeen entseu kliniko garrantzitsurik, ondoriozta daiteke ezen ARA II-ak medikamentu onak badira, ez direla gutxiago onak IECA-k.

Hiru faktorek gidatu behar lukete, beraz, gure erabakia bi farmako mota hauen arteko bat hautatzera: **1) ez dago ebidentziarik ARA II-ak IECA-k baino hobek direla erakusten duenik** lehen lehenko terapia gisa (areago: baliteke txarragoak izatea); **2) IECA-ekin dagoen esperientzia kliniko askoz ere zabalago da;** eta **3) ARA II-ak askoz ere garestiagoak dira IECA-k baino** (tratamenduko eguneroko dosiaren kostua hiru bider altuagoa da ARA II-ak erabilita IECA-k erabilita baino).

Halere, talde farmakologiko honen preskripzioa gero eta handiagoa da, EAEan hartzen diren antihipertent-siboen %20a baino gehiago suposatzen duelarik, renina-angiotensina sistemaren inhibitzaileen taldearen %50a eta, dirutan, 32 milioi euro inguru 2005ean. Bestalde, desberdintasun handiak daude farmako hauen preskripzioari dagokionez eskualdeen artean, osasun zentroen artean eta are zentro bereko profesionalen artean ere, argudio esklusiboki zientifikoekin azaltzea ezinezkoa dena. Beraz, hauei beste batzuk gehitu beharko zaizkie, esate baterako, industria farmazeutikoaren aldetik medikamentu hauei egiten zaien promozio sendoa, atentzio espezializatuaren aldetik egiten den preskripzioa, edota elkarte zientifikoaren eragina, gida edo argibide desberdinen artean maiz kontraesaneko gomendioak aurkitzen direlarik.

Datu hauek analizatuz, badirudi argi dagoela laborategi fabrikatzaileetako sail zientifikoek azterketa klinikoaren bidez lortu ez dutena, alegia, ARA II-ak hobek direla IECA-k baino, marketing sailek lortu dutela. Guk, ordea, baliabide publikoak gestionatzen ditugunez, galdetu beharko genuke ea hauek egiazki bideratzen diren gure populazioaren erorkortasunean hobekuntzak lortzera. Oraingoan ere, eta kontrako efektu gutxiago eta, kasu batzuetan, baitaila terapeutikoa suposatzen duen farmakogintzaren garapena ahaztu gabe, zuhurtsuna gomendatu behar dugu eta erabil daitezela esperientzia zabala duten eta egoera kliniko bakoitzean erorkortasunean hobekuntzak dakartzatela frogatu duten farmakoak.

ARA II: MÁS ESTUDIOS ¿CAMBIAN LAS EVIDENCIAS?

INTRODUCCIÓN

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) disminuyen la presión arterial al bloquear selectivamente los receptores tipo 1 de la angiotensina. Al contrario que los IECA, no inhiben la degradación de bradiquinina; esto supone que carecen de efectos adversos como la tos, pero también de posibles efectos positivos significativos (efecto vasodilatador y natriurético).

Aunque no todos los ARA II comercializados tienen las mismas indicaciones aprobadas (recomendamos revisar la ficha técnica de cada fármaco en concreto), se utilizan básicamente en el tratamiento de tres patologías: hipertensión arterial, nefropatía diabética e insuficiencia cardiaca. A continuación vamos a revisar las evidencias disponibles sobre la eficacia de los ARA II en estas patologías.

Debemos señalar que, a la hora de interpretar los resultados de los estudios, nos encontramos con varias dificultades que es necesario tener en cuenta:

- Por problemas éticos los ensayos clínicos no se pueden hacer frente a placebo en HTA no complicada. En esta población, los ensayos comparativos entre distintos antihipertensivos son poco viables, debido a que la muestra necesaria para poder detectar diferencias entre los grupos es enorme. De ahí la selección de pacientes de alto riesgo o con afectación de órganos diana, con la consiguiente dificultad para extrapolar los resultados a otras poblaciones. Aun en éstos, los números necesarios a tratar para evitar un evento (NNT) tienden a ser muy grandes, indicando diferencias absolutas pequeñas entre distintos fármacos.
- Los ensayos comparativos que miden morbimortalidad requieren un seguimiento muy prolongado, por lo que es necesario que se permita añadir otros antihipertensivos para garantizar el control de las cifras de presión arterial (PA) (además de los fármacos iniciales que se comparan). Así, los pacientes asignados a uno y otro grupo acaban recibiendo combinaciones de antihipertensivos diferentes. Finalmente, lo que podemos comparar son estrategias de inicio con uno u otro fármaco, más que la eficacia comparativa entre éstos a largo plazo.
- En algunos ensayos el grado de control de las cifras de PA es diferente, por lo que al interpretar los resultados desconocemos si las diferencias en morbimortalidad se deben exclusivamente a las diferencias de PA entre las ramas de tratamiento.
- Al ser ensayos largos, muchas veces son de diseño abierto (no ciego).
- También es frecuente que se elijan comparadores inadecuados (fármacos o dosis) con el propósito de que el fármaco “innovador” obtenga resultados mejores.
- Con frecuencia se usa como resultado principal una combinación de varios eventos y las diferencias entre los tratamientos se suelen dar en algún resultado secundario, para el que el estudio no tenía el poder estadístico adecuado.
- Los metaanálisis combinan estudios muy heterogéneos con pacientes y medidas de resultados diferentes. La pertinencia de agregar estos datos puede ser cuestionable. Además, puede dar lugar a errores en la interpretación de los resultados, sobre todo cuando se realizan análisis de subgrupos o se valoran de forma aislada determinadas variables de resultado.

Todo ello no hace más que crear confusión y en esta situación la evidencia no da mucho más de sí.

HIPERTENSIÓN

- El estudio **LIFE**¹ fue el primer estudio realizado con ARA II en hipertensión, con la particularidad de que todos los pacientes incluidos tenían hipertrofia ventricular izquierda (HVI). En este estudio, **losartán** presentó una incidencia menor que **atenolol** en la variable combinada de infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) y muerte de causa cardiovascular; el resultado se explicaba fundamentalmente por una diferencia entre los dos fármacos en la incidencia de ACV, ya que en las otras dos variables no hubo diferencias significativas. En el subgrupo de los pacientes diabéticos, el beneficio de losartán frente a atenolol fue mayor, observándose asimismo una disminución de la mortalidad total.
A las dificultades en la aplicabilidad de los resultados (que ya se apuntaban en el INFAC anterior²) debemos añadir alguna nueva, como consecuencia de la reciente publicación de dos metaanálisis y un ensayo clínico³⁻⁵ en los que se apunta que los betabloqueantes, y atenolol en particular, podrían no ser igual de eficaces que otros antihipertensivos en disminuir el riesgo de ACV (ver siguiente apartado de este INFAC).
Esta información sugiere una interpretación alternativa de los resultados del estudio LIFE: en vez de una superioridad de losartán se trataría, más bien, de una inferioridad de atenolol como antihipertensivo de primera elección. Además se han publicado otros tres estudios con ARA II en pacientes hipertensos:
- El estudio **SCOPE**⁶ se diseñó inicialmente para valorar el efecto de **candesartán** frente a **placebo** en pacientes “muy ancianos” (70-90 años) con HTA ligera-moderada. Sin embargo, a medida que avanzó el estudio el grupo placebo recibió también tratamiento antihipertensivo (al final sólo un 16% recibía exclusivamente placebo), lo que dificulta la interpretación de los resultados. **No se observaron diferencias significativas entre ellos en el resultado principal** del estudio (muerte de origen cardiovascular, IAM no fatal o ACV no fatal). Sólo se observó una ligera disminución de la incidencia de ACV no fatal en el grupo de candesartán, resultado que podría deberse a las diferencias en la PA conseguida en las dos ramas de tratamiento.
- El estudio **VALUE**⁷ comparó **valsartán** frente a **amlodipino** en pacientes hipertensos de alto riesgo cardiovascular. Se trata de un estudio patrocinado por el fabricante que no obtuvo los resultados esperados, es decir, demostrar la superioridad de valsartán frente a amlodipino y demostrar efectos cardioprotectores específicos de valsartán. **No se obtuvieron diferencias significativas en el resultado principal** (morbilidad y mortalidad cardiacas), ni en la mortalidad total, pero sí hubo diferencias significativas en otros resultados secundarios: hubo una **mayor incidencia de infarto agudo de miocardio (fatal o no fatal) en el grupo de valsartán** [HR

¿AUMENTAN LOS ARA II EL RIESGO DE IAM?

Tras la publicación del estudio VALUE, un editorial de la revista BMJ⁸ desató la polémica al sugerir que los ARA II podrían aumentar la incidencia de IAM a pesar de su efecto reductor de la presión arterial, y que podría ser ingenuo considerar que los ARA II son simplemente equivalentes a los IECA pero sin tos.

Para tratar de responder a esta pregunta se han publicado dos metaanálisis. Los estudios que incluyen no son los mismos y además es cuestionable la conveniencia de realizar un metaanálisis cuando las condiciones clínicas de los ensayos son tan distintas (HTA, diabetes, nefropatía, ICC, IAM,...).

El primero de ellos⁹ analizó los datos de 11 ECA incluyendo 31.958 pacientes en tratamiento con ARA II y 32.423 pacientes con placebo u otros antihipertensivos. Los ARA II no se asociaron con un mayor riesgo de IAM, y tampoco la mortalidad fue diferente entre ambos grupos de pacientes. Este metaanálisis es cuestionado en un editorial¹³ (de los mismos autores que el de BMJ), debido, entre otros factores, a la heterogeneidad de los estudios que incluye, y puesto en contraposición con un estudio de meta-regresión¹⁴, todavía no publicado en su totalidad, que parece confirmar la superioridad de IECA sobre ARA II en la prevención de enfermedad coronaria. El segundo metaanálisis¹⁰ incluye 19 ECA con 31.569 pacientes (no incluye el estudio VALUE), y concluye que el uso de ARA II no se asocia con un incremento del riesgo de IAM al compararlos con placebo o con IECA.

Aunque puede parecer, por tanto, alarmista atribuir a los ARA II un incremento del riesgo de IAM, **lo que parece claro es que, en el mejor de los casos, no son mejores que los IECA y no puede descartarse que sean peores.** Habrá que esperar a los resultados de los estudios que están actualmente en marcha (ONTARGET/TRANSCEND), y que se esperan para 2007-2008. Mientras persista la incertidumbre parece lógico adoptar una actitud prudente con respecto a los ARA II.

1,19 (IC95% 1,02-1,38); NNH 142]*. Los autores lo achacan a las diferencias en el control tensional conseguido a lo largo del estudio, ya que con valsartán se consiguieron peores valores de PA que con amlodipino (15,2/8,2 mmHg de reducción con valsartán y 17,3/9,9 mmHg con amlodipino; $p < 0,0001$). También hubo una menor incidencia de nuevos casos de diabetes en el grupo de valsartán (reducción absoluta del 3,3% estadísticamente significativa), cuya relevancia no está clara. El porcentaje de abandonos por efectos adversos fue comparable en ambos grupos. Entre los efectos adversos más frecuentes en la rama de valsartán destaca el angor (9,3% vs 6,4%). Otros efectos adversos con diferencias significativas fueron edema e hipopotasemia en el grupo amlodipino, y mareos, cefaleas y diarrea en el grupo valsartán.

En relación con los resultados de este estudio, un editorial de BMJ⁸ desató la polémica acerca de la posibilidad de que los ARA II pudieran aumentar el riesgo de IAM. En contrapartida, se han publicado dos metaanálisis^{9,10} en los que no se ha encontrado tal asociación (ver cuadro).

- El estudio **MOSES**¹¹ es otro ensayo reciente, con menor número de pacientes y diseño abierto con evaluación ciega, que compara **eprosartán** frente a **nitrendipino** en pacientes hipertensos con historia previa de evento cerebrovascular. Este ensayo está sujeto a sesgos en su realización e interpretación. La variable principal de eficacia era una combinación de mortalidad total y eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, incluyendo los accidentes isquémicos transitorios. Hubo resultados estadísticamente significativos a favor de eprosartán. El control de la presión arterial obtenido fue comparable en ambos

*Calculado a partir de datos de la publicación según las recomendaciones para el cálculo del NNT en un modelo de supervivencia de Cox (Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. BMJ. 1999;319:1492-5).

grupos. Se incluyeron asimismo los eventos recurrentes y se dieron los resultados en densidad de incidencia, lo cual puede sobreestimar el efecto ya que al analizar los datos por primer evento (excluyendo los recurrentes) no se observaron los efectos beneficiosos.

En resumen, el estudio LIFE muestra efectos favorables de losartán sobre atenolol, y el estudio VALUE efectos desfavorables de valsartán sobre amlodipino. **Respecto a otros antihipertensivos, como diuréticos o IECA, no hay evidencias de que los ARA II sean más eficaces** para disminuir la morbimortalidad cardiovascular en la población hipertensa. En base a los resultados del estudio ALLHAT², sigue vigente la recomendación de utilizar los diuréticos tiazídicos como primera opción en el tratamiento de la HTA no complicada¹².

NEFROPATÍA DIABÉTICA

No se ha publicado ningún nuevo ensayo de importancia en esta indicación desde la publicación del INFAC del año 2002, **y siguen sin hacerse las necesarias comparaciones directas entre IECA y ARA II que demuestren si hay o no diferencias entre ambos tratamientos en resultados renales o mortalidad.** Se han publicado dos revisiones sistemáticas que analizan los efectos de IECA y ARA II en la mortalidad y los resultados renales:

- La primera de ellas¹⁵ estudia los efectos de IECA y ARA II en nefropatía diabética (en cualquier fase, micro y macroalbuminuria). Se incluyen en la revisión ensayos clínicos que comparan IECA y ARA II con placebo o entre ellos, independientemente del tipo de diabetes. Los resultados concluyen que los IECA reducen la

mortalidad por todas las causas [RR 0,79 (IC95% 0,63-0,99)], comparados con placebo; mientras que los ARA II no la disminuyen [RR 0,99; (IC95% 0,89-1,17)]. Los dos tienen efectos parecidos en los resultados renales. Los efectos relativos de unos fármacos frente a otros no se pueden obtener por el pequeño tamaño de muestra.

- La otra revisión sistemática¹⁶ plantea una cuestión interesante: ¿tienen realmente los fármacos de acción sobre el sistema renina-angiotensina un efecto renoprotector específico, independiente de su efecto antihipertensivo? Según los resultados de esta revisión, la evidencia disponible no apoya esta idea, tan fuertemente arraigada en las recomendaciones y consensos de expertos.

En los pacientes con nefropatía (diabética o no diabética) la comparación IECA o ARA II con otros antihipertensivos muestra una diferencia no significativa [RR 0,71 (IC95% 0,49-1,04)] en la duplicación de creatinina sérica, y un pequeño beneficio en la progresión a fallo renal [RR 0,87 (IC95% 0,75-0,99)]. Al analizar por separado los pacientes con nefropatía diabética, no se observa efecto beneficioso en ningún resultado.

Los autores concluyen que en los pacientes diabéticos, los efectos renoprotectores adicionales al efecto reductor de la presión arterial no quedan demostrados y son necesarios más estudios para confirmar o rechazar esta hipótesis.

En resumen, y a falta de ensayos clínicos en pacientes con nefropatía diabética con otros antihipertensivos, se corroboran las recomendaciones actuales¹²: **utilizar un IECA en DM tipo 1 y en DM tipo 2 con microalbuminuria. En DM tipo 2 con proteinuria franca, y debido a la ausencia de estudios con IECA, utilizar un ARA II (irbesartán o losartán).**

INSUFICIENCIA CARDIACA / INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON DISFUNCIÓN SISTÓLICA

Todos los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) con disfunción sistólica deberían recibir tratamiento con IECA (si son tolerados y no hay contraindicaciones), ya que reducen la mortalidad y el número de hospitalizaciones¹², además de aliviar los síntomas. En pacientes con IC que no toleran los IECA, los ARA II han demostrado reducir el resultado combinado de mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC en el estudio CHARM-alternativo¹⁷. En este estudio, que compara candesartán frente a placebo en pacientes que habían interrumpido el tratamiento con IECA debido a efectos adversos, los abandonos de tratamiento debido a niveles de creatinina elevada, hiperpotasemia e hipotensión fueron más frecuentes en los pacientes que habían experimentado esos mismos efectos adversos con los IECA.

En pacientes post-infartados con disfunción sistólica ventricular izquierda, el tratamiento con IECA también reduce la mortalidad y el riesgo de hospitalización¹².

En ambas indicaciones, en caso de intolerancia al IECA, se recomienda utilizar un ARA II. No hay evidencias que justifiquen el uso de los ARA II como primera línea en vez de los IECA, ya que tanto en los ensayos comparativos entre IECA y ARA II (ELITE-II¹⁸, OPTIMAAL¹⁹, VALIANT²⁰) como en un reciente metaanálisis²¹, los ARA II no han demostrado ser superiores a los IECA, que tienen a su favor una mayor experiencia de uso.

Las dosis de ARA II utilizadas en los ensayos han sido: losartán, 50 mg/día (en ELITE II¹⁸); candesartán 32 mg/día (en CHARM²²) o valsartán 160 mg 2 veces/día (en Val-HeFT²³).

El lugar en terapéutica del tratamiento combinado de IECA y ARA II es incierto: el estudio Val-HeFT²³ encontró que añadir un ARA II (valsartán) al tratamiento con IECA reducía el riesgo de hospitalización por IC, pero no la mortalidad por todas las causas, y además, en los pacientes en tratamiento con IECA y betabloqueantes, valsartán aumentaba la mortalidad; por el contrario, en el estudio CHARM-añadido²⁴, candesartán añadido a un IECA redujo la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones por IC, también en el subgrupo en tratamiento con betabloqueantes. Además, queda por establecer si añadir un ARA II al tratamiento de base de la IC (diuréticos+IECA) es mejor o no que añadir otros fármacos, como ciertos betabloqueantes o espironolactona²⁵.

Por otra parte, en pacientes post-infartados (estudio VALIANT²⁰), añadir valsartán a captoprilo no mejoró la mortalidad frente a captoprilo solo, siendo el número de efectos adversos significativamente mayor en el grupo del tratamiento combinado.

También en el estudio CHARM-añadido²⁴ el número de abandonos por efectos adversos en el grupo con tratamiento combinado fue mayor que en el de IECA solo, debido fundamentalmente a hipotensión, elevación de creatinina sérica e hiperpotasemia. **No está claro que los modestos beneficios obtenidos con la asociación IECA+ARA II justifiquen el riesgo adicional de efectos adversos.** En cualquier caso, el tratamiento combinado debería ser reservado para su uso en Atención Especializada y debería ser objeto de un cuidadoso seguimiento.

En resumen, **los IECA siguen siendo el tratamiento estándar en la IC con disfunción sistólica.** Los ARA II son eficaces cuando no se tolera el IECA. Añadir un ARA II (valsartán o candesartán) tiene un impacto beneficioso en la morbilidad asociada, con efectos inciertos sobre la mortalidad y con un aumento constatado en el riesgo de efectos adversos.

En pacientes postinfartados con disfunción sistólica, el tratamiento de elección es un IECA, y añadir un ARA II no aporta beneficios.

CONCLUSIONES

- En HTA no complicada, no hay evidencias concluyentes de que los ARA II sean más eficaces que otros antihipertensivos (excluyendo atenolol en pacientes con HVI). Según la Guía de Práctica Clínica de HTA de Osakidetza, las tiazidas siguen siendo los fármacos de elección (a la espera de redefinir el papel de los betabloqueantes).
- Los ARA II no han demostrado ventajas frente a los IECA, en términos de morbimortalidad cardiovascular, en ninguna indicación.
- Considerando la relación eficacia-coste, los ARA II deberían ser utilizados sólo como alternativa a los IECA, cuando éstos no son bien tolerados. Una indicación clara es la insuficiencia cardiaca en caso de intolerancia a los IECA.
- Debido a la ausencia de ensayos realizados con otros antihipertensivos, hay ciertas situaciones clínicas en las que podría estar indicado un ARA II, según las evidencias:
 - losartán o irbesartán en hipertensos con DM tipo 2 y proteinuria franca.
 - candersartán o valsartán añadidos a un IECA en pacientes con insuficiencia cardiaca seleccionados.
 - losartán en lugar de atenolol en hipertensos con HVI (especialmente si son diabéticos).

BIBLIOGRAFÍA

1. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
2. Ara II: Evidencias y lugar en terapéutica. *INFAC 2002 Vol 10, n.º 10*. Disponible en: http://www.osasun.ejgv.euskadi.net/r52-478/es/contenidos/informacion/infac/es_1223/adjuntos/infac_v10n10.pdf
3. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. 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.
4. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet*. 2004;364:1684-89.
5. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should, blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005;366:1545-53.
6. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003;21:875-86.
7. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L 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.
8. Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blocker and myocardial infarction. *BMJ*. 2004;329:1248-9.
9. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Reboldi GP. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction?. *Eur Heart J*. 2005;26:2381-6.
10. McDonald MA, Simpson SH, Ezekowitz JA, Gyenes G, Tsuyuki RT. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: systematic review. *BMJ*. 2005;331: 873-8
11. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nifedipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005;36:1218-26.
12. Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión Arterial. Dirección de Asistencia Sanitaria de Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. Vitoria-Gasteiz, 2002.
13. Strauss MH, Lonn EM, Verma S. Is the jury out? Class specific differences on coronary outcomes with ACE-inhibitors and ARBs: insight from meta-analysis and the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Eur Heart J*. 2005;26:2351-5.
14. Turnbull F. Blood pressure-independent effects for agents inhibiting the renin-angiotensin system. Program and abstracts from the Fifteenth European Meeting on Hypertension, June 17-21, 2005, Milan, Italy. Plenary session (<http://medscape.com/viewarticle/507293>), 2005.
15. Strippoli GFM, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004;329:828-39.
16. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani A, MacAllister RJ. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2005;366:2026-33.
17. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003; 362:772-6.
18. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez 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; 355:1582-87.
19. Dickstein K, Kjekshus J and the OPTIMAAL Steering Committee, for the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet*. 2002;360:752-60.
20. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velázquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP et al. Valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-906.
21. Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2004;141:693-704.
22. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-overall programme. *Lancet*. 2003; 362:759-66.
23. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1667-75.
24. McMurray JJV, Östergren J, Swedberg K, Granger CB, Held PH, Michelson EL et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003; 362:767-71.
25. Anónimo. Sartans et insuffisance cardiaque. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) restent la référence. *Rev Prescrire*. 2005; 25 (261):367-74.

BETABLOQUEANTES EN HTA: EN EL PUNTO DE MIRA

Una de las cuestiones de actualidad en el tratamiento de la HTA es si los betabloqueantes deben seguir siendo fármacos de primera línea, tal como vienen señalando las distintas GPC sobre HTA. La polémica ha surgido a raíz de la publicación de dos metaanálisis^{1,2} que revisan la eficacia de los betabloqueantes y del ensayo ASCOT-BPLA³.

El primero de estos artículos publicados es un metaanálisis de 9 ECA¹ que evalúan atenolol frente a placebo y otros antihipertensivos en pacientes con HTA esencial. El metaanálisis adolece de varios fallos metodológicos que debilitan sus conclusiones, pero **sugiere que atenolol podría no ser adecuado como tratamiento de elección en HTA**, ya que frente a placebo no disminuye la mortalidad total, mortalidad cardiovascular o infarto de miocardio y aunque hay menor riesgo de ACV, las diferencias no son significativas. Frente a otros antihipertensivos se mostró un aumento del riesgo de mortalidad total y ACV, sin diferencias en el riesgo de IAM.

La segunda publicación es el **ensayo ASCOT-BPLA³**, un ensayo abierto con evaluación ciega realizado en 19.257 pacientes hipertensos de alto riesgo en los que se comparaba un tratamiento de inicio con amlodipino (al que en segundo paso se podía añadir perindopril) frente a atenolol (al que en segundo paso se podía añadir una tiazida). Tras un seguimiento de 5,5 años, **el ensayo se interrumpió prematuramente debido a un aumento de la mortalidad total y otras variables secundarias en la rama de atenolol**. No hubo diferencias en el resultado principal (combinación de IAM no fatal y enfermedad coronaria fatal) con un HR 0,90 (IC 95% 0,79-1,02). Sí hubo diferencias estadísticamente significativas a favor de amlodipino en varios resultados secundarios: ACV fatal y no fatal [HR 0,77 (IC95% 0,66-0,89); NNT 101], eventos cardiovasculares más procedimientos totales [HR 0,84 (0,78-0,90); NNT 41], mortalidad cardiovascular (HR 0,76 (0,65-0,90); NNT 119); muerte por todas las causas [HR 0,89 (0,81-0,99); NNT 111]*. Sin embargo, hubo diferencias a favor de amlodipino en la PA conseguida entre los dos grupos, por lo que no se puede afirmar si los resultados se deben al mejor control de PA o a

la superioridad de amlodipino. Otra cuestión sería que, vistos los datos de los metaanálisis aquí comentados, atenolol no era probablemente el comparador adecuado.

El último estudio publicado es un segundo metaanálisis² realizado por los mismos autores que el primero, que se extiende a todos los betabloqueantes y en el que se incluyen los resultados del ensayo ASCOT. El hallazgo principal es que frente a otros antihipertensivos los betabloqueantes aumentan el riesgo de ACV con un RR 1,16 (IC95% 1,04-1,30). Al hacer el análisis por separado de atenolol y de otros antihipertensivos, el aumento de riesgo sólo es significativo para atenolol (RR 1,26; IC95% 1,15-1,38), mientras que para el resto de betabloqueantes no se pueden extraer conclusiones por el número pequeño de eventos. Dicho metaanálisis tiene las mismas deficiencias metodológicas que el primero, incluyendo que no se tiene en cuenta ni la calidad de los estudios incluidos, ni las características de base de los pacientes, ni las diferencias de PA conseguidas en las ramas de tratamiento y que excluyen estudios relevantes, por lo que las conclusiones hay que tomarlas con precaución. Además, los betabloqueantes son un grupo muy heterogéneo en lo que se refiere a cardioselectividad, actividad simpaticomimética intrínseca y propiedades vasodilatadoras directas y no está claro que tengan efecto de clase.

El editorial acompañante⁴ de este metaanálisis recuerda que **los betabloqueantes son fármacos muy valiosos en pacientes con IAM, angina de pecho, insuficiencia cardíaca o arritmias**, particularmente fibrilación auricular, y advierte de los **peligros de interrumpir el tratamiento con betabloqueantes en pacientes que los necesitan**, sobre todo si se hace bruscamente.

Es seguro que toda esta nueva información tendrá que ser revisada por los comités de redacción de las distintas Guías de Práctica Clínica sobre HTA y será interesante ver en qué lugar quedan atenolol y/o el resto de betabloqueantes para los que la información disponible es menor y sin visos de que aumente, ya que es poco probable que se realicen grandes ECA con ellos en HTA no complicada.

*Calculado a partir de datos de la publicación según las recomendaciones para el cálculo del NNT en un modelo de supervivencia de Cox (Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. *BMJ*. 1999;319:1492-5).

BIBLIOGRAFÍA

1. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet*. 2004;364:1684-9.
2. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should, β blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005;366:1545-53.
3. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. 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.
4. Beevers DG. The end of beta-blockers for uncomplicated hypertension? *Lancet*. 2005;366:1510-2.

Fecha revisión bibliográfica: diciembre 2005

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazialaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME/MIEZ - tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Arrate Bengoa, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Anabel Giménez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^l José López, Javier Martínez, Javier Meana, Carmela Mozo, Elena Olloquegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.

ISSN: 1575054-X
D.L.: BI-587-99



Eusko Jaurlaritza Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco