



ISSN: 1697-090X

Inicio
Home

Indice del
volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



¿LOS DIURÉTICOS TIZIADOS Y LOS BETA BLOQUEADORES SIGUEN COMO PRIMERA ELECCIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL?

Juan Antonio Furones Mourelle

Profesor Auxiliar. Jefe de la Sección de Docencia del
Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología CDF. La Habana. Cuba

furones@mcdf.sld.cu

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2003;1(1):43-48

Revisión de Prof. José Aurelio Cordero Guevara. Gerencia de Atención Primaria de Burgos. España.

Revisión de D. José Ramón García Soláns. Presidente de la Sociedad Aragonesa de Farmacia Comunitaria. Zaragoza, España

INTRODUCCIÓN:

Las enfermedades cardiovasculares, como el infarto agudo del miocardio y la enfermedad cerebrovascular, son las principales causas de muerte en países desarrollados.

La Hipertensión arterial (HTA), el tabaquismo y la hipercolesterolemia son los factores de riesgos más importantes para sufrir un evento cardiovascular mayor. La HTA es el principal factor de riesgo de la enfermedad cerebrovascular, esto hace que desde un enfoque epidemiológico, solo puede considerarse que una intervención sanitaria es efectiva en HTA, cuando se logra disminuir las tasas de incidencia y de mortalidad de la enfermedad cerebro vascular.

El principal propósito de la prevención y del tratamiento de la HTA es reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Para alcanzar dicho objetivo, se deben obtener otros objetivos intermedios como son el control adecuado de la presión arterial (PA) y de otros factores de riesgos, así como mejorar o revertir el daño de órgano diana.

Para satisfacer estos objetivos la terapéutica actual de la HTA cuenta con las estrategias de los cambios de estilos de vida (tratamiento no farmacológico) y del tratamiento farmacológico o medicamentoso.

Los cambios de estilos de vida consisten en modificar todos aquellos factores de riesgos que pueden elevar la PA, la morbilidad y la mortalidad cardiovascular o puedan interferir en la eficacia de los medicamentos. Estas medidas cuando se realizan en población sana constituyen la prevención primaria y cuando se aplican a hipertensos pueden controlar la PA en más de un 25 % de los pacientes. Aún cuando no logren el control adecuado de la PA, pueden reducir las dosis y el número de medicamentos necesarios para normalizar las cifras de PA.

En la actualidad se disponen de diferentes tipos de medicamentos antihipertensivos y a pesar que todos disminuyen eficazmente la PA, no todos han logrado reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular asociada a hipertensión arterial.

Incluso algunos de estos medicamentos se han asociado con incremento del riesgo de mortalidad por infarto del miocardio, así como con un aumento del riesgo de enfermedad cerebro vascular y de insuficiencia cardíaca. Uno de los aspectos que se presta a discusión por los médicos y otros profesionales sanitarios es ¿cuales medicamentos son los de primera elección en el tratamiento de la HTA?, y ¿si los nuevos antihipertensivos son más efectivos en mejorar el pronóstico de los pacientes hipertensos?

DESARROLLO.

En 1990 un metaanálisis de 17 ensayos clínicos que incluyó cerca de 37.000 pacientes hipertensos, demostró que el tratamiento con diuréticos tiazídicos (DT) y beta bloqueadores (BB) producía una disminución de la presión arterial diastólica (PAD) y sistólica de 5 a 6 mm de Hg. y 16 mm de Hg. respectivamente.

Este efecto provocó una reducción en un 16% del riesgo coronario, un 38 % el riesgo de enfermedad cerebro vascular (ECV) y del 13% en la mortalidad por todas las causas. Dichos resultados han provocado que la mayoría de las principales escuelas que emiten orientaciones sobre el tratamiento antihipertensivo en ele mundo hayan recomendado en la pasada década a DT y BB como los medicamentos de primera elección en hipertensos no complicados

Nuevos antihipertensivos como los inhibidores de la enzima convertidora (IECAs), Bloqueadores de los canales del calcio (BCC) y alfa bloqueadores se han venido utilizado con una frecuencia creciente en el tratamiento de la HTA.

En los últimos siete años han aparecido una serie de ensayos clínicos para dilucidar los efectos de lo IECAs, los BCC y otros agentes antihipertensivos sobre la morbilidad y la mortalidad en diferentes poblaciones. Su eficacia ha sido comparada con placebo y otros tratamientos activos, sin embargo los resultados no han permitido llegar a conclusiones que cambien la practica clínica porque las comparaciones no han tenido suficiente poder estadístico para hallar diferencias pequeñas pero importantes en la reducción del riesgo cardiovascular. No obstante estos datos han sugerido que el beneficio sobre variables duras no es exclusivo de los DT y los BB.

Por otro lado, pocos estudios han comparado la eficacia de los IECAs y BCC con la de los DT y BB sobre variables duras, como consecuencia no habían suficientes datos confiables para determinar si los nuevos antihipertensivos tienen mejor perfil de beneficio-riesgo que los medicamentos considerados como referencia en la terapéutica de la HTA.

A finales del año 2000 han sido publicado dos importantes metaanálisis que intentan dar respuesta si en realidad los IECAs y los BCC son capaces de disminuir la mortalidad y la morbilidad cardiovascular y si existe mayor beneficio con algún grupo de estos medicamentos en estas variables.

Uno de estos metaanálisis fue realizado por el Blood Presion Lowering Treatment (BPLT) Trialist's Collaboration , se trata de un metaanálisis prospectivo (primero publicado con esta característica) que incluyó a mas de 15 ensayos clínicos con 74.696 pacientes, el 53 % del sexo masculino y con una media de edad de 62 años, con el propósito de determinar los efectos sobre la morbilidad y mortalidad de los IECAs y de los BCC comparado con placebo, así como establecer si existen diferencias en los efectos entre los IECAs y BCC con relación a DT y BB.

Los resultados encontrados fueron que al comparar los efectos de los IECAs contra placebo disminuyeron el riesgo de ECV en un 30 %, de cardiopatía isquémica un 20%, de insuficiencia cardiaca (ICC) en un 13%, eventos cardiovasculares mayores (combinación de ECV, cardiopatía isquemia e ICC) en un 20 %, de muerte cardiovascular un 26% y la mortalidad total en un 13 %. Todos estos datos fueron estadísticamente significativos excepto para el riesgo de insuficiencia cardiaca. Todos estos efectos se alcanzaron con una disminución de la presión arterial (PA) de 3 y 1 mm de Hg.

Al comparar los beneficios de los IECAs con los DT y BB, no se encontraron diferencias lo que indica que tienen efectos similares en las variables antes mencionadas.

Con respecto a los resultados de los BCC comparado con placebo, se detectó que los BCC reducen el riesgo de ECV en un 39%, de eventos cardiovasculares mayores en un 28 % y de muerte de causa cardiovascular en un 28% de forma significativa. También redujeron el riesgo de cardiopatía isquémica (21%), de Insuficiencia cardiaca (28 %) y mortalidad total (13%) pero no fueron estadísticamente

significativos.

Al comparar el tratamiento de BCC con DT y BB, los primeros redujeron significativamente el ECV en un 13 % mas que los DT y los BB y aumentaron de forma significativa un 12 % el riesgo de cardiopatía y el de Insuficiencia Cardíaca(ICC), aunque este ultimo no fue significativo. Para las otras variables no existieron diferencias entre los grupos comparados.

En el metaanálisis del BPLT, también se compararon los efectos de los IECAs y de los BCC, los resultados sugieren que los BCC aumentan el riesgo de cardiopatía isquémica en un 19% y el de ICC en un 18% (tabla 1).

Tabla 1. Principales resultados del metaanálisis BPLT- Traillist' Collaboration.

Variable	Comparaciones de Tratamiento				
	IECAs vs Placebo (N=4) *OR (IC-95%)	IECAs vs DTy BB (N=3) *OR (IC-95%)	BCC vs Placebo (N=2) *OR (IC-95)	BCC vs DTy BB (N=5) *OR (IC-95%)	IECAs vs BCC (N=2) *OR (IC-95%)
ECV	0.70 (0.57 - 0.85)	1.05 (0.92 - 1.119)	0.61 (0.44 - 0.85)	0.87 (0.77 - 0.98)	1.02 (0.85 - 1.85)
CI	0.80 (0.72 - 0.89)	1.00 (0.88 - 1.114)	0.79 (0.59 - 1.00)	1.12 (1.00 - 1.26)	0.81 (0.68 - 0.97)
ICC	0.84 (0.68- 1.04)	0.92 (0.77- 1.09)	0.72 (0.4 8- 1.07)	1.12 (0.95 - 1.33)	0.82 (0.67 - 1.00)
Eventos CVM	0.79 (0.73 - 0.86)	1.00 (0.93- 1.08)	0.72 (0 .59 - 0.87)	1.02 (0.95 - 1.10)	0.92 (0.83 - 1.01)
Muerte CV	0.74 (0.64 - 0.85)	1.00 (0.87- 1.115)	0.72 (0.52 - 0.98)	1.05 (0.92 - 1.20)	1.04 (0.87 - 1.24)
Mortalidad T	0.84 (0.76 - 0.94)	1.03 (0.93- 1.114)	0.87 (0.70- 1.09)	1.01 (0.92 - 1.11)	1.03 (0.91 - 1.18)

- * Número de ensayos clínicos que aportan datos para el análisis metaanalítico.
 - Abreviaturas utilizadas: ECV=enfermedad cerebro vascular, CI= cardiopatía isquémica, Eventos CVM = eventos cardiovasculares mayores, Muerte CV= muerte de causa cardiovascular, Mortalidad T= mortalidad total

Otro metaanálisis ha sido publicado a finales del 2000 que fue conducido por Pahor, Psaty, Furberg, entre los principales autores, cuyo objetivo era evaluar los efectos de los BCC y otros medicamentos antihipertensivos sobre los eventos cardiovasculares mayores.

La investigación incluyó a nueve ensayo clínicos que agruparon a 27.743 pacientes, de ellos 12.699 tratados con BCC el resto con DT, BB e IECAs. Los resultados encontrados demuestran que los BCC comparado con los otros tratamientos antihipertensivos, incrementan significativamente el riesgo de infarto del miocardio (IMA) en un 26%, de ICC en un 25% y de eventos cardiovasculares mayores en un 10%, así como que el riesgo de ECV disminuyó en un 10% entre los tratados con BCC, aunque no de forma significativa. Estos efectos se encontraron sin existir diferencia en la magnitud de la disminución de la PA entre los BCC y los otros medicamentos evaluados. Además no se hallaron diferencias entre los BCC dihidropiridínicos (nifedipina, amlodipina, felodipina, otros) y los no dihidropiridínicos (verapamil, diltiazem), aunque no se puede descartar totalmente que estas existan, ya que se trata de un análisis de subgrupo.

A partir de estos datos, los investigadores concluyen que los BCC son inferiores a otros medicamentos antihipertensivos de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial en reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares mayores y que los BCC de acción prolongada no pueden ser recomendados como tratamiento de primera línea de la hipertensión arterial.

En resumen estos estudios nos permiten aclarar:

- Los IECAs y los BCC comparado con placebo disminuyen la morbilidad y la mortalidad de enfermedades cardiovasculares.
- Los datos disponibles sugieren que los IECAs no son superiores a los DT y BB en la prevención de las enfermedades cardiovasculares.
- Posiblemente los BCC reducen mas el riesgo de ECV que los DT y BB, pero no son superiores a los IECAs.
- Los BCC parecen aumentar más el riesgo de cardiopatía isquémica, ICC y eventos cardiovasculares en general que los DT y BB.

CONCLUSIONES

Los resultados aportados por los metaanálisis analizados pueden tener las siguientes implicaciones para la práctica clínica:

- Los DT y los BB se mantienen como tratamiento de primera línea de la hipertensión arterial.
- Los IECAs pueden ser usados como tratamiento de primera línea de la hipertensión arterial y pueden ser especialmente útiles en pacientes con riesgo de desarrollar ICC.
- Los BCC deben ser usados con precaución como tratamiento de primera línea en la hipertensión arterial en pacientes con riesgo de cardiopatía isquémica e ICC.
- Los BCC posiblemente sean usados como de primera línea en pacientes con riesgo de ECV.

Con la evidencia científica disponible los nuevos antihipertensivos no son superiores a los diuréticos tiazídicos y a los beta bloqueadores, pero si tan efectivos como ellos tal es el caso de los IECAs. No obstante se puede apreciar que los beneficios de los diferentes antihipertensivos pueden variar en dependencia de la subpoblación de pacientes que se trate, así por ejemplo los IECAs tienen beneficios demostrados en hipertensos con insuficiencia cardiaca o con infarto del miocardio, mientras que los BCC aumentan el riesgo de estas enfermedades en hipertensos, pero protegen mas a los pacientes en riesgo de enfermedad cerebro vascular

Como es lógico se necesitan más investigaciones que aporten resultados confiables que ayuden a esclarecernos más para tomar mejores decisiones en beneficio de la calidad de la atención médica.

BIBLIOGRAFIA

1. Blood Pressure Lowering Treatment (BPLT) Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonist and others blood pressure-lowering: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000, 356: 1955 -64.
2. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson C, Cavassini C, Furberg CD. Health outcomes associated with calcium antagonist compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000, 356: 1949- 54.
3. MacMahon S, Neal B. Differences between blood-pressure-lowering drugs. *Lancet* 2000, 356 : 352 - 353.
4. He J, Whelton PK. Selection of initial antihypertensive drug therapy. *Lancet* 2000, 356: 1942-3.
5. Montserrat Bosch, Dioégene E, Laporte JR, Barceló E, Benavent J, Borrel M, Casajuana J et al. *Index Farmacologic* 5ta ed. Barcelona, Mon Grafic, 2000: 29-64.
6. Murlow CD, Pignone M. What are the elements of good treatment for hypertension?. *Br Med J* 2001; 322: 1107-1109.

Comentario del Prof. José Aurelio Cordero Guevara. Gerencia de Atención Primaria de Burgos. España. Lo primero que habría que decir respecto a los tratamientos, sobre todo cuando se trata de enfermedades muy comunes como la hipertensión, es que hay que ser cautos y pacientes.

Este artículo intenta contestar a esta pregunta principalmente a partir de los resultados de dos meta-análisis recientes¹⁻² aunque no los únicos³.

Hay que recordar que el Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLT), bajo el patrocinio del Comité de Enlace OMS/Sociedad Internacional de Hipertensión, puso en marcha un protocolo común de análisis que será aplicado prospectivamente una vez que se publiquen los resultados definitivos de los ensayos. El meta-análisis comentado constituye el primer ciclo de análisis.

En el mismo número de la revista *The Lancet*, Marco Pahor y sus colaboradores llevan a cabo una revisión meta-analítica (el otro meta-análisis utilizado para el artículo revisado) en la que comparan los antagonistas del calcio de acción intermedia-larga con otros grupos de fármacos y su conclusión es que el uso de estos fármacos comporta un mayor riesgo de complicaciones de la HTA y, por lo tanto, no deberían figurar en primera línea del tratamiento, lo que es ciertamente contradictorio con los resultados del Grupo Colaborativo BPLT. La discusión sobre esta contradicción es uno de los aspectos que se hecha en falta en el artículo revisado.

Para apoyar el primer párrafo de este comentario, ésta misma semana (13 de Febrero de 2003) el *New England Journal of Medicine* publica los resultados de Wing y colaboradores⁴ del ensayo clínico sobre la comparación de resultados entre los Inhibidores de la Enzima Convertora de la Angiotensina (IECA) y los diuréticos para la hipertensión en ancianos, en el que los autores señalan que los IECA tienen ventajas sobre los diuréticos (particularmente entre los hombres ancianos). Estos resultados contradicen en cierto modo las conclusiones de otro importante ensayo clínico⁵ publicado con anterioridad y no incluido en los meta-análisis utilizados para la revisión del tema, que concluye que los diuréticos fueron más efectivos, tanto en términos de control de la presión arterial como de resultados en salud. De todo lo anterior se deduce que, sin duda, los di

uréticos tiziados y los beta bloqueadores siguen siendo de primera elección, como lo reconocen diversas guías de práctica clínica^{6, 7, 8 y 9} pero que, también, todos los grupos farmacológicos pueden ser utilizados, eligiendo el que se adapte mejor a las características individuales de cada paciente. De hecho, las guías de práctica clínica referidas insisten en la necesidad de individualizar el tratamiento, basado en la consideración de las enfermedades concurrentes, tanto cardiovasculares como no cardiovasculares y teniendo en cuenta no sólo la presencia y magnitud de un solo factor de riesgo, como la hipertensión, sino la valoración global del riesgo cardiovascular. Estos son otros aspectos que, en mi opinión, no se contemplan en el artículo revisado, que tampoco señala los aspectos de investigación, concretos, que aún quedan pendientes para esclarecer la toma de decisiones.

En resumen: se trata de una revisión no sistemática, basada principalmente en dos meta-análisis, que intenta contestar a una pregunta que, en mi opinión, está claramente contestada en la literatura y que, por lo tanto, no aporta elementos novedosos, ni en el fondo ni en la forma.

Se echa en falta la referencia a las múltiples guías de práctica clínica existentes sobre el manejo de la hipertensión arterial que señalan las pautas a seguir y que coinciden básicamente con lo que señala el autor. Finalmente, no se discuten las discrepancias existentes en la literatura y las líneas de investigación concretas a seguir para esclarecer la toma de decisiones.

Referencias

- 1.- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospective designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;35:1955-1964.
- 2.- Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson, Cavassini C, Furberg CD. Health outcomes associated with calcium antagonist compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000;356:1949-54.
- 3.- Mulrow C, Lau J, Cornell J, Brand M. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1 2003. Oxford: Update Software.
- 4.- Wing LMH, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-592.
- 5.- 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.
- 6.- Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-183.
- 7.- Ross DF, Campbell N, Larochelle P, Bolli P, Burgess ED, Carruther G, et al. 1999 Canadian recommendations for the management of hipertensión. *CMAJ* 1999;161 (Supp.): 12.
- 8.- National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). En <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3xsum.pdf> (con acceso el 14/02/2003)
- 9.- Lombera Romero F, Barrios Alonso V, Soria Arcos F, Placer Peralta L, Cruz Fernandez JM, Tomas Abadal L, Rodriguez Padial L, Gonzalez Juanatey JR. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. *Rev Esp*

Comentario de D. José Ramón García Soláns. Presidente de la Sociedad Aragonesa de Farmacia Comunitaria. Zaragoza, España

El texto se centra en el comentario de dos metaanálisis publicados en el año 2000, que demostraron la valía de los diuréticos tiazídicos a baja dosis como los medicamentos de elección para el abordaje de la Hipertensión arterial.

Conforme a lo que nos enseñan los grandes estudios y metaanálisis acerca del tratamiento de la hipertensión arterial, las drogas de primera elección en pacientes hipertensos no complicados deberían ser, en primera instancia, los diuréticos a bajas dosis cuya acción beneficiosa para la supervivencia ha sido contundentemente demostrada. También podrían considerarse, siguiendo las recomendaciones de JNC VI, a los betabloqueantes, drogas efectivas para reducir el número de eventos cardiovasculares, pero que aún no han demostrado mejorar la supervivencia.

Es también esperable una predilección en el uso de los IECA en pacientes hipertensos diabéticos y aquellos que padecen insuficiencia cardíaca como así también una menor tendencia a la utilización de betabloqueantes en pacientes diabéticos por los conocidos efectos metabólicos de estas drogas en este tipo de pacientes y la consiguiente dificultad para la compensación.

A la espera del séptimo informe del JNC y de nuevos metaanálisis que incluyan nuevos principios y nuevos grupos de moléculas (antagonistas de receptores de angiotensina, así como Terazosina, Doxazosina o Amlodipino que no estaban recogidos en los estudios previos) habrá que seguir confiando en los viejos y accesibles diuréticos, como respuesta inicial a aumentos sostenidos de la presión sanguínea.

Al ser ésta un factor de riesgo de amplia prevalencia en los países desarrollados, y por estar reconocida su importancia, la investigación de la industria farmacéutica es muy importante en torno a éste tipo de fármacos, cuyo consumo es de los primeros (en número de unidades) en varios de los países más desarrollados. Los costos que supone poner en el mercado una molécula nueva, y el limitado tiempo que las actuales leyes de patente conceden al fabricante para amortizar y rentabilizar su inversión, hacen que la presión sobre el médico prescriptor sea tremenda, intentando que se adopten en la práctica moléculas aun no suficientemente contrastadas.