

PREGUNTA CLÍNICA N° 28

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO DE ELECCIÓN EN EL HIPERTENSO CON INSUFICIENCIA CARDIACA POR DISFUNCIÓN SISTÓLICA VENTRICULAR IZQUIERDA?

Fecha de actualización: Septiembre 2013

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Hipertensos adultos con IC y disfunción sistólica ventricular izquierda
Intervención	Antihipertensivos o combinaciones de antihipertensivos
Comparación	Placebo/otros grupos de antihipertensivos
Resultados	Mortalidad total, hospitalización por IC, efectos adversos
Tipo de estudio	RS, ECA

2. Introducción.

Los ECA en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) y disfunción sistólica ventricular izquierda han evaluado fármacos con propiedades antihipertensivas pero no se ha evaluado en los mismos específicamente sus beneficios en pacientes con IC y HTA. Los beneficios de tratar la HTA en pacientes con IC son poco conocidos y la progresión de la IC se asocia frecuentemente con disminución de PA por deterioro de la función cardiaca. Además, los beneficios de los tratamientos antihipertensivos se observan a largo plazo, lo que puede exceder las expectativas de vida de la mayoría de pacientes con IC. No obstante, es razonable conseguir un buen control de la PA y los efectos de los fármacos no parece que sean distintos en los pacientes normotensos e hipertensos¹.

En la versión anterior de la Guía, se recomendaba tratar con IECA (ARA II si intolerancia) y betabloqueantes (clase funcional II-IV). En caso de que los betabloqueantes no se tolerasen o estuviesen contraindicados se recomendaba la combinación IECA+ARA II (grado B). Si mal control de la HTA, a pesar de dosis óptimas de IECA, BB y diurético, se podía añadir candesartan (grado B). Por otra parte, se recomendaba no utilizar los calcioantagonistas como parte del tratamiento estándar (grado B) y sólo en caso de necesitarse como antianginoso o para controlar la PA se podía usar amlodipino o felodipino.

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
NICE 2011	No hace recomendaciones específicas.		La Guía NICE 2010 ² sobre IC recomienda IECA (ARA II si intolerancia) y BB. La combinación IECA+ARA II entra dentro de las opciones a considerar si persisten síntomas, indicado por el 2º nivel, así como añadir un antagonista de la aldosterona.
CHEP 2012-13	<p>1) Si disfunción sistólica (<40%), IECA (Grado A) y β-bloqueantes (Grado A) como terapia inicial.</p> <p>Los antagonistas de la aldosterona se puede añadir en pacientes que han sido hospitalizados recientemente por causa cardiovascular, IAM reciente, o si niveles de BNP o NTproBNP elevados, o síntomas en NYHA II-IV (Grado A).</p> <p>Otros diuréticos recomendados como terapia adicional si necesarios (Grado B para tiazidas y control de PA, grado D para diuréticos de asa para control de volumen).</p> <p>2) ARA II si intolerancia al IECA (Grado A).</p> <p>3) Hidralazina+dinitrato isosorbida si IECA o ARA II contraindicados o no tolerados (Grado B)</p> <p>4) En hipertensos no controlados se puede añadir ARA II al tratamiento con IECA y otros antihipertensivos (grado A).</p> <p>Terapias adicionales pueden incluir las dihidropiridinas (Grado C).</p>	RALES; EPHEBUS En 2012 incorporan ensayo EMPHASIS-HF para expandir indicaciones de antagonistas de aldosterona.	La edición de la Guía de 2013 mantiene las mismas recomendaciones

Resumen GPC Base:

Las GPC de base (CHEP 2012 y NICE 2010 sobre IC²) son coincidentes en recomendar un IECA y un BB en los pacientes con IC y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. También coinciden en recomendar el ARA II como alternativa al IECA en caso de intolerancia.

En ambas guías se acepta el uso de la asociación de IECA + ARA II si es necesario debido a la persistencia de síntomas o para el control de la PA. En cuanto a los antagonistas de la aldosterona la Guía CHEP 2012 extiende las indicaciones a NYHA II, mientras que NICE sólo indica en NYHA III-IV, debido probablemente a que el ensayo EMPHASIS-HF no estaba aún publicado.

Ambas guías coinciden en recomendar una DHP (amlodipino en NICE) si fuera necesario como antihipertensivo o antianginoso.

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.*

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta	x	
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta	X Parcial	

Conclusión:
Se actualiza la pregunta

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	X
Elaboración de novo	

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales. (solo si es necesario)

Criterios selección estudios	RS, ECA
Período de búsqueda	2007-2013 (30 septiembre)
Bibliografía de expertos	Sí
Bases de datos y estrategia de búsqueda	Ver Anexo I.

* Se ha modificado el Algoritmo de adaptación utilizado en Etxeberria A, Rotaeché R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M: *Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. In. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe no: Osteba D-05-03.*

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales y valoración de calidad).

4.1. GRADE Evidence Profile.

Comparación: IECA vs placebo

No se encuentran evidencias adicionales a la GPC 2007.

Comparación: ARA II vs placebo

Bibliografía: Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD003040. DOI: 10.1002/14651858.CD003040.pub2.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ARB	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Desenlace 1: Mortalidad total												
9	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none ³	300/2838 (10.6%)	319/1805 (17.7%)	RR 0.87 (0.76 to 1)	23 fewer per 1000 (from 42 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
Desenlace 2: Mortalidad cardiovascular												
4	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none ³	234/1968 (11.9%)	257/1414 (18.2%)	RR 0.87 (0.76 to 1)	24 fewer per 1000 (from 44 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
Desenlace 3 : Infarto agudo de miocardio												
2	randomised trials	no serious risk of bias ¹	serious ⁴	no serious indirectness	serious ²	none ³	80/1192 (6.7%)	53/1106 (4.8%)	RR 1.44 (1.03 to 2.01)	21 more per 1000 (from 1 more to 48 more)	⊕⊕○○ BAJA	CRITICA
Desenlace 4: Ictus												
2	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ⁵	none ³	36/1192 (3%)	43/1106 (3.9%)	RR 0.83 (0.54 to 1.27)	7 fewer per 1000 (from 18 fewer to 10 more)	⊕⊕○○ BAJA	CRITICA
Desenlace 5: Hospitalizaciones totales												
2	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none ³	633/1192 (53.1%)	660/1106 (59.7%)	RR 0.94 (0.88 to 1.01)	36 fewer per 1000 (from 72 fewer to 6 more)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPOR TANTE
Desenlace 6: Hospitalizaciones por IC												
3	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none ³	230/1340 (17.2%)	314/1250 (25.1%)	RR 0.71 (0.61 to 0.82)	73 fewer per 1000 (from 45 fewer to 98 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPOR TANTE

Desenlace 7: Abandono por efectos adversos												
6	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none ³	296/2229 (13.3%)	225/1537 (14.6%)	RR 1.14 (0.97 to 1.33) ⁶	20 more per 1000 (from 4 fewer to 48 more)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPOR TANTE

¹ CHARM-alternativo con bajo riesgo de sesgo, aporta 90% de peso

² El IC cruza el umbral de la mínima diferencia importante (daño apreciable o beneficio apreciable)

³ Aunque los tests (Egger y funnel plot) no revelan sesgo de publicación, los autores señalan evidencias de sesgo de publicación. Además, señalan el riesgo de sesgo por patrocinio de la IF en la mayoría de los ECA.

⁴ I²=67%

⁵ El IC cruza ambos umbrales de la diferencia mínimamente importante (beneficio apreciable o daño apreciable).

⁶ La diferencia se hace estadísticamente significativa al considerar asimismo los abandonos por efectos adversos en los ECA con función sistólica preservada (1.09 (1.09-1.30))

Comparación: ARA II vs IECA

Bibliography: Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD003040. DOI: 10.1002/14651858.CD003040.pub2.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ARB	ACE inhibitors	Relative (95% CI)	Absolute		
Desenlace 1: Mortalidad total												
8	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none ²	331/2889 (11.5%)	295/2312 (12.8%)	RR 1.05 (0.91 to 1.22)	6 more per 1000 (from 11 fewer to 28 more)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
Desenlace 2: Mortalidad cardiovascular												
4	randomised trials	no serious risk of bias	serious ³	no serious indirectness	serious ¹	none ²	247/2078 (11.9%)	227/2053 (11.1%)	RR 1.08 (0.91 to 1.28)	9 more per 1000 (from 10 fewer to 31 more)	⊕⊕○○ BAJA	CRITICA
Desenlace 3: Infarto agudo de miocardio												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ⁴	none ²	32/1930 (1.7%)	32/1944 (1.6%)	RR 1.00 (0.62 to 1.63)	0 fewer per 1000 (from 6 fewer to 10 more)	⊕⊕○○ BAJA	CRITICA

Desenlace 4: Ictus												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ⁴	none ²	18/1578 (1.1%)	11/1574 (0.7%)	RR 1.63 (0.77 to 3.44)	4 more per 1000 (from 2 fewer to 17)	⊕⊕○○ LOW	CRITICA
Desenlace 5: Hospitalizaciones totales												
3	randomised trials	no serious risk of bias	serious ⁵	no serious indirectness	no serious imprecision	none ²	824/2257 (36.5%)	772/2053 (37.6%)	RR 1.00 (0.92 to 1.08)	0 fewer per 1000 (from 30 fewer to 30 more)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPOR TANTE
Desenlace 6: Hospitalizaciones por IC												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none ²	333/2257 (14.8%)	321/2053 (15.6%)	RR 0.96 (0.83 to 1.11)	6 fewer per 1000 (from 27 fewer to	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPOR TANTE
Desenlace 7: Abandono por efectos adversos												
6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none ²	164/1856 (8.8%)	246/1655 (14.9%)	RR 0.63 (0.52 to 0.76)	55 fewer per 1000 (from 36 fewer to	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPOR TANTE

¹ El IC cruza el umbral de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable o daño apreciable)

² Aunque los tests (Egger y funnel plot) no revelan sesgo de publicación, los autores señalan evidencias de sesgo de publicación. Además, señalan el riesgo de sesgo por patrocinio de la IF en la mayoría de los ECA.

³ I²=60%

⁴ El IC cruza ambos umbrales de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable y daño apreciable)

⁵ I²=70%

Comparación: Betabloqueantes vs placebo o tratamiento estandar

Bibliography: Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassel B, Mukherjee D, Lichstein E. Benefits of beta-blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. BMJ 2013;346:f55

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Betablockers		Relative (95% CI)	Absolute		
Desenlace 1: Mortalidad total (mediana seguimiento 12 meses)												
21	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1732/11911 (14.5%)	2138/11211 (19.1%)	RR 0.71 (0.64 to 0.80)	55 fewer per 1000 (from 38 fewer to 69 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Desenlace 2: Mortalidad cardiovascular												
13	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	RR 0.76 (0.70 to 0.84)	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Desenlace 3: Muerte súbita												
12	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	RR 0.73 (0.61 to 0.88)	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Desenlace 4: Abandono del tratamiento												
21	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	-	-	RR 0.88 (0.78 to 0.98)	-	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA

¹ El IC cruza el umbral de la mínima diferencia importante (daño apreciable o beneficio apreciable)

Comparación: Diuréticos vs placebo o comparadores activos (IECA o Digital)

Bibliography: Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Diuretics for heart failure. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 2.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Diuréticos	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Diuréticos convencionales vs placebo												
Desenlace 1: Mortalidad (follow-up median 12 weeks)												
3	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ²	none	3/101 (3%)	12/101 (11.9%)	OR 0.24 (0.07 to 0.83)	87 fewer per 1000 (from 18 fewer to 109 fewer)	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICA
Desenlace 2: ingreso por empeoramiento de la IC. Abandono del estudio (follow-up median 10 weeks)												
2	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ²	none	0/81 (0%)	13/88 (14.8%)	OR 0.07 (0.01 to 0.52)	136 fewer per 1000 (from 65 fewer to 146 fewer)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPOR TANTE
Diuréticos convencionales vs comparadores activos (IECA o digital)												
Desenlace: Capacidad para el ejercicio (follow-up median 6 weeks). Diferencia de medias												
4	randomised trials ⁰	serious ¹	no serious inconsistency ³	no serious indirectness	very serious ⁴	none	46	45	-	MD 0.72 higher (0.40 to 1.04 higher)	⊕○○○ MUY BAJA	-

¹ Evaluados en la RS como de riesgo incierto

² Pocos eventos

³ Heterogeneidad estadísticamente significativa en los ensayos de diseño paralelo (dos estudios) ,I2=76%; no así en los de diseño cruzado (dos estudios)

⁴ Pocos pacientes

4.2. Resumen de la evidencia.

4.2.1. IECA vs placebo

En la actualización bibliográfica, no se han encontrado evidencias que modifiquen la recomendación de la Guía 2007. Según esta, hay evidencia procedente de dos meta-análisis de que el tratamiento con IECA reduce la mortalidad y el riesgo de hospitalización, independientemente de la etiología y la clase funcional de la IC.

4.2.2. ARA II vs placebo

En la actualización bibliográfica se han encontrado dos revisiones sistemáticas adicionales a las utilizadas en la GPC anterior^{3,4} (Shibata 2008; Heran 2012). La RS Cochrane (Heran 2012), con búsqueda hasta julio 2010 evalúa los efectos en un mayor número de desenlaces importantes, incluyendo los abandonos por efectos adversos. Incluye 9 ensayos clínicos que comparan ARA II vs placebo en 4623 pacientes con IC con FE<40%. Edad media de 64 años (rango 53-65), duración media de 67 semanas (rango 4-135).

Resultados:

Los ARA II no fueron superiores a placebo en disminuir la mortalidad total aunque roza la significación estadística. RR 0,87 (0,76-1,00). (*Evidencia de calidad moderada*).

No disminuyen el riesgo de sufrir un IAM o un ictus (*Evidencia de calidad baja*).

No disminuyen el riesgo de hospitalización por todas las causas (*Evidencia de calidad moderada*), pero sí el de hospitalización por IC (*Evidencia de calidad alta*).

Se da mayor riesgo de abandono por efectos adversos, considerando los ensayos de IC con función sistólica preservada, si bien en los pacientes con disfunción sistólica la diferencia no es estadísticamente significativa (*Evidencia de evidencia moderada*)

4.2.3. ARA II vs IECA

Se han encontrado dos nuevas revisiones sistemáticas^{3,4} Se selecciona para realizar el perfil GRADE la RS Cochrane ya que evalúa un mayor número de desenlaces, incluyendo el abandono por efectos adversos.

Resultados:

Los ARA II no fueron superiores a IECA en ninguno de los desenlaces (calidad de evidencia moderada para mortalidad y hospitalización por todas las causas y por IC, baja para IAM e ictus).

Se da menor riesgo de abandono por efectos adversos (*Evidencia de calidad alta*).

4.2.4. Betabloqueantes

En la actualización bibliográfica se han encontrado nuevas revisiones sistemáticas⁵⁻⁸ adicionales a las utilizadas en la GPC anterior. En general, confirman los beneficios de los betabloqueantes en disminuir la mortalidad en la IC y estudian aspectos particulares del tratamiento. Fauchier 2007⁵ halla que el beneficio de los betabloqueantes se da tanto en la IC de origen isquémico como la que no tiene origen isquémico. McAlister 2009⁶ muestra que los beneficios en mortalidad se asocian con la magnitud de la reducción de la frecuencia cardíaca, pero no de la dosis del betabloqueante y de Peuter 2009⁷ estudia diferencias entre BB selectivos y no selectivos. De forma similar, la RS⁸ más reciente (Chatterjee 2013) realiza un meta-análisis en red para estudiar si hay diferencias de eficacia entre los distintos betabloqueantes. Realiza además un MA estándar del conjunto de los BB frente a placebo o tratamiento estándar, con los siguientes resultados (perfil GRADE):

Los BB disminuyen la mortalidad OR 0.76 (0.70-0.84), así como la mortalidad cardiovascular y la muerte súbita (*evidencia de calidad alta*). Estos resultados son concordantes con los resultados del MA en red realizado en la misma publicación y con los resultados de otro meta-análisis⁹.

No se da un aumento de abandonos en los ensayos (*evidencia de calidad moderada*).

En cuanto a las diferencias entre los distintos betabloqueantes, el MA en red no detecta diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes betabloqueantes en ninguno de los desenlaces. Sin embargo, en las comparaciones de cada BB por separado frente a placebo, sólo bisoprolol, metoprolol y carvedilol son superiores frente a placebo (diferencias estadísticamente significativas) en mortalidad. Respecto a nebivolol, las diferencias en la mortalidad total no son estadísticamente significativas, si bien, tal y como se comentaba en la GPC anterior, en el estudio SENIORS realizado en mayores de 70 años, nebivolol frente a placebo redujo la variable de resultado combinada de mortalidad y hospitalización por causa cardiovascular (NNT 24 en 21 meses de seguimiento).

4.2.5. Diuréticos

En la revisión bibliográfica se ha encontrado una actualización de la RS Cochrane¹⁰ utilizada en la GPC anterior, que en el periodo de búsqueda hasta febrero de 2011, no identifica nuevos estudios a incluir.

La RS incluye 14 ensayos con 525 participantes; 7 de ellos comparan diuréticos convencionales frente a placebo y otros 7, diuréticos frente a comparadores activos (IECA o digital). Los estudios son, en general de pequeño tamaño y escasa duración (4 a 24 semanas), en su mayoría de diseño cruzado y con variabilidad en cuanto a características de los participantes, severidad y etiología de la insuficiencia cardíaca, tipo de intervención, medicación y variables de resultado. Los resultados son los siguientes:

Los diuréticos fueron superiores a placebo en:

- Mortalidad: OR 0.24 (IC 95% 0.007-0.83). *Evidencia de calidad muy baja*
- Ingreso por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca: OR 0.07 (0.01-0.52). *Evidencia de calidad muy baja*

En comparación con otros agentes activos (IECA o digital), los diuréticos fueron superiores (91 participantes) en cuanto a:

- Capacidad para el ejercicio: DM 0.72 (0.40-1.04). *Evidencia de calidad muy baja*

4.2.6. Calcioantagonistas

En la actualización bibliográfica, no se han encontrado evidencias que modifiquen la recomendación de la Guía 2007.

GPC 2007: Amlodipino y felodipino no disminuyen la mortalidad en pacientes con IC y deben reservarse en estos pacientes como fármacos adicionales para tratar la HTA no controlada, o como antianginosos.

OTROS FÁRMACOS O COMBINACIONES

Una vez los pacientes están en tratamiento óptimo con IECA y BB, se plantean varias opciones terapéuticas como tratamiento añadido para disminuir en mayor medida los eventos cardiovasculares para los pacientes que siguen sintomáticos. Estas opciones incluyen los antagonistas de la aldosterona (espironolactona o eplerenona), los ARA II y los inhibidores directos de la renina. Su indicación excede los objetivos de esta guía y se expone brevemente las principales evidencias encontradas sobre dichas opciones:

- IECA+ARA II :

El impacto clínico de utilizar la combinación ARA II + IECA no está claro. La RS Cochrane⁴ sobre ARA II concluye que la combinación IECA+ARAII frente al tratamiento con IECA reduce las hospitalizaciones por IC, pero no reduce ni la mortalidad total ni las hospitalizaciones totales, mientras que aumenta el riesgo de aumentar los efectos adversos. Otras RS^{11,12} obtienen los mismos resultados de una disminución en las hospitalizaciones por IC pero sin afectar a mortalidad total^{11,12}, a la mortalidad cardiovascular¹² o las hospitalizaciones totales¹¹. La combinación de IECA+ARAII, sin embargo aumentan de manera significativa los efectos adversos, como empeoramiento de la función renal, la hiperpotasemia, la hipotensión sintomática y el abandono por efectos adversos^{11,12}.

- ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA

Los beneficios clínicos de añadir al tratamiento estándar antagonistas de la aldosterona se han demostrado en distintos tipos de pacientes con IC en tres grandes ECA. El estudio RALES¹³ se realizó en pacientes con IC con síntomas moderado-severos (NYHA III-IV) y demostró que añadir espironolactona al tratamiento habitual reducía la mortalidad por todas las causas y el riesgo de hospitalización por causa cardiovascular. Posteriormente, el estudio EPHESUS¹⁴ demostró que eplerenona, añadido también al tratamiento habitual, de los pacientes con IAM complicado por disfunción ventricular sistólica e insuficiencia cardiaca, disminuía asimismo la mortalidad y la hospitalización por causas cardiovasculares. Por último, el ensayo EMPHASIS-HF¹⁵, ha demostrado que en pacientes con IC y síntomas leves, (grado NYHA II), con FE < 30% y con otros factores de riesgo cardiovascular y hospitalización reciente, el uso de eplerenona disminuye la mortalidad total y cardiovascular, así como las hospitalizaciones por cualquier causa, por IC o por causa cardiovascular.

Entre los efectos adversos destaca la hiperpotasemia que es superior en el grupo eplerenona (8,0%) que en el placebo (3,7%), diferencia estadísticamente significativa, aunque los abandonos por este efecto adverso no lo son (p=0.57), ni tampoco los abandonos por cualquier evento adverso (p=0.09).

-INHIBIDORES DIRECTOS DE LA RENINA: Aliskiren.

Aliskiren no ha demostrado disminuir la mortalidad cardiovascular a los 6 meses ni a los 12 meses, así como tampoco el reingreso por IC, en un ECA¹⁶ (ASTRONAUT), realizado en 1639 pacientes ingresados por IC y FE <40% y hemodinámicamente estables. El 84,2% llevaba un IECA, un 82,5% un BB y un 57% un antagonista aldosterónico, sin evidencia de heterogeneidad de efecto de tratamiento en ninguno de estos subgrupos, así como tampoco en los subgrupos de PAS basal > o < de 120 mmHg.

Estos datos son consistentes con una RS¹⁷ con MA en red que evalúa dichas opciones estima que el tratamiento con antagonista de la aldosterona se muestra más favorable que añadir ARA II o aliskiren al tratamiento estándar de la IC. Asimismo, las Guías de la AHA 2013¹⁸ y ESC 2012¹⁹ sólo recomiendan añadir un ARAII al tratamiento con IECA+BB en caso de no poder utilizar un antagonista de la aldosterona por intolerancia o contraindicación. Dichas Guías no recomiendan el uso de aliskiren.

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta N° 32 : ¿ CUÁL ES EL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO DE ELECCIÓN EN EL HIPERTENSO CON INSUFICIENCIA CARDIACA POR DISFUNCIÓN SISTÓLICA VENTRICULAR IZQUIERDA?

Población: HTA e IC
Intervención: Antihipertensivos
Comparación: Placebo/otros antihipertensivos
Perspectiva: Clínica

Criterios. Calidad: ¿Cuál es la calidad global de la evidencia?																																																													
Juicio	Detalles del juicio			Evidencia disponible	Información adicional																																																								
CALIDAD	C-1	No aplica				Para las comparaciones C1 (IECA vs placebo) y C6 (calcioantagonistas vs placebo) no se encuentran nuevas evidencias desde GPC anterior.																																																							
	C-2	Moderada																																																											
	C-3	Moderada																																																											
	C-4	Alta																																																											
	C-5	Muy baja																																																											
	C-6	No aplica																																																											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th><i>Desenlaces críticos e importantes:</i></th> <th>C2</th> <th>C3</th> <th>C4</th> <th>C5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Mortalidad total</td> <td>Mo</td> <td>Mo</td> <td>A</td> <td>MB</td> </tr> <tr> <td>2. Mortalidad CV</td> <td>Mo</td> <td>B</td> <td>A</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>3. IAM fatal y no fatal</td> <td>B</td> <td>B</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>4. ACV fatal y no fatal</td> <td>B</td> <td>B</td> <td></td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>5. Muerte súbita</td> <td></td> <td></td> <td>A</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>6. Hospitalización por IC</td> <td>A</td> <td>Mo</td> <td></td> <td>MB</td> </tr> <tr> <td>7. Hospitalizaciones totales</td> <td>Mo</td> <td>Mo</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>8. Abandono por efectos adversos</td> <td>Mo</td> <td>A</td> <td>Mo</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>9. Fallo renal</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>10. Efectos adversos (hiperpotasemia, hipotensión)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>			<i>Desenlaces críticos e importantes:</i>	C2		C3	C4	C5	1. Mortalidad total	Mo	Mo	A	MB	2. Mortalidad CV	Mo	B	A	-	3. IAM fatal y no fatal	B	B	-	-	4. ACV fatal y no fatal	B	B		-	5. Muerte súbita			A	-	6. Hospitalización por IC	A	Mo		MB	7. Hospitalizaciones totales	Mo	Mo	-	-	8. Abandono por efectos adversos	Mo	A	Mo	-	9. Fallo renal	-	-	-	-	10. Efectos adversos (hiperpotasemia, hipotensión)	-	-	-	-		
	<i>Desenlaces críticos e importantes:</i>	C2	C3	C4	C5																																																								
	1. Mortalidad total	Mo	Mo	A	MB																																																								
	2. Mortalidad CV	Mo	B	A	-																																																								
	3. IAM fatal y no fatal	B	B	-	-																																																								
4. ACV fatal y no fatal	B	B		-																																																									
5. Muerte súbita			A	-																																																									
6. Hospitalización por IC	A	Mo		MB																																																									
7. Hospitalizaciones totales	Mo	Mo	-	-																																																									
8. Abandono por efectos adversos	Mo	A	Mo	-																																																									
9. Fallo renal	-	-	-	-																																																									
10. Efectos adversos (hiperpotasemia, hipotensión)	-	-	-	-																																																									
C1: IECA vs placebo C2: ARA II vs placebo C3: ARA II vs IECA C4: BB vs placebo C5: Diuréticos vs placebo C6: calcioantagonistas vs placebo																																																													
* A: alta, Mo: moderada, B: Baja, MB: Muy Baja																																																													

Criterios. Beneficios y riesgos: ¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/inconvenientes?																																																																																										
Juicio	Detalles del juicio					Evidencia disponible	Información adicional																																																																																			
BENEFICIOS Y RIESGOS	<table border="1"> <tr><td>C-1</td><td>B>R</td></tr> <tr><td>C-2</td><td>B<R</td></tr> <tr><td>C-3</td><td>B=R</td></tr> <tr><td>C-4</td><td>B>>R</td></tr> <tr><td>C-5</td><td>B>R</td></tr> <tr><td>C-6</td><td>B=R</td></tr> </table>	C-1	B>R	C-2	B<R	C-3	B=R	C-4	B>>R	C-5	B>R	C-6	B=R	<table border="1"> <thead> <tr> <th><i>Desenlaces críticos e importantes:</i></th> <th>C1</th> <th>C2</th> <th>C3</th> <th>C4</th> <th>C5</th> <th>C-6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Mortalidad total</td> <td>B</td> <td>SE</td> <td>SE</td> <td>B</td> <td>B</td> <td>SE</td> </tr> <tr> <td>2. Mortalidad CV</td> <td>-</td> <td>SE</td> <td>SE</td> <td>B</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>3. IAM fatal y no fatal</td> <td>-</td> <td>R</td> <td>SE</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4. ACV fatal y no fatal</td> <td>-</td> <td>SE</td> <td>SE</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>5. Muerte súbita</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>B</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>6. Hospitalización por IC</td> <td>B</td> <td>B</td> <td>SE</td> <td>-</td> <td>B</td> <td>SE</td> </tr> <tr> <td>7. Hospitalizaciones totales</td> <td>-</td> <td>SE</td> <td>SE</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>8. Abandono por efectos adversos</td> <td>-</td> <td>SE</td> <td>B</td> <td>B</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>9. Fallo renal</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					<i>Desenlaces críticos e importantes:</i>	C1	C2	C3	C4	C5	C-6	1. Mortalidad total	B	SE	SE	B	B	SE	2. Mortalidad CV	-	SE	SE	B	-		3. IAM fatal y no fatal	-	R	SE	-	-		4. ACV fatal y no fatal	-	SE	SE	-	-		5. Muerte súbita	-	-	-	B	-		6. Hospitalización por IC	B	B	SE	-	B	SE	7. Hospitalizaciones totales	-	SE	SE	-	-		8. Abandono por efectos adversos	-	SE	B	B	-		9. Fallo renal	-	-	-	-	-			<p>GPC 2007: Los diuréticos alivian los síntomas, reducen los episodios de descompensación y aumentan la capacidad de realizar ejercicio, pero aportan pruebas débiles para un efecto sobre la mortalidad. Sin embargo, en todos los ECA amplios en los que se ha demostrado una reducción de la mortalidad o del riesgo de hospitalización por IC para los distintos fármacos, > 90% de los pacientes recibían tratamiento de base con diuréticos</p>
	C-1	B>R																																																																																								
	C-2	B<R																																																																																								
	C-3	B=R																																																																																								
	C-4	B>>R																																																																																								
	C-5	B>R																																																																																								
	C-6	B=R																																																																																								
	<i>Desenlaces críticos e importantes:</i>	C1	C2	C3	C4	C5	C-6																																																																																			
	1. Mortalidad total	B	SE	SE	B	B	SE																																																																																			
	2. Mortalidad CV	-	SE	SE	B	-																																																																																				
3. IAM fatal y no fatal	-	R	SE	-	-																																																																																					
4. ACV fatal y no fatal	-	SE	SE	-	-																																																																																					
5. Muerte súbita	-	-	-	B	-																																																																																					
6. Hospitalización por IC	B	B	SE	-	B	SE																																																																																				
7. Hospitalizaciones totales	-	SE	SE	-	-																																																																																					
8. Abandono por efectos adversos	-	SE	B	B	-																																																																																					
9. Fallo renal	-	-	-	-	-																																																																																					
<p>C1: IECA vs placebo C2: ARA II vs placebo C3: ARA II vs IECA C4: BB vs placebo C5: Diuréticos vs placebo C6: calcioantagonistas vs placebo</p>																																																																																										
<p>* B >> R: Los beneficios superan los riesgos/ inconvenientes; B>R: Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes; B=R: Los beneficios y riesgos/ inconvenientes están equilibrados; B<R: Los riesgos/ inconvenientes superan ligeramente los beneficios B<<R: Los riesgos/ inconvenientes superan los beneficios</p>																																																																																										
<p>** B: Beneficio importante/Modesto; P-B: Poco beneficio; SE: Sin efecto; P-R: Pocos riesgos/ inconv; R: Riesgos/incon importantes/Modestos</p>																																																																																										

	Criterios	Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional																		
VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	<input type="checkbox"/> Poca incertidumbre y opiniones similares (sin variabilidad) <input checked="" type="checkbox"/> Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces <input type="checkbox"/> Incertidumbre o variabilidad importantes en la opinión sobre los desenlaces	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #e0e0e0;"> <th></th> <th><i>De acuerdo</i></th> <th><i>Parcialmente de acuerdo</i></th> <th><i>Incierto</i></th> <th><i>Parcialmente en desacuerdo</i></th> <th><i>Desacuerdo</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Opiniones probablemente similares</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>		<i>De acuerdo</i>	<i>Parcialmente de acuerdo</i>	<i>Incierto</i>	<i>Parcialmente en desacuerdo</i>	<i>Desacuerdo</i>	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Opiniones probablemente similares	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Un estudio pequeño ²⁰ sobre las preferencias de los pacientes con IC respecto a los beneficios del tratamiento de la IC sugiere una dicotomía en las preferencias de los pacientes, pudiendo los beneficios sintomáticos tener mayor relevancia para los pacientes que la mejora de la supervivencia. En pacientes con IC avanzada, otro estudio ²¹ sugiere que los pacientes expresan preferencias a favor de la calidad de vida sobre la supervivencia.	
	<i>De acuerdo</i>	<i>Parcialmente de acuerdo</i>	<i>Incierto</i>	<i>Parcialmente en desacuerdo</i>	<i>Desacuerdo</i>																		
Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		
Opiniones probablemente similares	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																		

RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	<input type="checkbox"/> Los costes son muy bajos en relación a los beneficios <input checked="" type="checkbox"/> Los costes son bajos en relación a los beneficios <input type="checkbox"/> Los costes están en el límite en relación a los beneficios <input type="checkbox"/> Los costes son altos en relación a los beneficios <input type="checkbox"/> Los costes son muy altos en relación a los beneficios	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;"></th> <th style="width: 10%; text-align: center;">De acuerdo</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">Parcialmente de acuerdo</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">Incierto</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">Parcialmente en desacuerdo</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">Desacuerdo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Los costes de la intervención son bajos</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Los beneficios son importantes</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>		De acuerdo	Parcialmente de acuerdo	Incierto	Parcialmente en desacuerdo	Desacuerdo	Los costes de la intervención son bajos	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Los beneficios son importantes	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<p>Se considera que el coste de los antihipertensivos es bajo en relación a los costes por los eventos evitados. Sin embargo, existen diferencias importantes en el coste entre los distintos medicamentos incluyendo diferencias de precios entre los medicamentos que tienen genérico y los que todavía están bajo protección de patente .</p>
				De acuerdo	Parcialmente de acuerdo	Incierto	Parcialmente en desacuerdo	Desacuerdo														
Los costes de la intervención son bajos	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
Los beneficios son importantes	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	

Balance de las consecuencias	Las consecuencias no deseadas claramente superan las consecuencias deseadas	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas	Las consecuencias deseadas claramente superan las consecuencias no deseadas
C-1: IECA vs placebo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
C-2: ARA II vs placebo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-3: ARA II vs IECA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-4: Betabloqueantes vs placebo (añadido a IECA)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

C-5: Diuréticos vs placebo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-6: Calcioantag (DHP) vs placebo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Recomendación	<i>No se recomienda la opción</i>	<i>Se sugiere no considerar la opción</i>	<i>Se sugiere considerar la opción</i>	<i>Se recomienda la opción</i>
C-1: IECA vs placebo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
C-2: ARA II vs placebo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-3: ARA II vs IECA	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-4: Betabloqueantes vs placebo (añadido a IECA)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
C-5: Diuréticos vs placebo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-6: Calcioantag (DHP) vs placebo	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Recomendación

Se recomienda tratar con IECA a todos los pacientes hipertensos con IC.

Se recomienda tratar con ARA II a todos los pacientes hipertensos con IC que no toleren el IECA

Se recomienda tratar con betabloqueantes a todos los pacientes hipertensos con IC, en fase estable. Los betabloqueantes recomendados son bisoprolol, metoprolol, carvedilol.

Se sugiere el uso de diuréticos en todos los pacientes con IC sintomáticos; pueden usarse también en caso de PA elevada a pesar del tratamiento con IECA o ARA II

Añadir un antagonista aldosterónico (espironolactona, eplerenona) es una opción recomendada en la mayoría de los pacientes con IC (espironolactona está aprobada en ficha técnica en NYHA III-IV y eplerenona si FE<40% tras un IAM reciente o en NYHA II con FE<30%). No obstante, su indicación se realizará principalmente en el ámbito de la Atención Especializada.

Se sugiere no considerar añadir un ARA II al tratamiento con IECA. Excepcionalmente, si no se puede utilizar antagonistas aldosterónicos podría considerarse su uso en el ámbito de la Atención Especializada.

No se recomienda el uso de aliskiren

Se recomienda no utilizar calcioantagonistas como parte del tratamiento estándar de la IC. Se sugiere el uso de amlodipino o felodipino si se necesitan fármacos adicionales para controlar la PA o como antianginosos.

Razonamiento/Justificación de la recomendación: Existe evidencia de calidad alta de que los IECA y los betabloqueantes reducen la mortalidad y el riesgo de hospitalización en pacientes con IC. Existe evidencia de calidad moderada de que los ARA II no son superiores a placebo en disminuir la mortalidad o el riesgo de hospitalización por todas las causas, pero disminuyen la hospitalización por IC. Existe evidencia de calidad moderada de que los ARA II no son superiores a los IECA en disminuir la mortalidad o las hospitalizaciones totales o por IC. Los diuréticos alivian los síntomas, reducen los episodios de descompensación y aumentan la capacidad de realizar ejercicio, y a pesar que la evidencia sobre sus efectos en la mortalidad es muy baja, alrededor del 90% de los pacientes en los ECA de morbimortalidad recibían tratamiento de base con diuréticos.

Tres grandes estudios han demostrado los beneficios en mortalidad y riesgo de hospitalización de los antagonistas aldosterónicos en distintos tipos de pacientes con IC. Por el contrario, el impacto de añadir un ARA II al tratamiento con IECA no está claro; el grupo redactor de la guía considera que es un tratamiento que se debería indicar en el ámbito de la Atención Especializada. Añadir aliskiren al tratamiento convencional no supone ningún beneficio en términos de morbimortalidad en estos pacientes.

En cuanto a los calcioantagonistas el tratamiento con DHP de acción prolongada (amlodipino, felodipino) ha mostrado que no disminuye la mortalidad y pueden ser una opción en caso de ser necesario para el control de la PA o de la angina.

Consideraciones para la implementación:

La titulación de la dosis de betabloqueante debe hacerse de forma lenta para mejorar la tolerancia. Se recomiendan los betabloqueantes que han demostrado disminuir mortalidad que son bisoprolol, carvedilol, metoprolol, aunque en pacientes ancianos, nebivolol puede ser una opción razonable. Se recomienda un seguimiento de los efectos adversos cuando se combinan dos fármacos que actúan sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona (hipotensión, hiperpotasemia y deterioro de la función renal).

Factibilidad: Factible en nuestro medio

Evaluación y prioridades de investigación: -

**En esta situación, se podría no realizar recomendaciones o se podría hacerlo en el contexto de investigación.*

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Ovid)	<p>1 exp antihypertensive agents/ (2 exp diuretics/ 3 exp calcium channel blockers/ 4 exp adrenergic antagonists/ 5 exp angiotensin converting enzyme inhibitors/ 6 exp Angiotensin Receptor Antagonists/ 7 aliskiren.mp. 8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 9 *Heart Failure/dt, mo, pc [Drug Therapy, Mortality, Prevention & Control] 10 8 and 9 11 limit 10 to (yr="2010 -Current" and (meta analysis or systematic reviews)) 12 limit 10 to (yr="2010 -Current" and "all adult (19 plus years)" and (english or spanish) and randomized controlled trial)</p>	<p>2010* a septiembre 2013</p> <p>*Fecha límite búsqueda en Clinical Evidence</p>
Embase (Ovid)	<p>1 antihypertensive agent/ae, cb, cm, dt [Adverse Drug Reaction, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Therapy] (41405) 2 diuretic agent/ae, cb, cm, dt [Adverse Drug Reaction, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Therapy] (38179) 3 dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor/ae, cb, cm, dt [Adverse Drug Reaction, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Therapy] (63233) 4 calcium channel blocking agent/ae, cb, cm, dt [Adverse Drug Reaction, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Therapy] (30417) 5 beta adrenergic receptor blocking agent/ae, cb, cm, dt [Adverse Drug Reaction, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Therapy] (65747) 6 angiotensin receptor antagonist/ae, cb, cm, dt [Adverse Drug Reaction, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Therapy] (17603) 7 renin inhibitor/ae, cb, cm, dt [Adverse Drug Reaction, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Therapy] (1034) 8 thiazide diuretic agent/ae, cb, cm, dt [Adverse Drug Reaction, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Therapy] (9162) 9 aldosterone antagonist/ae, cb, cm, dt [Adverse Drug Reaction, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Therapy] (3803) 10 heart failure/co, dt, pc [Complication, Drug Therapy, Prevention] (30956) 11 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 (154436) 12 10 and 11 (15219) 13 limit 12 to ("systematic review" and yr="2010 -Current") (75) 14 limit 12 to (meta analysis and yr="2010 -Current") (60) 15 from 13 keep 6,9,12,28,39-40,50-51,58,65 (10) 16 limit 12 to (human and randomized controlled trial and yr="2010 -Current") (185)</p>	<p>2010- 30 sept de 2013</p>
Cochrane (Willey)	<p>#6: MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT] (9315) #12: MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees (5114) #13: #12 and #6 from 2007 to 2013(38) #14: MeSH descriptor: [Antihypertensive Agents] explode all trees and with qualifiers: [Adverse effects - AE, Therapeutic use - TU] (4848) #15: #12 and #14 from 2007 to 2013 (52)</p>	<p>2007-2013</p>
Evidence Updates	<p>1. heart failure and hypertension treatment. Filtro: adults 2. heart failure and antihypertensive. Filtro : adults</p>	

Anexo II. Forest Plot.

No aplicable

Anexo III. Costes.

No aplicable

Anexo IV. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Heran 2012	Sí
Chaterjee 2013	Sí
Faris 2012	Sí

Anexo V. Bibliografía.

1. Meredith PA, Ostergren J, Anand I, et al. Clinical outcomes according to baseline blood pressure in patients with a low ejection fraction in the CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) Program. *J Am Coll Cardiol*. Dec 2008;52(24):2000-2007.
2. National Clinical Guideline Centre. Chronic heart failure: the management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. London: National Clinical Guideline Centre; 2010. <http://guidance.nice.org.uk/CG108/Guidance/pdf/English>.
3. Shibata MC, Tsuyuki RT, Wiebe N. The effects of angiotensin-receptor blockers on mortality and morbidity in heart failure: a systematic review. *Int J Clin Pract*. Sep 2008;62(9):1397-1402.
4. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD003040.
5. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, Babuty D. Comparison of the beneficial effect of beta-blockers on mortality in patients with ischaemic or non-ischaemic systolic heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail*. Nov 2007;9(11):1136-1139.
6. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med*. Jun 2009;150(11):784-794.
7. de Peuter OR, Lussana F, Peters RJ, Büller HR, Kamphuisen PW. A systematic review of selective and non-selective beta blockers for prevention of vascular events in patients with acute coronary syndrome or heart failure. *Neth J Med*. Oct 2009;67(9):284-294.
8. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f55.
9. Al-Gobari M, El Khatib C, Pillon F, Gueyffier F. Beta-blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:52.
10. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD003838.

11. Kuenzli A, Bucher HC, Anand I, et al. Meta-analysis of combined therapy with angiotensin receptor antagonists versus ACE inhibitors alone in patients with heart failure. *PLoS ONE [Electronic Resource]*. 2010;5(4):e9946.
12. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013-01-28 11:38:21 2013;346.
13. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. Sep 1999;341(10):709-717.
14. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. Apr 2003;348(14):1309-1321.
15. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. Jan 2011;364(1):11-21.
16. Gheorghide M, Böhm M, Greene SJ, et al. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA*. Mar 2013;309(11):1125-1135.
17. Bangalore S, Kumar S, Messerli FH. When conventional heart failure therapy is not enough: angiotensin receptor blocker, direct renin inhibitor, or aldosterone antagonist? *Congest Heart Fail*. May-Jun 2013;19(3):107-115.
18. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. Oct 2013;62(16):e147-239.
19. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. Aug 2012;14(8):803-869.
20. Stanek EJ, Oates MB, McGhan WF, Denofrio D, Loh E. Preferences for treatment outcomes in patients with heart failure: symptoms versus survival. *J Card Fail*. Sep 2000;6(3):225-232.
21. Lewis EF, Johnson PA, Johnson W, Collins C, Griffin L, Stevenson LW. Preferences for quality of life or survival expressed by patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant*. Sep 2001;20(9):1016-1024.