

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: Julio 2014

RESUMEN

1. Introducción.

Los ECA en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) o 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 hipertensos(1) .

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 toleren o estén 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 podían usar amlodipino o felodipino.

2. Resumen respuesta en GPCs base.

Las GPC de base (CHEP 2012 y NICE 2010 sobre IC(2) 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. Resumen de la evidencia.

3.2.1. 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.

3.2.2. ARA II vs placebo

En la actualización bibliográfica se han encontrado dos revisiones sistemáticas adicionales a las utilizadas en la GPC anterior(3, 4), siendo una de ellas, una RS Cochrane(4) . Con búsqueda hasta julio 2010, 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) ni en disminuir el riesgo de hospitalización por todas las causas. (Evidencia de calidad moderada). Sí disminuyen 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).

3.2.3. 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).

3.2.4. Betabloqueantes

En la actualización bibliográfica se han encontrado nuevas revisiones sistemáticas(5-8) , que en general, confirman los beneficios de los betabloqueantes en disminuir la mortalidad en la IC. 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). No se da un

aumento de abandonos en los ensayos (evidencia de calidad moderada)(8).

En cuanto a las diferencias entre los distintos betabloqueantes, un MA en red(8) 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).

3.2.5 Diuréticos

En la revisión bibliográfica se ha encontrado una actualización de la RS Cochrane(9) utilizada en la GPC anterior, que en el periodo de búsqueda hasta febrero de 2011, no identifica nuevos estudios a incluir. 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. Con una evidencia de calidad muy baja, los diuréticos se muestran beneficiosos frente a placebo en disminuir la mortalidad y los ingresos por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, así como frente a otros fármacos activos (IECA, digoxina) en mejorar la capacidad para el ejercicio

3.2.6. 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 Cochrane(4) 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 efectos adversos. Otras RS(10, 11) obtienen resultados similares. 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(10, 11) .

- 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 RALES(12) que se realizó con espironolactona en pacientes con IC con síntomas moderado-severos (NYHA III-IV); el estudio EPHESUS(13), realizado con eplerenona y en pacientes con IAM complicado por disfunción ventricular sistólica e insuficiencia cardiaca; por último, el ensayo EMPHASIS-HF(14), realizado con eplerenona en pacientes con IC y síntomas leves, (grado NYHA II), con FE < 30% y con otros factores de riesgo cardiovascular y hospitalización reciente. 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 ECA(15) (ASTRONAUT), realizado en 1639 pacientes ingresados por IC y FE <40% y hemodinámicamente estables.

4. De la Evidencia a la Recomendación.

Balance beneficios y riesgos

El balance entre beneficios y riesgos para los IECA y betabloqueantes es favorable a su utilización, ya que se dan beneficios en variables críticas y los efectos adversos son en general leves y bien tolerados. En el caso de intolerancia al IECA debido a la tos, el ARA II es una alternativa, ya que, a pesar de que los resultados frente a placebo no son tan favorables como para los IECA, entre estas dos clases de medicamentos no se dan diferencias significativas en los desenlaces críticos (*evidencia de calidad moderada*). Tradicionalmente se han desaconsejado los calcioantagonistas en el tratamiento de la IC, si bien amlodipino y felodipino muestran efectos neutros sobre la mortalidad y la hospitalización por IC.

En cuanto a los diuréticos, éstos alivian los síntomas y aumentan la capacidad de realizar ejercicio, pero la *calidad de la evidencia es muy baja* para un efecto sobre la mortalidad o las hospitalizaciones. 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.

Los antagonistas aldosterónicos añadidos al tratamiento con IECA y betabloqueantes, también se muestran favorables en desenlaces críticos y deben ser indicados para una mayoría de pacientes con IC, si bien debido a los posibles efectos adversos, el grupo redactor de la GPC considera que dicha indicación debe provenir del ámbito de la Atención Especializada. La combinación IECA+ARA II, sin embargo, presenta un balance incierto y añadir aliskiren al tratamiento estándar .

Opinión de los pacientes

Un estudio pequeño (16) 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(17) sugiere que los pacientes expresan preferencias a favor de la calidad de vida sobre la supervivencia.

Recursos

No se han tenido en cuenta estudios sobre coste-efectividad, si bien, en general los fármacos antihipertensivos, especialmente IECA, betabloqueantes y diuréticos son de coste bajo. Los ARA II, en general, tienen un coste superior.

Balance de las consecuencias:

Es favorable para los IECA, Betabloqueantes, así como diuréticos y para los ARA II, estos últimos, en caso de intolerancia al IECA.

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.

Recomendación:

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

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 con disfunción sistólica y, 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 antígenos.

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:

Es factible en nuestro medio.

Evaluación y prioridades para la investigación:

5. Bibliografía.

1. Meredith PA, Ostergren J, Anand I, Puu M, Solomon SD, Michelson EL, 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.* 2008 Dec;52(24):2000-7. PubMed PMID: 19055992. eng.
2. National Clinical Guideline Centre. Chronic heart failure: the management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care [Internet]. London: National Clinical Guideline Centre. 2010. Available from: <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.* 2008 Sep;62(9):1397-402. PubMed PMID: 18793376. eng.
4. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD003040. PubMed PMID: 22513909. eng.
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.* 2007 Nov;9(11):1136-9. PubMed PMID: 17936068. eng.

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.* 2009 Jun;150(11):784-94. PubMed PMID: 19487713. eng.
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.* 2009 Oct;67(9):284-94. PubMed PMID: 19841485. eng.
8. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassel B, et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ.* 2013;346:f55. PubMed PMID: 23325883. Pubmed Central PMCID: PMC3546627. eng.
9. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD003838. PubMed PMID: 22336795. eng.
10. Kuenzli A, Bucher HC, Anand I, Arutiunov G, Kum LC, McKelvie R, 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. PubMed PMID: 20376345. Pubmed Central PMCID: PMC2848587. English.
11. 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 2013-01-28 11:38:21;346.
12. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, 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.* 1999 Sep;341(10):709-17. PubMed PMID: 10471456. eng.
13. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003 Apr;348(14):1309-21. PubMed PMID: 12668699. eng.
14. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011 Jan;364(1):11-21. PubMed PMID: 21073363. eng.
15. Gheorghiade M, Böhm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, et al. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA.* 2013 Mar;309(11):1125-35. PubMed PMID: 23478743. eng.
16. 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.* 2000 Sep;6(3):225-32. PubMed PMID: 10997749. Epub 2000/09/21. eng.
17. 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.* 2001 Sep;20(9):1016-24. PubMed PMID: 11557198. Epub 2001/09/15. eng.