

PREGUNTA CLÍNICA N° 29

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO DE ELECCIÓN EN EL HIPERTENSO CON CARDIOPATIA ISQUEMICA?

Fecha de edición: Septiembre 2014

1 RESUMEN

2 Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Hipertensos con angina estable, cardiopatía isquémica estable, que han sufrido un IAM
Intervención	Agentes antihipertensivos
Comparación	Placebo/ otros agentes antihipertensivos
Resultados	Morbimortalidad cardiovascular
Tipo de estudio	RS; ECA

3 Introducción.

En la GPC HTA 2008 a actualizar se hacían las siguientes recomendaciones:

- los BB eran los fármacos de elección en hipertensos con historia de IAM (grado A) y con angina estable. En este último caso el grado se bajaba a B, ya que no se podía establecer concluyentemente que no hubiera diferencias entre betabloqueantes y calcioantagonistas en la morbimortalidad de estos pacientes.
- Los IECA deben ser utilizados en los pacientes con IAM previo con o sin disfunción sistólica (ARA II si intolerancia) y se deben considerar para añadir al tratamiento en los pacientes con cardiopatía isquémica estable. (Grado A). Se recomendaba por parte del grupo redactor, que en este último caso se intentara alcanzar las dosis establecidas en los ensayos clínicos, sobre todo si no se ha alcanzado el objetivo de PA deseado.
- En cuanto a los calcioantagonistas, en el caso del paciente con IAM, sólo se debían añadir en caso de ser necesarios como parte del tratamiento antihipertensivo para llegar a objetivos de la PA, y en pacientes con cardiopatía isquémica como alternativa a los betabloqueantes (verapamil, amlodipino, nifedipino GITS). Ambas recomendaciones con grado B. Y también con grado B se recomendaba, que en caso de necesitar añadir al BB un calcioantagonistas, se utilizara una dihidropiridina y no utilizar nifedipino de liberación inmediata en pacientes hipertensos con angina.

4 Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
CHEP2 012	<p>A) <u>Recomendaciones para el paciente hipertenso con enfermedad coronaria:</u></p> <p>1) Se recomienda un IECA o un ARA II para la mayoría de pacientes con HTA y enfermedad coronaria (Grado A).</p> <p>2) Para pacientes con angina estable se prefiere un BB como terapia inicial. (Grado B). También se pueden usar calcioantagonistas (Grado B).</p> <p>3) No se debe usar nifedipino de acción corta (Grado D).</p> <p>4) Para pacientes con enfermedad coronaria pero sin IC sistólica concomitante, no se recomienda la combinación IECA+ARA II. (Grado B).</p> <p>5) En pacientes de alto riesgo, cuanto se utilice terapia combinada, se deben individualizar las opciones. La combinación de un IECA y una dihidropiridina (DHP), es preferible a la combinación IECA+diurético en pacientes seleccionados (Grado A).</p> <p><u>B) Recomendaciones para pacientes hipertensos con han sufrido un IAM reciente</u></p> <p>La terapia inicial debe incluir ambos a un BB y un IECA (Grado A). Se puede usar un ARA II si el paciente es intolerante al IECA (Grado A en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo).</p> <p>2) Los calcioantagonistas pueden usarse en pacientes post-IAM cuanto los BB estén contraindicados o no sean efectivos. Los calcioantagonistas no dihidropiridínicos no deben usarse en caso de insuficiencia cardíaca evidenciada por congestión pulmonar en el examen o por radiografía (Grado D).</p> <p>OBJETIVO: < 140/90 mm Hg</p>	<p>A 1, y A 4) ONTARGET (ECA)</p> <p>A 5)- ACCOMPLISH (ECA)</p>	<p>Se actualizan en 2010, tras evaluación de TRANSCEND y ONTARGET. Aunque el ECA ONTARGET no tuvo resultados positivos significativos, se le atribuye poco poder estadístico y en base al TRANSCEND sugieren equivalencia entre IECA y ARA II en pacientes con cardiopatía isquémica.</p> <p>También actualizan la recomendación de la terapia combinada por el ACCOMPLISH</p>
NICE 2011	<p>No hace recomendaciones específicas en situaciones especiales.</p>		<p>En la introducción del apartado 12, hace mención a que los ensayos incluidos en la GPC incluyen tanto a pacientes con o sin enfermedad cardiovascular y por tanto son relevantes en cuanto el manejo de la PA elevada en todos estos pacientes después de que se han dado los cuidados específicos de las enfermedades en cuestión.</p>

Resumen GPC Base:

Las GPC difieren en sus recomendaciones parcialmente. NICE remite a las guías específicas para las “compelling indications” y se decanta en tratar igual al hipertenso con cardiopatía isquémica que al que de prevención primaria. Sin embargo la guía canadiense, hace una pregunta específica del tratamiento de la HTA en este tipo de pacientes, incluyendo las “compelling indications” de los antihipertensivos, aunque probablemente los resultados de las recomendaciones sean superponibles en la práctica clínica.

NICE tiene, asimismo, una guía específica de angina(1) publicada en 2011 y actualizada a diciembre de 2012. En esta guía se separan las recomendaciones de prevención secundaria, en las que se incluye las siguientes recomendaciones: “considerar el uso de un IECA en pacientes con angina estable y diabetes. Ofrecer y continuar tratamiento con IECA en consonancia con las guías NICE relevantes.” Y “tratar la HTA en línea con la guía de NICE de HTA”. En cuanto al tratamiento sintomático recomienda: “Ofrecer bien un betabloqueante o un calcioantagonista como primera línea de tratamiento. Seleccionar el fármaco en base a las comorbilidades, contraindicaciones y preferencias del paciente. En el caso de que el paciente no pueda tolerar el BB o el CA, considerar cambiar a la otra opción. Si los síntomas no se controlan bien con el BB o el CA, considerar cambiar a la otra opción o utilizar la combinación de las dos”.

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

Conclusión:

Algunas de las recomendaciones se han actualizado en las guías base tras la publicación de ensayos posteriores a la Guía HTA 2007.

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

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales.

Criterios selección estudios	RS, ECA
Período de búsqueda	2007-2012 (diciembre 2012)
Bibliografía de expertos	SI
Bases de datos y estrategia de búsqueda	Ver Anexo I

* Se ha modificado el Algoritmo de adaptación utilizado en Etxeberria A, Rotaecche 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.

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

1. GRADE Evidence Profile.

4.1.1. BETABLOQUEANTES (BB)

Comparación: Betabloqueantes (BB) VS no tratamiento

Bibliografía: Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, et al. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. JAMA. 2012;308(13):1340-9

Quality assessment	No of patients	Effect	Quality									Importance
			No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Beta-blockers	Placebo or no treatment	
Desenlace 1: Mortalidad (Enfermedad coronaria conocida sin infarto de miocardio) (seguimiento hasta 4 años)												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none ²	312/359 9 (8.7%)	353/3599 (9.8%)	HR 0.91 (0.77 to 1.07)	8 fewer per 1000 (from 22 fewer to 6)		CRITICA
Desenlace 2: Mortalidad (Infarto de miocardio previo) (seguimiento hasta 4 años)												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none ²	406/337 9 (12%)	430/3379 (12.7%)	HR 0.93 (0.80 to 1.08)	8 fewer per 1000 (from 24 fewer to 9)		CRITICA
Desenlace 3: Eventos cardiovasculares mayores (Enfermedad coronaria conocida sin infarto de miocardio) (seguimiento hasta 4 años; variable combinada de muerte CV, ictus, Infarto miocardio)												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none ²	391/359 9 (10.9%)	0%	HR 0.92 (0.79 to 1.08)	-		CRITICA
Desenlace 4: Eventos cardiovasculares mayores (Infarto miocardio previo) (seguimiento hasta 4 años; variable combinada de muerte CV, ictus, Infarto miocardio)												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none ²	489/337 9 (14.5%)	0%	HR 0.90 (0.79 to 1.03)	-		CRITICA
Desenlace 5: Infarto miocardio no fatal (Enfermedad coronaria conocida sin infarto de miocardio) (seguimiento hasta 4 años)												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none ²	110/359 9 (3.1%)	0%	HR 1.24 (0.91 to 1.69)	-		CRITICA
Desenlace 6: Infarto miocardio no fatal (Infarto de miocardio previo) (seguimiento hasta 4 años)												

1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ³	none ²	157/337 9 (4.6%)	0%	HR 1.10 (0.87 to 1.41)	-		CRITICA
Desenlace 7: ACV(Enfermedad coronaria conocida sin infarto de miocardio) (seguimiento hasta 4 años)												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none ²	141/359 9 (3.9%)	0%	HR 0.89 (0.69 to 1.16)	-		CRITICA
Desenlace 8: ACV (Infarto de miocardio previo) (seguimiento hasta 4 años)												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ³	none ²	123/337 9 (3.6%)	0%	HR 0.87 (0.66 to 1.13)	-		CRITICA
Desenlace 9: Eventos cardiovasculares mayores 2 (Enfermedad coronaria conocida sin infarto de miocardio) (seguimiento hasta 4 años; variable combinada de muerte CV, ictus, Infarto miocardio, hospitalización por eventos aterotrombóticos, revascularización)												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none ²	1101/3599 (30.6%)	0%	HR 1.14 (1.03 to 1.27)	-		CRITICA
Desenlace 10: Eventos cardiovasculares mayores 2 (Infarto de miocardio previo) (seguimiento hasta 4 años; variable combinada de muerte CV, ictus, Infarto miocardio, hospitalización por eventos aterotrombóticos, revascularización)												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none ²	1046/3379 (31%)	0%	HR 0.91 (0.82 to 1.00)	-		CRITICA

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

² El análisis de BB se hace según el principio de intención de tratar, independientemente del uso posterior del mismo. Si en la cohorte expuesta el cumplimiento con el uso del BB es bajo podría explicar la ausencia de diferencias en el efecto.

³ El IC cruza ambos umbrales de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable o daño apreciable)

Comparación: Betabloqueantes (BB) VS calcioantagonistas

Bibliografía: Management of stable angina NICE clinical guideline 126 NHS. Issued: July 2011 last modified: December 2012 guidance.nice.org.uk/cg126

Quality assessment	No of patients	Effect	Quality									Importance
			No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Betablockers	Long acting calcium antagonists	
Desenlace 1: Mortalidad total (seguimiento 2.7-3.4 años; atenolol, metoprolol vs verapamil)												

2	randomised trials	serious ¹	no serious indirectness	no serious indirectness	no serious imprecision ²	none	915/11715 (7.8%)	898/11670 (7.7%)	RR 1.02 (0.93 to 1.11)	2 more per 1000 (from 5 fewer to 8 more)	MODERADA	CRITICA
Desenlace 2: Mortalidad cardiovascular (seguimiento 2-3.4 años)												
3	randomised trials	serious ¹	no serious indirectness	no serious indirectness	serious ³	none	453/11941 (3.8%)	456/11902 (3.8%)	RR 0.99 (0.87 to 1.12)	0 fewer per 1000 (from 5 fewer to 5 more)	BAJA	CRITICA
Desenlace 3: Infarto de miocardio no fatal (seguimiento 2-3.4 años; atenolol vs verapamil; atenolol vs nifedipine, metoprolol vs verapamil)												
3	randomised trials	serious ¹	no serious indirectness	no serious indirectness	serious ⁴	none	184/11941 (1.5%)	185/11902 (1.6%)	RR 0.99 (0.81 to 1.22)	0 fewer per 1000 (from 3 fewer to 3 more)	BAJA	CRITICA
Desenlace 4: Hospitalización por eventos CV (seguimiento 2.7 años)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ⁵	no serious indirectness	no serious indirectness	no serious imprecision ²	none	709/11309 (6.3%)	726/11267 (6.4%)	OR 0.97 (0.88 to 1.08)	2 fewer per 1000 (from 7 fewer to 5 more)	ALTA	IMPOR TANTE
Desenlace 5: Calidad de vida (mediana seguimiento 3.4 años; medida como: satisfacción general; mejor indicador para los valores mas bajos)												
1	randomised trials	serious ⁷	no serious indirectness	no serious indirectness	serious ⁸	none	268	275	-	MD 0.7 higher (5.07 lower to 3.67)	BAJA	IMPOR TANTE
Desenlace 6: Abandonos por efectos adversos (mediana seguimiento 2 años) (atenolol vs nifedipine)												
1	randomised trials	serious ⁹	no serious indirectness	no serious indirectness	serious ⁹	none	60/226 (26.5%)	93/232 (40.1%)	RR 0.66 (0.51 to 0.87)	136 fewer per 1000 (from 52 fewer to 196 fewer)	BAJA	IMPOR TANTE
Desenlace 6: Episodios angina/semana (seguimiento 6 semanas a 2.7 años; mejor indicador para valores mas bajos)												
4	randomised trials	serious ¹⁰	no serious indirectness	no serious indirectness	no serious imprecision ¹	none	11424	11377	-	MD 0.11 higher (0.07 to 0.15)	MODERADA	IMPOR TANTE

¹ Los ensayos no informan sobre la OSA.

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

³ El IC cruza ambos umbrales de la mínima diferencia importante (daño apreciable o beneficio apreciable), pero muy cerca de ambos umbrales. Se considera además para la valoración que ya se la ha bajado la calidad de la evidencia debido al riesgo de sesgo.

⁴ El IC cruza ambos umbrales de la mínima diferencia importante (daño apreciable o beneficio apreciable), pero muy cerca de ambos umbrales. Se considera además para la valoración que ya se la ha bajado la calidad de la evidencia debido al riesgo de sesgo.

⁵ Basado en INVEST, diseño PROBE, pero considerado sin riesgo importante de sesgos

⁶ Importancia de la variable se asimila a la variable angina que requiere hospitalización.

⁷ El ensayo no informa sobre la OSA.

⁸ El IC cruza el umbral de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable o daño apreciable)

⁹ Imprecisión debido a bajo número de pacientes

¹⁰ No hay OSA ni análisis de intención por tratar en tres de cuatro estudios.

¹¹ Se considera como mínima diferencia importante -3 a +3 ataques/semana.

4.1.2. IECA O ARA II

Comparación: IECA VS placebo

Bibliografía: Baker WL, Coleman CI, Kluger J, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II-receptor blockers for ischemic heart disease. Ann Intern Med. 2009 Dec 15;151(12):861-71

Quality assessment	No of patients						Effect		Quality	Importance		
	No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	IECA			Placebo	Relative (95% CI)
Desenlace 1: Mortalidad total												
6	randomised trials	no serious risk of	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	1188/1623 (7.4%)	1365/16087 (8.5%)	RR 0.87 (0.81 to 0.94)	11 fewer per 1000 (from 5 fewer to 16)	MODERADA	CRITICA
Desenlace 2: Mortalidad cardiovascular												
5	randomised trials	no serious risk of	no serious inconsistency ²	no serious indirectness	serious ³	none	656/15894 (4.1%)	798/15856 (5%)	RR 0.83 (0.7 to 0.98)	9 fewer per 1000 (from 1 fewer to 15)	MODERADA	CRITICA
Desenlace 3. Infarto de miocardio no fatal												
6	randomised trials	no serious risk of	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	813/16123 (5%)	981/16087 (6.1%)	RR 0.83 (0.73 to 0.94)	10 fewer per 1000 (from 4 fewer to 16)	MODERADA	CRITICA
Desenlace 4: Eventos cardiovasculares mayores (variable combinada de mortalidad CV, ACV e infarto de miocardio no fatal)												
2	randomised trials	no serious risk of	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	1047/2954 (35.4%)	1246/8784 (14.2%)	RR 85 (0.72 to 1.01)	1000 more per 1000 (from 40)	MODERADA	CRITICA
Desenlace 5: Abandonos por efectos adversos												
3	randomised trials	no serious risk of	serious ⁴	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias ⁵	732/5139 (14.2%)	343/5096 (6.7%)	RR 2.30 (1.34 to 3.95)	87 more per 1000 (from 23 more to)	BAJA	IMPOR TANTE
Desenlace 6: ACV												
6	randomised trials	no serious risk of	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	342/16123 (2.1%)	445/18087 (2.5%)	RR 0.78 (0.63 to 0.97)	5 fewer per 1000 (from 1 fewer to 9)	MODERADA	CRITICA

¹ La mayoría de estudios no analizan específicamente a la población hipertensa, pero se considera que los beneficios serán similares o mayores en esta población, y por tanto no se baja puntuación de calidad por evidencia indirecta

² I²=45,5%. Heterogeneidad debida a la inclusión de un ensayo (CAMELOT) con resultados negativos. Posible explicación podría ser el mayor uso de antiagregantes de base, menor tiempo de seguimiento, menor inhibición del SRA.

³ El IC cruza el umbral de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable o daño apreciable)

⁴ I²=87,2%

⁵ Datos incompletos que comprometen la fiabilidad de la estimación.

Comparación: ARA II VS placebo

Bibliografía: Baker WL, Coleman CI, Kluger J, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II-receptor blockers for ischemic heart disease. Ann Intern Med. 2009 Dec 15;151(12):861-71

Quality assessment	No of patients	Effect	Quality									Importance
			No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ARB (ARA II)	Placebo	
Desenlace 1: Mortalidad total												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness ¹	serious ²	none	364/29 54 (12.3%)	349/2 972 (11.7)	RR 1.05 (0.91 to 1.2)	6 more per 1000 (from 11 fewer to 23 more)	 MODERADA	CRITICA
Desenlace 2: Mortalidad cardiovascular												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness ¹	serious ³	none	227/29 54 (7.7%)	223/2 972 (7.5%)	RR 1.02 (0.86 to 1.22)	2 more per 1000 (from 11 fewer to 17 more)	 MODERADA	CRITICA
Desenlace 3: Infarto de miocardio no fatal												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness ¹	serious ²	none	116/25 94 (4.5%)	147/2 927 (5%)	RR 0.79 (0.62 to 1.01) ⁴	11 fewer per 1000 (from 19 fewer to 1 more)	 MODERADA	CRITICA
Desenlace 4:ACV												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness ¹	serious ²	none	112/29 54 (3.8%)	136/2 972 (4.6%)	RR 0.83 (0.65 to 1.06)	8 fewer per 1000 (from 16 fewer to 3 more)	 MODERADA	CRITICA
Desenlace 5: Eventos cardiovasculares mayores (variable combinada de mortalidad CV, ACV e infarto de miocardio no fatal)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness ¹	serious ²	none	384/29 54 (13%)	440/2 972 (14.8)	RR 0.88 (0.77 to 1)	18 fewer per 1000 (from 34 fewer to 0 more)	 MODERADA	CRITICA
Desenlace 6: Abandonos por efectos adversos												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		IMPOR TANTE

¹ Ensayo TRANSCEND. Todos los pacientes incluidos son intolerantes al IECA.

² El IC cruza el umbral de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable o daño apreciable), pero se encuentra cerca de los límites establecidos.

³ El IC cruza ambos umbrales de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable y daño apreciable)

⁴ Datos tomados de estudio original

Comparación: IECA VS calcioantagonistas (dihidropiridinas)

Bibliografía: Coleman CI, Baker WL, Kluger J, Reinhart K, Talati R, Quercia R, Mather J, Giovenale S, White CM. Comparative Effectiveness of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers Added to Standard Medical Therapy for Treating Stable Ischemic Heart Disease. (Prepared by the University of Connecticut/Hartford Hospital Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10067-I.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. October 2009. Available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.

Quality assessment	No of patients	Effect									Quality	Importance
		No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ACE inhibitor (IECA)	Calcium antagonists (DHP)		
Desenlace 1: Mortalidad total												
2 ¹	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ²	none	23/1495 (1.5%)	19/1491 (1.3%)	RR 1.21 (0.66 to 2.21)	3 more per 1000 (from 4 fewer to 15 more)	 BAJA	CRITICA
Desenlace 2: Mortalidad cardiovascular												
2 ¹	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ²	none	11/1495 (0.74%)	11/1491 (0.74%)	RR 1.00 (0.43 to 2.29)	0 fewer per 1000 (from 4 fewer to 10 more)	 BAJA	CRITICA
Desenlace 3: Infarto de miocardio no fatal												
1 ³	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ²	none	11/673 (1.6%)	14/663 (2.1%)	RR 0.77 (0.35 to 1.69)	5 fewer per 1000 (from 14 fewer to 15 more)	 BAJA	CRITICA
Desenlace 4: ACV												
2 ¹	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ²	none	24/1495 (1.6%)	22/1491 (1.5%)	RR 1.09 (0.61 to 1.94)	1 more per 1000 (from 6 fewer to 14 more)	 BAJA	CRITICA
Desenlace 5: Abandonos por efectos adversos												

2 ¹	randomised trials	no serious risk of bias	Serious ⁴	no serious indirectness	Serious ⁵	Reporting bias	174/1495 (11.6%)	128/1491 (8.6%)	RR 1.40 (0.92 to 2.12)	34 more per 1000 (from 7 fewer to 96 more)	 BAJA	IMPOR TANTE
----------------	-------------------	-------------------------	----------------------	-------------------------	----------------------	----------------	------------------	-----------------	------------------------	--	---------------------	-------------

¹ Basado en ensayos CAMELOT y JMIC-B

² El IC cruza ambos umbrales de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable o daño apreciable)

³ Basado en CAMELOT

⁴ Heterogeneidad significativa señalada por autores.

⁵ El IC cruza el umbral de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable o daño apreciable)

Comparación: ARA II VS IECA

Bibliografía: Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008;358(15):1547-59 (ONTARGET)

Quality assessment	No of patients								Effect		Quality	Importance
	No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ACE inhibitor (IECA)	ARB (ARA II)	Relative (95% CI)		
Desenlace 1: Mortalidad total (mediana seguimiento 56 meses)												
1 ¹	randomised trials	no serious risk of	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	989/8542 (11.6%)	1014/8576 (11.8%)	RR 0.98 (0.9 to 1.07)	2 fewer per 1000 (from 8 fewer to 8)	 ALTA	CRITICA
Desenlace 2: Mortalidad cardiovascular (mediana seguimiento 56 meses)												
1	randomised trials	no serious risk of	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	598/8542 (7%)	603/8576 (7%)	RR 1.00 (0.89 to 1.12)	0 fewer per 1000 (from 8 fewer to 8)	 MODERADA	CRITICA
Desenlace 3: Eventos cardiovasculares mayores (mediana seguimiento 56 meses; variable compuesta de muerte CV, ACV o Infarto de miocardio)												
1	randomised trials	no serious risk of	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ²	none	1190/8542 (13.9%)	1210/8576 (14.1%)	RR 0.99 (0.91 to 1.07)	1 fewer per 1000 (from 13 fewer to 10)	 ALTA	CRITICA
Desenlace 4: Eventos cardiovasculares mayores (principal) (mediana seguimiento 56 meses; variable compuesta de muerte CV, ACV o Infarto de miocardio o hospitalización por IC)												
1	randomised trials	no serious risk of	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ²	none	1423/8542 (16.7%)	1412/8576 (16.5%)	RR 1.01 (0.94 to 1.09)	2 more per 1000 (from 10 fewer to 10)	 ALTA	CRITICA
Desenlace 5: Infarto de miocardio (fatal y no fatal) (mediana seguimiento 56 meses)												

1	rando mised trials	no serious risk of	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	440/8542 (5.2%)	413/857 6 (4.8%)	RR 1.07 (0.94 to 1.22)	3 more per 1000 (from 3 fewer to 11)	 MODERA DA	CRITICA
Desenlace 6: ACV (fatal y no fatal) (mediana seguimiento 56 meses)												
1	rando mised trials	no serious risk of	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	369/8542 (4.3%)	405/857 6 (4.7%)	RR 0.91 (0.79 to 1.05)	4 fewer per 1000 (from 10 fewer to 2)	 MODERA DA	CRITICA

¹ ONTARGET (alrededor del 75% pacientes con cardiopatía isquémica; 48-49% con IAM, aprox 35% con angina; 69% con HTA)

² El IC cruza ambos umbrales de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable o daño apreciable), pero muy cerca de ambos límites

³ El IC cruza el umbral de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable o daño apreciable)

Comparación: IECA + ARA II VS IECA

Bibliografía: Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008;358(15):1547-59 (ONTARGET)

Quality assessme nt	No of patients	Effect									Quality	Importan ce
		No of studies	Design	Ris k of bia s	Inconsisten cy	Indirectnes s	Imprecision	Other consideration s	IECA+ ARA II	IECA		
Desenlace 1: Mortalidad total (mediana seguimiento 56 meses)												
1 ¹	randomise d trials	no seri ous risk	no serious inconsistenc y	no serious indirectness	serious ²	none	1065/8502 (12.5%)	1014/85 76 (11.8%)	RR 1.07 (0.98 to 1.16)	8 more per 1000 (from 2 fewer to 19 more)	 MODERA DA	CRITICA
Desenlace 2: Mortalidad cardiovascular (mediana seguimiento 56 meses)												
1 ¹	randomise d trials	no seri ous risk	no serious inconsistenc y	no serious indirectness	serious ²	none	620/8502 (7.3%)	603/857 6 (7%)	RR 1.04 (0.93 to 1.17)	3 more per 1000 (from 5 fewer to 12 more)	 MODERA DA	CRITICA
Desenlace 3: Eventos cardiovasculares mayores (mediana seguimiento 56 meses; variable compuesta de muerte CV, ACV o infarto de miocardio)												
1	randomise d trials	no seri ous risk	no serious inconsistenc y	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1200/8502 (14.1%)	1210/85 76 (14.1%)	RR 1.00 (0.93 to 1.09)	0 fewer per 1000 (from 10 fewer to 13 more)	 ALTA	CRITICA
Desenlace 4: Infarto de miocardio (fatal y no fatal) (mediana seguimiento 56 meses)												

1 ¹	randomised trials	no serious risk	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	438/8502 (5.2%)	413/8576 (4.8%)	RR 1.08 (0.94 to 1.23)	4 more per 1000 (from 3 fewer to 11 more)	MODERADA	CRITICA
Desenlace 5: Eventos cardiovasculares mayores (principal) (mediana seguimiento 56 meses; variable compuesta de muerte CV, ACV o Infarto de miocardio o hospitalización por IC)												
1	randomised trials	no serious risk	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1386/8502 (16.3%)	1412/8576 (16.5%)	RR 0.99 (0.92 to 1.07)	2 fewer per 1000 (from 13 fewer to 12 more)	ALTA	CRITICA
Desenlace 6: ACV (fatal y no fatal) (mediana seguimiento 56 meses)												
1 ¹	randomised trials	no serious risk	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	373/8502 (4.4%)	405/8576 (4.7%)	RR 0.93 (0.81 to 1.07)	3 fewer per 1000 (from 9 fewer to 3 more)	MODERADA	CRITICA
Desenlace 7: Abandonos por efectos adversos (mediana seguimiento 56 meses)												
1 ¹	randomised trial	no serious risk	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	2495/8502 (29.3%)	2099/8576 (24.5%)	RR 1.20 (1.14 to 1.26)	49 more per 1000 (from 34 more to 64 more)	ALTA	IMPOR TANTE

¹ ONTARGET (alrededor del 75% pacientes con cardiopatía isquémica; 48-49% con IAM, aprox 35% con angina; 69% con HTA)

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

2. Resumen de la evidencia.

En las últimas décadas, la historia natural de la cardiopatía isquémica se ha modificado enormemente, debido al gran auge adquirido por la cardiología intervencionista, de tal forma que, en la actualidad, es habitual realizar el estudio angiográfico de muchos de estos pacientes, así como, en su caso, la práctica de procedimientos de revascularización coronaria.

2.

Por este motivo, en los últimos estudios y meta-análisis publicados, bajo el epígrafe de cardiopatía coronaria estable, se incluyen tanto a pacientes con IAM previo, como a aquéllos con cardiopatía coronaria documentada angiográficamente (pero sin IAM previo), sometidos o no a procedimientos de revascularización, y a pacientes con cardiopatía coronaria sin angiografía (es decir, diagnosticada mediante criterios clínicos, electro o ecocardiográficos o técnicas isotópicas) (GPC 2007)

Al igual que en versiones anteriores de la guía se puede decir que la mayoría de los estudios no estudian específicamente el tema de los beneficios de antihipertensivos en población hipertensa con cardiopatía isquémica, sino más bien son ensayos de fármacos con propiedades antihipertensivas que se estudian en pacientes con cardiopatía isquémica independientemente de que sean hipertensos o no.

3.

4.

BETABLOQUEANTES

5.

6.

En versiones anteriores de la guía se recomendaba el uso de los betabloqueantes en base a los estudios que demuestran disminución de morbimortalidad con betabloqueantes, realizados en pacientes que han sufrido un IAM, con o sin disfunción sistólica y con resultados consistentes entre ellos (meta-análisis de Freemantle 1999, Yusuf 1985, Teo KK 1993, CAPRICORN 2001) . No se han encontrado nuevos ensayos clínicos del uso a largo plazo de betabloqueantes en pacientes que hayan sufrido un IAM.

7.

En pacientes que no han tenido IAM previo/angina, los betabloqueantes no han sido ensayados frente a placebo en grandes estudios con resultados de eventos cardiovasculares. Queda la duda de si se pueden extrapolar estos resultados positivos en IAM a la globalidad de la entidad "cardiopatía isquémica" y esta cuestión ha sido abordada en un estudio observacional (2) hallado en la búsqueda bibliográfica.

8.

En pacientes con angina, NICE ha publicado en 2011 una guía sobre angina estable(1), en la que se incluye la comparación de betabloqueantes frente a calcioantagonistas en ensayos clínicos en los que más del 60% sean pacientes con angina. Incluye, el ensayo INVEST, ya incluido en la versión anterior de esta guía, y con un tamaño de muestra de 22.576 pacientes, diseño PROBE y que compara las estrategias verapamil (+trandolapril) frente a la estrategia atenolol (+hidroclorotiazida) en paciente con cardiopatía isquémica (alrededor del 67% son pacientes con angina, 32% con IAM previo) que no encontraba diferencias significativas entre ambas estrategias en ninguna de las variables de resultado evaluadas.

9.

Betabloqueantes vs placebo

10.

Las evidencias provienen de un estudio observacional (2) realizado a partir del registro REACH, un registro internacional, observacional y prospectivo de pacientes con cardiopatía isquémica establecida, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica o al menos 3 factores de riesgo aterotrombóticos. En este estudio observacional se estudia la asociación entre el uso de betabloqueantes y los eventos cardiovasculares en tres cohortes de pacientes : cardiopatía isquémica con IAM previo, cardiopatía isquémica sin IAM previo y pacientes con factores de riesgo de cardiopatía. En las cohortes de pacientes con IAM previo y cardiopatía isquémica sin IAM previo el porcentaje de pacientes hipertensos es del 74% y 81% respectivamente y un porcentaje importante está tratado además con IECA, ARA II, diuréticos o calcioantagonistas.

Existen evidencias de baja o muy baja calidad, provenientes de este estudio observacional (2) ,de que **el uso de betabloqueantes no se asocia a una disminución de la morbimortalidad** cardiovascular (muerte, IAM no fatal, ictus no fatal o variable combinada de los tres) en pacientes con cardiopatía isquémica con o sin IAM previo.

Existe evidencia de muy baja calidad de que el uso de betabloqueantes podría aumentar la incidencia de la variable de resultados combinada de eventos cardiovasculares mayores (muerte, ictus o IAM) más hospitalización por eventos aterotrombóticos o procedimientos de revascularización HR 1.14 (1.03-1.27) en pacientes con cardiopatía isquémica pero sin IAM previo.

11.

Betabloqueantes vs calcioantagonistas

12.

En pacientes con cardiopatía isquémica (principalmente pacientes con angina estable), **no se encuentran diferencias entre betabloqueantes y calcioantagonistas** para las siguientes variables:

13.

14.	Muerte por todas las causas (2 ECA)	<i>evidencia de calidad moderada</i>
15.	Mortalidad cardiosvacular (3 ECA)	<i>evidencia de calidad baja</i>
16.	Infarto agudo de miocardio (2 ECA)	<i>evidencia de calidad baja</i>
17.	Hospitalizaciones por causa cardiovascular (1 ECA)	<i>evidencia de calidad alta</i>
18.	Calidad de vida (1 ECA)	<i>evidencia de calidad baja</i>

19.

20.

21. Episodios de angina/ semana (4 ECA) * *evidencia de calidad baja.*

22.

23. **Diferencia significativa pero no clínicamente relevante.*

24.

25.

Se dan menos abandonos debido a efectos adversos con los betabloqueantes que con los calcioantagonistas:

26.

27. *Abandonos por efectos adversos (1 ECA)* *evidencia de calidad baja*

28.

Otras evidencias

29.

Un subestudio del INVEST(3) en los pacientes con IAM previo, tampoco encuentra diferencias estadísticamente significativas en la variable principal (muerte por todas las causas, IAM o ictus) entre las dos estrategias.

30.

La búsqueda también halla dos meta-análisis(4, 5) sobre el uso de betabloqueantes para angina estable. Fen Shu 2012(4): En el artículo (búsqueda hasta junio 2010) se incluyen 26 ensayos con 6108 pacientes, en ensayos pequeños, heterogéneos y evidencia de calidad baja en genera. Los análisis realizados no quedan claros para la mayoría de los outcomes frente a placebo. Para la comparación con calcioantagonistas, no se incluye el ensayo INVEST.

Frente a placebo los OR señalados son los siguientes: Mortalidad OR 0.92 (0.62-1.38); IAM OR 0.84 (0.58-1.21).

Comparado con no tratamiento sí disminuye la mortalidad (0.20-0.79), pero no se señala bien la procedencia de los datos. En general, los datos poco congruentes, con IC muy amplios y en general muy poco fiables.

Del otro meta-análisis, sólo se dispone del abstract (5). No se encuentra evidencia estadísticamente significativa sobre el impacto de los BB en la mortalidad cuando se comparan con placebo (OR, 0.42; CI, 0.15-1.21) u otros antianginosos (OR, 0.98; CI, 0.86-1.10). Se señala también una tendencia para un mayor beneficio en la variable de mortalidad con los betabloqueantes cardioselectivos comparados con placebo.

31.

32.

IECA y ARA II

33.

En versiones anteriores de la guía se afirmaba que los beneficios de los IECA en pacientes que han sufrido un IAM con disfunción sistólica son claros, así como la equivalencia entre IECA y ARA II en esta entidad (Ver apartado de ICC).

34.

Su indicación en cardiopatía isquémica sin disfunción sistólica es más controvertida, ya que no todos los estudios realizados con IECA o ARA II en esta población han demostrado beneficios en morbimortalidad (Guía 2007). En la versión anterior de la guía se citaban dos meta-análisis de buena calidad (Danchin 2006 y Al-Mallah 2006) que coincidían en mostrar que los IECA, añadidos al tratamiento habitual disminuían la mortalidad total. En la búsqueda bibliográfica actual se hallan tres nuevas revisiones sistemáticas sobre el tema y una editorial científica. En esta última Danchin actualiza(6) los datos de su meta-análisis de 2006, incorporando un último estudio con IECAs, el IMAGINE, y obteniendo para el outcome de mortalidad un RR de 0,87 (0,81-0,94). En el resto de variables las diferencias también son estadísticamente significativas, excepto para la angina inestable.

35.

La RS más reciente (7) realiza un meta-análisis sobre los beneficios de IECA o ARA II frente a placebo en pacientes normotensos con aterosclerosis o con alto riesgo de sufrirla, concluyendo que disminuyen la variable compuesta de muerte cardiovascular, IAM o ictus.

Las otras dos revisiones sistemáticas son de 2009(8, 9), y están realizadas por el AHRQ, siendo una de ellas(9), una publicación derivada de la evaluación completa realizada por el AHRQ.

Se seleccionan estas últimas publicaciones por lo siguiente: se centran en pacientes con cardiopatía isquémica, utilizan el método GRADE en su evaluación, separan los beneficios de los IECA y de los ARA II y realizan la comparación con calcioantagonistas. Por el contrario, la RS de McAlister(7), si bien tiene el mérito de separar los resultados por grado de PAS y muestra resultados para los pacientes hipertensos, en su MA se incluyen ensayos de IC con disfunción sistólica así como otros de nefropatía diabética, donde los IECA han demostrado claro beneficio.

La guía NICE(1) sobre angina también analiza los beneficios de los IECA como prevención secundaria, utilizando tres de los ensayos incluidos en la revisión del AHRQ.

36.

IECA vs placebo

37.

Hay evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados, en la que los **IECA vs placebo** obtienen beneficio en las siguientes variables de resultado:

38.

- Muerte por todas las causas (6 ECA): RR 0.87 (0.81-0.94). *Evidencia de calidad moderada*
- Mortalidad cardiovascular (5 ECA): RR 0.83 (0.7-0.98). *Evidencia de calidad moderada*

- Infarto agudo de miocardio (6 ECA): RR 0.83 (0.7-0.98). *Evidencia de calidad moderada*
- Ictus (6ECA):RR 0.78 (0.63-0.97). *Evidencia de calidad moderada*

39.

No se dan diferencias (2 ECA) para la variable compuesta de muerte cardiovascular, IAM e ictus (evidencia de calidad moderada) RR 0.85 (0.72-1.01)

40.

Los IECA provocan mayor abandono por efectos adversos (3 ECA): RR 2,3 (1.34-3.95). *Evidencia de calidad baja.*

41.

42.

IECA vs calcioantagonistas

43.

Hay *evidencia de calidad baja*, (en la RS se contemplan dos ECA, CAMELOT, JMIC-B), de que para los **IECA vs calcioantagonistas** no se encuentran diferencias en las variables de resultado de mortalidad total, mortalidad cardiovascular, IAM o ictus, ni en los abandonos por efectos adversos.

44.

45.

ARA II vs placebo

46.

Hay evidencia proveniente de un ensayo clínico aleatorizado(10), (TRANSCEND), con un 74,8% de cardiopatía isquémica, 46,8% IAM, 47,8% angina, 76,5% HTA) en la que para **ARA II como tratamiento añadido vs placebo** no se encuentran diferencias en las variables de resultado:

47.

- Muerte por todas las causas. *Evidencia de calidad moderada*
- Mortalidad cardiovascular. *Evidencia de calidad moderada*
- Ictus. *Evidencia de calidad moderada*
- Mortalidad cardiovascular, ictus, IAM. *Evidencia de calidad moderada*

48.

49.

ARA II vs IECA

50.

Hay *evidencia de calidad alta*, proveniente de 1 ensayo clínico aleatorizado(11) (ONTARGET), en la que para los **ARA II vs IECA** no se encuentran diferencias en las variables de resultado de mortalidad total, variable compuesta de mortalidad cardiovascular, IAM o ictus, variable compuesta por la anterior más hospitalizaciones por ICC, y evidencias de calidad moderada (debido a imprecisión) de que no hay diferencias en las variables de IAM, ictus y mortalidad cardiovascular. :

51.

52.

IECA+ARA II vs IECA

53.

Por último hay *evidencia de calidad moderada o alta*, procedentes del mismo ensayo(11) (ONTARGET) de que la **combinación de IECA+ARA II frente al IECA** sólo no conlleva beneficios en ninguna de las variables anteriores. Sin embargo se dan más abandonos por efectos adversos RR 1.20 (1.14 to 1.26); *calidad de evidencia alta.*

54.

Efectos adversos

55.

En cuanto a los efectos adversos los ensayos principales con ARA (TRANSCEND y ONTARGET) no informan de la variable de abandonos de efectos adversos. La RS(8) de Coleman 2009, resume así la evidencia sobre efectos adversos de estos agentes:

56.

- Hipotensión: riesgo similar para IECAs vs placebo (ARA II no evaluado); *evidencia de calidad baja*

57.

riesgo mayor para IECAs vs calcioantagonistas; *evidencia de calidad baja*

58.

- Síncope: riesgo mayor para IECAs vs placebo; *evidencia de calidad baja.*

Sin datos para ARA II vs placebo

59.

Sin datos para IECAs vs calcioantagonistas o ARA II vs calcioantagonistas;

60.

- Tos: riesgo mayor para IECAs vs placebo (ARA II no evaluado); *evidencia de calidad baja*

61.

riesgo mayor para IECAs vs calcioantagonistas; *evidencia de calidad baja*

62.

- Angioedema: riesgo similar para IECAs vs placebo (ARA II no evaluado); *evidencia de calidad baja*

63.

Sin datos para IECAs vs calcioantagonistas;

- Hiperpotasemia: riesgo mayor para IECAs vs placebo; *evidencia de calidad baja*

64.

riesgo mayor para ARA II vs placebo; *evidencia de calidad baja*

65.

Sin datos para IECAs vs calcioantagonistas;

66.

Para la comparación IECA vs ARA II (ONTARGET)

67.

En la publicación original no se dan los datos de los intervalos de confianza pero sí la significación estadística. El % de abandonos total (sin especificar si por RAM) es menor para ARA II vs IECA (23% vs 24,5%), como también lo es el % de abandonos debido a tos (1,1% vs 4,2%) y angioedema (0,1% vs 0.3%). Sin embargo, el % de abandonos debido a hipotensión fue mayor para el grupo del ARA II (2,7% vs 1,7%). Los abandonos de bido a síncope, diarrea e insuficiencia renal fueron similares.

68.

69.

Para la combinación de IECA vs ARA II vs IECA :

70.

Se dan más abandonos debidos a efectos adversos en general, pero también debidos a hipotensión, síncope e insuficiencia renal (*evidencia de calidad moderada*). Los abandonos debido a tos se dan de manera similar (*evidencia de calidad moderada*) y los abandonos por angioedema también se dan de forma similar (*evidencia de*

calidad baja).

71.

72.

CALCIOANTAGONISTAS

73.

Para calcioantagonistas se ha encontrado un meta-análisis(12) que evalúa la seguridad en cardiopatía isquémica del uso de calcioantagonistas en 15 ECA con 47.694 pacientes, (fecha búsqueda hasta agosto 2008), con un seguimiento de más de 1 año. Es un MA en el que se comparan los calcioantagonistas frente a sus comparadores (3 ECA frente a IECA, 4 frente a BB y el resto frente a placebo). No realiza el análisis por subgrupo de comparador. En general frente a todos los comparadores el uso de calcioantagonistas no se asocia con un incremento de la mortalidad por todas las causas RR 0.99 (0.94-1.05), la mortalidad cardiovascular, el IAM, o IC y se dio una reducción en el riesgo de ictus (RR 0.79 (0.70-0.89) y también de la angina. En comparación con placebo también se halla una reducción del 28% en el riesgo de IC (0.73-0.92). Los resultados son similares para ambos, DHP y no DHP.

74.

75.

6 De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta N° 29 : *Población: Hipertensos con cardiopatía isquémica*
¿Cuál es la pauta de tratamiento antihipertensivo en pacientes con cardiopatía isquémica?
Intervención: Antihipertensivos
Comparación: Placebo/otros antiHTA
Perspectiva: Clínica

	Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional																																																																						
CALIDAD	C1 MB	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces:</th> <th>C1</th> <th>C2</th> <th>C3</th> <th>C4</th> <th>C5</th> <th>C6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Mortalidad</td> <td>MB</td> <td>Mo</td> <td>Mo</td> <td>Mo</td> <td>B</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>2. Mortalidad CV</td> <td>MB</td> <td>B</td> <td>Mo</td> <td>Mo</td> <td>B</td> <td>Mo</td> </tr> <tr> <td>3. IAM</td> <td>MB</td> <td>B</td> <td>Mo</td> <td>Mo</td> <td>B</td> <td>Mo</td> </tr> <tr> <td>4. Ictus</td> <td>MB</td> <td></td> <td>Mo</td> <td>Mo</td> <td>B</td> <td>Mo</td> </tr> <tr> <td>5. Eventos CV (muerte,IAM,ictus)</td> <td>MB</td> <td></td> <td>Mo</td> <td>Mo</td> <td></td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>6. Eventos CV + hospitalización</td> <td>MB</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>7. Abandonos por efectos adversos</td> <td></td> <td>B</td> <td>B</td> <td></td> <td>B</td> <td></td> </tr> <tr> <td>8. Calidad de vida</td> <td></td> <td>B</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>9. Ataques angina/semana</td> <td></td> <td>B</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces:	C1	C2	C3	C4	C5	C6	1. Mortalidad	MB	Mo	Mo	Mo	B	A	2. Mortalidad CV	MB	B	Mo	Mo	B	Mo	3. IAM	MB	B	Mo	Mo	B	Mo	4. Ictus	MB		Mo	Mo	B	Mo	5. Eventos CV (muerte,IAM,ictus)	MB		Mo	Mo		A	6. Eventos CV + hospitalización	MB					A	7. Abandonos por efectos adversos		B	B		B		8. Calidad de vida		B					9. Ataques angina/semana		B					C-1: BB vs placebo C-2: BB vs calcioantagonistas C-3: IECA vs placebo C-4: ARA II vs placebo C-5: IECA vs calcioantagonistas C-6: ARAII vs IECA C-7: IECA+ARAII vs IECA	Los objetivos son dobles en el caso de la angina. Por un lado reducir el riesgo de eventos y por otro disminuir la sintomatología de la propia angina
	Desenlaces:		C1	C2	C3	C4	C5	C6																																																																		
	1. Mortalidad		MB	Mo	Mo	Mo	B	A																																																																		
	2. Mortalidad CV		MB	B	Mo	Mo	B	Mo																																																																		
	3. IAM		MB	B	Mo	Mo	B	Mo																																																																		
	4. Ictus		MB		Mo	Mo	B	Mo																																																																		
	5. Eventos CV (muerte,IAM,ictus)		MB		Mo	Mo		A																																																																		
	6. Eventos CV + hospitalización		MB					A																																																																		
	7. Abandonos por efectos adversos			B	B		B																																																																			
	8. Calidad de vida			B																																																																						
9. Ataques angina/semana		B																																																																								
C2 B																																																																										
C3 Mo																																																																										
C4 Mo																																																																										
C5 B																																																																										
C6 Mo																																																																										
C7 Mo																																																																										
A: Alta, Mo: Moderada, B: Baja, MB: Muy Baja																																																																										

Pregunta N° 29 : *Población: Hipertensos con cardiopatía isquémica*
¿Cuál es la pauta de tratamiento antihipertensivo en pacientes con cardiopatía isquémica?
Intervención: Antihipertensivos
Comparación: Placebo/otros antiHTA
Perspectiva: Clínica

BENEFICIOS Y RIESGOS	C1	-----						C-1: BB vs placebo C-2: BB vs calcioantagonistas C-3: IECA vs placebo C-4: ARA II vs placebo C-5: IECA vs calcioantagonistas C-6: ARAII vs IECA C-7: IECA+ARAII vs IECA	En el observacional sobre el uso de BB un porcentaje importante de pacientes tratados con otros antihipertensivos de base. El estudio TRANSCEND no halla diferencias entre ARA II y placebo y esta ausencia de beneficio podría ser debido a que la población incluida estaba tratada concomitante en un alto porcentaje con otros fármacos para la prevención secundaria (antiagregantes, estatinas, betabloqueantes, etc.) Sin embargo el estudio ONTARGET, que hace la comparación directa entre IECA y ARA II no encuentra diferencias entre ambos tratamientos		
	C2	B=R									
	C3	B>R									
	C4	B=R									
	C5	B=R									
	C6	B=R									
	C7	B<R									
	B>R: Los beneficios superan ligeramente los riesgos/inconvenientes		<i>Desenlaces:</i>	C1	C2	C3	C4			C5	C6
			1. Mortalidad	SE	SE	B-I/M	SE			SE	SE
			2. Mortalidad CV		SE	B-I/M	SE			SE	SE
3. IAM			SE	SE	B-I/M	SE	SE	SE			
4. Ictus			SE	SE	B-I/M	SE	SE	SE			
5. Eventos CV (muerte,IAM,ictus)			SE		SE	SE		SE			
6. Eventos CV + hospitalización			SE					SE			
7. Abandonos por efectos adversos				P-B	P-R		SE				
8. Calidad de vida				P-B							
9. Ataques angina/semana		SE									
		B-I/M: Beneficio importante/Modesto; P-B: Poco beneficio; SE: Sin efecto; P-R: Pocos riesgos/ inconv R-I/M: Riesgos/incon importantes/Modestos									

<p>V A R I A B I L I D A D O P I N I Ó N D E P A C .</p>	<p>¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?</p>	<p>Poca incertidumbre y opiniones similares (sin variabilidad)</p>	<p>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes</p> <p>Opiniones probablemente similares</p>	<p>De acuerdo</p> <p>De acuerdo</p>	<p>Un estudio reciente(13) (Perret-Gullaume C, 2011) sobre actitudes de pacientes ancianos frente al tratamiento antihipertensivo establece en un 55-60% los ancianos que aceptarían un tratamiento antihipertensivo en cualquier escenario de resultado (IA, IC, ictus o muerte), y sólo 4-7% lo rechazan claramente. Es probable que estas opiniones sean extensibles a otro tipo de pacientes hipertensos, incluyendo los de prevención secundaria.</p> <p>MacLean 2012(14) explora los valores y preferencias de pacientes sobre tratamiento antitrombótico (con efectos adversos más graves que los del tratamiento HTA), y en general, encuentra que los pacientes dan mucha mayor disutilidad al ictus que la carga de tratamiento. En cuanto al IAM, se le da menor disutilidad que al ACV mayor (pero no menos que al ACV menor) y estaría en relación a los sangrados GI (efecto más grave que los de los antiHTA) en un 1:1 o 1:2.</p>	<p>El tratamiento antihipertensivo es un tratamiento con efectos adversos poco graves en general y bien aceptado por los pacientes, especialmente tras haber sufrido un evento cardiovascular.</p>
--	--	--	--	-------------------------------------	---	--

R E C U R S O S	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes son muy bajos en relación a los beneficios	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	De acuerdo De acuerdo	No se han buscado específicamente estudios farmacoeconómicos sobre el tratamiento antihpertensivo en cardiopatía isquémica.	En general, se considera que el coste de los antihpertensivos es bajo en relación a los costes ocasionados por los eventos evitados. Sin embargo, existen diferencias que pueden ser importantes en el coste entre los distintos medicamentos.
--	---	---	---	------------------------------	---	--

Balance de las consecuencias:	
C1: Betabloqueante vs placebo	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
C2: Betabloqueante vs calcioantagonistas	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
C3: IECA vs placebo	Las consecuencias deseadas claramente superan las consecuencias no deseadas
C4: ARA II vs placebo	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas
C5: IECA vs calcioantagonistas	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
C6: ARA II vs IECA	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
C7: ARA II + IECA vs IECA	Las consecuencias no deseadas superan las consecuencias

	deseadas
--	----------

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

Recomendación:	
C3: IECA vs placebo	Se recomienda la opción
C4: ARA II vs placebo	Se sugiere considerar la opción
C7: ARA II + IECA vs IECA	No se recomienda la opción

Redacción de la recomendación:

En pacientes hipertensos con angina estable se recomienda el uso de un betabloqueante o de un calcioantagonista

En pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica y función sistólica conservada se recomienda el uso de un IECA (o ARA II en caso de intolerancia). Se sugiere considerar los calcioantagonistas como una alternativa de tratamiento antihipertensivo en estos pacientes.

En pacientes con cardiopatía isquémica y función sistólica conservada que no han sufrido un IAM reciente y sin angina, no se puede hacer una recomendación sobre el beneficio específico del uso de los betabloqueantes.

No se recomienda la combinación de un IECA+ARA II en ausencia de disfunción sistólica

Razonamiento/Justificación de la recomendación: Existe evidencia de calidad moderada de que los IECA disminuyen los eventos cardiovasculares. No está claro que el efecto beneficioso sea independiente de su efecto como antihipertensivo, ya que no se han hallado diferencias con los calcioantagonistas, pero la calidad de la evidencia para esta comparación es baja. En cuanto a los ARA II, no se consideran de elección, por un lado porque no se han visto diferencias en eventos cardiovasculares frente a placebo y por otro, debido a su mayor coste en general frente a los IECA. Sin embargo, dado que en otro ensayo no se han encontrado diferencias frente al IECA, se considera que son una opción válida en caso de intolerancia frente a IECA.

En cuanto a los betabloqueantes, existen evidencias procedentes de un estudio observacional (calidad muy baja) de que el tratamiento con betabloqueantes frente a no tratamiento no disminuye la morbimortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica estable sin IAM previo, lo que podría poner en duda sus beneficios específicos en esta población. Sin embargo, la evidencia para su uso en pacientes tras el IAM reciente es fuerte (ver guía 2007) y también son útiles como antianginosos.

En pacientes con angina estable, hay evidencia de calidad baja que indica que no hay diferencias relevantes entre betabloqueantes y calcioantagonistas.

Hay evidencia de calidad moderada de que la combinación de IECA+ARA II frente al IECA no conlleva beneficios en ninguna de las variables anteriores. Sin embargo se dan más abandonos por efectos adversos.

En pacientes hipertensos de alto riesgo la combinación de IECA con CA-DHP es superior a la combinación de IECA con diurético en algunos resultados (IAM fatal y no fatal; abandono del tratamiento por efectos adversos) pero no en cuanto a disminución de la mortalidad total, ACV y hospitalización por insuficiencia cardíaca (Evidencia de calidad moderada)

Consideraciones para la implementación: Los betabloqueantes son fármacos de amplio uso en los pacientes con enfermedad coronaria, sobre todo en pacientes que han sufrido un IAM. La duración óptima del tratamiento con betabloqueante tras un síndrome coronario agudo es incierta.

En el caso de añadir un IECA al tratamiento de la cardiopatía isquémica se debe intentar alcanzar las dosis utilizadas en los ensayos clínicos (por ejemplo, ramipril 10 mg, perindopril 8 mg) sobre todo si no se ha alcanzado el objetivo de la TA deseado (Guía 2007).

Factibilidad: Factible en nuestro medio

Evaluación y prioridades de investigación: Comparaciones directas entre distintos grupos de fármacos

Comparación de las distintas dosis de IECA/ARA II

Utilidad de los betabloqueantes en la situación actual de pacientes que se han sometido a tratamientos de revascularización y tratados óptimamente con antiagregantes, estatinas, etc.

[

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	<u>Estrategia</u> de búsqueda	Fechas
Medline (PubMed o Ovid)	<ol style="list-style-type: none"> 1. exp antihypertensive agents/ 2. exp diuretics/ 3. exp calcium channel blockers/ 4. exp angiotensin converting enzyme inhibitors/ 5. exp adrenergic antagonists/ 6. exp angiotensin Receptor antagonists 7. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 8. exp myocardial ischemia/dt 9. exp cardiovascular diseases/mo, pc, co 10. 8 and 9 11. 7 and 10 limit 11 to yr=2007-2012 – reviews (best balance of sensitivity and specificity)" 13. limit 11 to yr=2007-2012 – meta-analysis.pt 14. limit 11 to yr=2007-2012 – randomized controlled trial.pt 15. observational.tw 16. 11 and 15 desde 2007 	2007-2012
Embase (Ovid)	<ol style="list-style-type: none"> 1. exp antihypertensive agents/ 2. exp diuretics/ 3. exp calcium channel blockers/ 4. exp angiotensin converting enzyme inhibitors/ 5. exp adrenergic antagonists/ 6. exp angiotensin Receptor antagonists 	2007-2012

	<p>7. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6</p> <p>8. exp ischemic heart disease/dt [Drug Therapy]</p> <p>9. exp angina pectoris/dt [Drug Therapy] 10783</p> <p>10. exp heart infarction/dt [Drug Therapy] 41743</p> <p>11. 8 or 9 or 10</p> <p>12. 7 and 11</p> <p>13. limit 12 a abstracts, English, randomized.tw</p>	
Cochrane (Willey)	<p>1. exp antihypertensive agents/</p> <p>2. exp diuretics/</p> <p>3. exp calcium channel blockers/</p> <p>4. exp angiotensin converting enzyme inhibitors/</p> <p>5. exp adrenergic antagonists/</p> <p>6. exp angiotensin Receptor antagonists</p> <p>7. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6</p> <p>8. coronary heart disease.kw,sh, ti</p> <p>9. myocardial infarction.kw,sh,ti</p> <p>10. stable angina.kw,sh,ti</p> <p>11. 8 or 9 or 10</p> <p>12. randomized controlled trial.pt</p> <p>13. meta-analysis.pt</p> <p>14 12 o 13</p> <p>17. 7 and 11 and 14</p> <p>18. limit 15 to yr=2007-2012</p>	2007-2012
Evidence Updates	<ul style="list-style-type: none"> - coronary artery disease hypertension - coronary artery disease ACE inhibitor - coronary artery disease angiotensin - coronary artery disease beta blockers - coronary artery disease calcium antagonists 	2007-2012

	- angina y las mismas.	
--	------------------------	--

Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Bangalore 2012	No
Bangalore 2009	Sí
Baker 2009	Sí
Coleman 2009 (AHRQ Report)	No
NICE. CG 126. 2011	No
Yusuf 2008-ONTARGET	Sí
Yusuf 2008-TRANSCEND	Sí

Anexo III. Forest Plot.

No aplicable

Anexo IV. Costes.

No aplicable

Anexo V. Bibliografía.

1. NICE. Stable Angina. CG126. [Internet]. London: National Institute for Health and care Excellence. 2011 [cited 1/12/2012]. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG126/Guidance/pdf/English>.
2. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, et al. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA*. 2012;308(13):1340-9.
3. Bangalore S, Messerli FH, Cohen JD, Bacher PH, Sleight P, Mancia G, et al. Verapamil-sustained release-based treatment strategy is equivalent to atenolol-based treatment strategy at reducing cardiovascular events in patients with prior myocardial infarction: an International Verapamil SR-Trandolapril (INVEST) substudy. *American Heart Journal*. 2008;156(2):241-7.
4. Shu dF, Dong BR, Lin XF, Wu TX, Liu GJ. Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(3):330-41.
5. Huang HL, Fox KA. The impact of beta-blockers on mortality in stable angina: a meta-analysis. *Scott Med J*. 2012;57(2):69-75.
6. Danchin N. Should angiotensin-converting enzyme inhibitors be used in all patients with coronary artery disease or restricted to those with a history of myocardial infarction or myocardial revascularization? *Arch Cardiovasc Dis*. 2009;102(2):81-3.
7. McAlister FA, Investigators RASMM-A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers are beneficial in normotensive atherosclerotic patients: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2012;33(4):505-14.
8. Coleman CI, Baker WL, Kluger J, et al. Comparative Effectiveness of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers Added to Standard Medical Therapy for Treating Stable Ischemic Heart Disease [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2009 Oct. (Comparative Effectiveness Reviews, No. 18.) Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK36476/>.
9. Baker WL, Coleman CI, Kluger J, Reinhart KM, Talati R, Quercia R, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II-receptor blockers for ischemic heart disease. *Ann Intern Med*. 2009;151(12):861-71.
10. Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9644):1174-83.
11. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-59.
12. Bangalore S, Parkar S, Messerli FH. Long-acting calcium antagonists in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122. United States 2009. p. 356-65.
13. Perret-Guillaume C, Genet C, Herrmann FR, Benetos A, Hurst SA, Vischer UM. Attitudes and approaches to decision making about antihypertensive treatment in elderly patients. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(2):121-8.
14. MacLean S, Mulla S, Akl EA, Jankowski M, Vandvik PO, Ebrahim S, et al. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: A systematic review: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. 2012;141(2_suppl):e1S-e23S.