

## PREGUNTAS CLÍNICAS N°19 Y N°20

### 19- ¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS DE LOS DISTINTOS FARMACOS UTILIZADOS COMO PRIMERA OPCIÓN EN PACIENTES HIPERTENSOS?

### 20- ¿CUÁL O CUALES SON LOS ANTIHIPERTENSIVOS DE ELECCIÓN?

Fecha de edición: Mayo 2014

## RESUMEN

### 1. Introducción.

En la GPC se actualiza, en relación al tratamiento farmacológico de la HTA en pacientes sin enfermedad asociada se propone lo siguiente:

Se recomiendan los diuréticos tiazídicos a dosis bajas como fármacos de primera elección por delante del resto de familias de antihipertensivos en el tratamiento inicial de la HTA no complicada.

Como alternativa a los diuréticos tiazídicos entre los fármacos de primera línea se recomiendan los Calcio-antagonistas (CA) e IECA.

Los ARA II no se consideran fármacos de primera elección en la HTA no complicada, pueden ser una alternativa a los IECA en caso de intolerancia.

No se recomiendan los Betabloqueantes (BB) como fármacos de primera línea en el tratamiento inicial de la HTA no complicada ni los Alfabloqueantes como tratamiento de primera elección en monoterapia.

### 2. Resumen respuesta en GPCs base.

El acuerdo entre ambas GPC base es parcial:

**NICE 2011:** Propone un IECA o ARA II de bajo coste como agente de primera línea en pacientes menores de 55 años y ARA-II de bajo coste en caso de intolerancia a los IECA. Para mayores de 55 años recomienda comenzar por un calcioantagonista y en caso de intolerancia o alto riesgo de insuficiencia cardíaca, diurético tipo tiazida (clortalidona o indapamida) excepto intolerancia. No recomiendan los betabloqueantes como terapia de primera línea en HTA.

Actualización publicada en marzo/2013: nuevas evidencias publicadas (hasta septiembre 2012) no afectan a estas recomendaciones.

**CHEP 2012:** Recomienda como tratamiento de inicio en monoterapia: diuréticos tiazídicos (Grado A), IECA (en pacientes no de raza negra, Grado B), calcioantagonistas de acción prolongada (Grado B) o ARA II (Grado B) y en pacientes de raza negra: diuréticos.

No recomiendan como tratamiento de primera línea para la hipertensión los alfabloqueantes ni los BB en pacientes de 60 años o mayores (Grado A); pueden considerarse los BB como terapia de inicio en monoterapia en menores de 60 años.

La edición de la Guía de 2014 mantiene las mismas recomendaciones.

### 3. Resumen de la evidencia.

Se han encontrado 8 RS(1-8) que pueden responder a la pregunta desde diferentes perspectivas (eficacia, seguridad y grupos farmacológicos considerados).

Los datos principales de efectividad provienen de una revisión sistemática(1) con metaanálisis en red, de 25 ECAs que evalúa la eficacia, en términos de morbilidad cardiovascular o mortalidad, de las distintas clases de antihipertensivos en prevención primaria en pacientes hipertensos sin comorbilidad cardiovascular; es la RS que mejor se ajusta a la pregunta considerada, el resto de RS incluyen pacientes de alto riesgo o en prevención secundaria.

#### **Diuréticos**

En **comparación con placebo/no tratamiento**, los diuréticos fueron mejores para mortalidad total, infarto de miocardio, ACV e insuficiencia cardíaca (*Evidencia de calidad moderada-alta*)

Los resultados son consistentes con una revisión sistemática Cochrane(2) de 2009 que explora la eficacia frente a placebo de los antihipertensivos de primera línea y encuentra al igual que la anterior, que los diuréticos disminuyen la mortalidad total, enfermedad coronaria (infarto, muerte súbita) e ictus.

En la **comparación entre diuréticos y betabloqueantes (BB)**, no hubo diferencias significativas en mortalidad total, ACV e incidencia de diabetes; sin embargo, los diuréticos fueron significativamente mejores que los BB para los resultados insuficiencia cardíaca (*Evidencia de calidad baja*) e infarto de miocardio (no así en la RS Wysonge(3), que no encuentra diferencias) (*Evidencia de calidad muy baja*).

En **comparación con los calcioantagonistas (CA)**, los diuréticos fueron significativamente mejores para insuficiencia cardíaca (*Evidencia de calidad moderada*), resultado consistente con otras dos RS(4, 5). No hubo diferencias significativas en mortalidad total. (*Evidencia de calidad moderada*) y ACV (*Evidencia de calidad baja*). Los diuréticos fueron peores que los CA en Incidencia de diabetes (*Evidencia de calidad moderada*).

En **comparación con los IECA**, no hubo diferencias significativas en mortalidad total, infarto de miocardio (*Evidencia de calidad moderada*), ACV (*Evidencia de calidad baja*) e insuficiencia cardíaca (*Evidencia de calidad muy baja*). Los diuréticos fueron significativamente peores para incidencia de diabetes (*Evidencia de calidad moderada*).

En relación a los **ARA II**, no hay estudios con comparaciones directas entre **diuréticos y ARA II**. En las comparaciones indirectas, los diuréticos fueron mejores que los ARA II en insuficiencia cardíaca (*Evidencia de calidad muy baja*); no hubo diferencias significativas para mortalidad total, infarto de miocardio y ACV (*Evidencia de calidad muy baja*). Los diuréticos fueron peores que los ARA II en incidencia de diabetes (*Evidencia de calidad baja*).

En **comparación con los alfabloqueantes**, los diuréticos fueron significativamente mejores para insuficiencia cardíaca (*Evidencia de calidad moderada*). No hubo diferencias significativas en mortalidad total, ACV e infarto de miocardio (*Evidencia de calidad baja*).

#### **Betabloqueantes (BB)**

En **comparación con placebo o no tratamiento**, los betabloqueantes fueron mejores para ACV e insuficiencia cardíaca (*Evidencia de calidad moderada*); no hubo diferencias significativas en mortalidad total ni infarto de miocardio (*Evidencia de calidad baja*), hallazgos consistentes con la RS de Wysonge(3).

En **comparación con calcioantagonistas (CA)**, los BB, basados en comparaciones indirectas, fueron peores en mortalidad total y ACV; no presentaron diferencias significativas en infarto de miocardio e incidencia de diabetes (*Evidencia de calidad muy baja*).

En la **comparación de BB con IECA** (comparaciones indirectas) no hubo diferencias significativas para ninguna de las variables de resultado (*Evidencia de calidad muy baja*).

En **comparación con ARA II**, los BB fueron peores en mortalidad total e incidencia de diabetes (*Evidencia de calidad moderada*); no hubo diferencias significativas para infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca (*Evidencia de calidad moderada*) y ACV (*Evidencia de calidad baja*).

En **comparación con alfabloqueantes** (solo comparaciones indirectas) no hubo diferencias significativas para ninguna de las variables de resultado (*Evidencia de calidad muy baja*).

Los resultados, en general, son consistentes con una RS Cochrane(3) de 13 ECAs que valora la eficacia y seguridad de los betabloqueantes en adultos con HTA (incluye estudios en prevención secundaria). Difieren en la comparación con inhibidores del sistema renina angiotensina en la reducción de ACV, en la que los BB fueron inferiores y mortalidad (sin diferencias significativas); asimismo, no encontró diferencia con diuréticos en enfermedad coronaria. Los BB, al igual que en la RS anterior, no fueron superiores a ningún otro antihipertensivo en ninguno de los resultados.

### **IECA**

En **comparación con placebo o no tratamiento**, los IECA fueron mejores para mortalidad total, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca (*Evidencia de calidad baja*) y ACV (*Evidencia de calidad moderada*).

En la misma línea, la revisión sistemática(2) de Wright (2009) concluye que los IECA disminuyen la mortalidad total, enfermedad coronaria (infarto, muerte súbita) e ictus.

En **comparación con los calcioantagonistas (CA)** los IECA fueron superiores para insuficiencia cardíaca, resultado consistente con otras dos RS(4, 5) e inferiores para ACV (*Evidencia de calidad baja*), al igual que en la RS Chen(4). No hubo diferencias significativas en mortalidad total (*Evidencia de calidad moderada*), infarto de miocardio e incidencia de diabetes (*Evidencia de calidad baja*).

En **relación a los ARA II**, no hay estudios con comparaciones directas entre IECA y ARA II en pacientes hipertensos sin comorbilidad. En las comparaciones indirectas, no hubo diferencias significativas entre IECA y ARA II, en ninguna de las variables de resultado estudiadas: Mortalidad total, infarto de miocardio, ACV, insuficiencia cardíaca, incidencia de diabetes (*Evidencia de calidad muy baja*).

En cualquier caso, los datos son consistentes con los resultados del estudio ONTARGET (Ver capítulo Cardiopatía Isquémica).

El M-A (20 ECAs) de van Vark (6) compara el efecto de IECA o ARA II frente a control (placebo, comparador activo o cuidado habitual) en la mortalidad total en pacientes hipertensos (incluidos pacientes con comorbilidad cardiovascular asociada o de alto riesgo). Los IECA comparados con el control se asociaron a una reducción significativa de mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular; sin embargo, los ARA II (13 ECAs) no redujeron la mortalidad total ni cardiovascular.

En **comparación con los alfabloqueantes** (solo comparaciones indirectas) los IECA fueron superiores para insuficiencia cardíaca (*Evidencia de calidad baja*); no hubo diferencias significativas en mortalidad total, infarto de miocardio ni ACV (*Evidencia de calidad muy baja*).

### **Calcioantagonistas (CA)**

En **comparación con placebo o no tratamiento**, los **CA** fueron superiores para mortalidad total, infarto de miocardio (*Evidencia de calidad moderada*), ACV e insuficiencia cardiaca (*Evidencia de calidad alta*).

En **comparación con los ARA II**, los CA fueron peores para incidencia de diabetes (*Evidencia de calidad moderada*); no hubo diferencias significativas para mortalidad total (*Evidencia de calidad alta*), infarto de miocardio, ACV e insuficiencia cardiaca (*Evidencia de calidad moderada*).

En **comparación con alfabloqueantes** (solo comparaciones indirectas), los CA fueron mejores para insuficiencia; no hubo diferencias en mortalidad total, infarto de miocardio y ACV (*Evidencia de calidad muy baja*).

Una RS Cochrane(4) (Chen 2010) de 18 ECAs compara los CA como terapia de primera línea en HTA frente a otros antihipertensivos en la prevención de eventos cardiovasculares mayores: No encuentra diferencias significativas entre CA y otros antihipertensivos en mortalidad total. Los CA fueron superiores en la reducción de ACV a BB, IECA y ARA II y superiores a ARA II en la reducción de IAM. Los CA incrementaron el resultado de Insuficiencia cardiaca congestiva comparados con diuréticos, IECA y ARA II.

Otra RS(7) explora el riesgo de insuficiencia cardiaca asociado al uso de los calcioantagonistas frente a otros fármacos, en pacientes hipertensos. Incluye pacientes de alto riesgo y en prevención secundaria. Al igual que en las RS anteriores, el riesgo de insuficiencia cardiaca fue mayor para los CA comparado con: diuréticos, IECA o ARA II. No hubo diferencias significativas para los CA comparados con betabloqueantes. Los resultados no se modificaron por tipo de CA (dihidropiridinas o no dihidropiridinicos).

### **Alfabloqueantes**

En **comparación con placebo** (solo comparaciones indirectas), los alfabloqueantes fueron mejores para ACV. No hubo diferencias significativas en el resto de variables de resultado (*Evidencia de calidad muy baja*).

En **comparación con ARA II** (solo comparaciones indirectas), los alfabloqueantes fueron peores para insuficiencia cardiaca; no hubo diferencias significativas en el resto de resultados: Mortalidad total, infarto de miocardio, ACV. (*Evidencia de calidad muy baja*).

### **ARA II**

En **comparación con placebo o no tratamiento** (solo comparaciones indirectas), los **ARA II** fueron mejores para mortalidad total, ACV e insuficiencia cardiaca; no hubo diferencias en infarto de miocardio (*Evidencia de calidad muy baja*).

### **Inhibidores directos de la renina (Aliskiren)**

No se han encontrado estudios con variables de resultados de morbimortalidad en pacientes hipertensos sin comorbilidad.

### **Antihipertensivos y riesgo de Cáncer**

Los datos provienen de una revisión sistemática (8) de 70 ECAs, que valora la asociación entre antihipertensivos y riesgo de cáncer (ARA II, IECA, BB, CA y diuréticos). Una gran proporción de los participantes incluidos tenían HTA, a menudo acompañada de otras condiciones como enfermedad coronaria y diabetes.

La revisión concluye que, el uso de diurético (*Evidencia de calidad baja*), ARA II, IECA, BB, CA (*Evidencia de calidad moderada*) no aumenta el riesgo de cáncer o muerte asociada al cáncer. No pudiéndose descartar un incremento de

riesgo asociado a la combinación de IECA + ARA II.

#### 4. De la evidencia a la recomendación.

##### **Balance beneficios y riesgos, opinión de los pacientes, recursos, balance de las consecuencias:**

En general, los beneficios de los antihipertensivos superan los inconvenientes, pudiendo haber diferencias en cuanto a efectos adversos entre ellos.

Frente a placebo, es claro el beneficio de los antihipertensivos, incluyendo los betabloqueantes, que aunque no disminuyen la mortalidad total ni el IAM, sí disminuyen la incidencia de ictus y de IC. No tienen efectos adversos graves y generalmente, son bien tolerados y aceptados por los pacientes.

Las diferencias entre los distintos antihipertensivos van a variar en función de la comparación y variable de resultado consideradas, aunque en general, puede decirse que el balance entre los beneficios y los riesgos son equilibrados para la mayoría de las comparaciones, exceptuando las comparaciones de BB y alfabloqueantes frente a otros antihipertensivos, en las que las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas.

Un estudio(9) 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 (IAM, IC, ictus o muerte), y sólo 4-7% lo rechazan claramente. Es probable que estas opiniones sean extensibles a otro tipo de pacientes hipertensos.

En términos generales, 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. Aunque se han comercializado genéricos de ARA II y se ha disminuido su coste, en general, siguen siendo más caros como grupo que otros antihipertensivos.

##### **Razonamiento justificación de la recomendación:**

Los diuréticos tipo tiazida (Evidencia de calidad alta), IECA (Evidencia de calidad moderada) y los Calcioantagonistas (Evidencia de calidad alta) disminuyen la mortalidad total y morbilidad cardiovascular frente a placebo/no tratamiento.

En general, no hay diferencias relevantes con calidad de evidencia alta entre los grupos de fármacos recomendados.

Los diuréticos son mejores que los CA (Evidencia de calidad moderada) y ARA II (Evidencia de calidad muy baja) para disminuir la insuficiencia cardíaca. Existe evidencia de que los diuréticos aumentan el riesgo de diabetes frente a CA, IECA (Evidencia de calidad moderada) y ARA II (Evidencia calidad baja).

Existe evidencia de calidad baja de que los IECA son superiores a los CA para insuficiencia cardíaca y peor para ACV.

La evidencia disponible de la superioridad de los ARA II frente a placebo en la HTA no complicada es insuficiente; solo se dispone de comparaciones indirectas (Calidad de la evidencia muy baja) y, en general, son más caros. No se han encontrado nuevas evidencias sólidas que modifiquen la recomendación de la versión anterior de la guía.

Los BB, como terapia de inicio de la HTA, producen frente a placebo o no tratar, reducciones modestas en enfermedad cardiovascular (Evidencia de calidad moderada-baja) , sin disminución significativa de la mortalidad total y son significativamente peores que otros fármacos antihipertensivos en algunas variables de resultados relevantes.

Los alfabloqueantes no son superiores a ninguna otra clase de antihipertensivo para ninguno de los resultados (Evidencia de calidad muy baja)

##### **Recomendación:**

Se recomienda como terapia de primera línea en HTA sin comorbilidad, seleccionar un diurético tipo tiazida a dosis bajas o un calcioantagonista o un IECA; considerando el perfil de efectos adversos individuales, costes y teniendo en cuenta las preferencias del paciente.

Se sugiere utilizar un ARA II de bajo coste como terapia de segunda línea en HTA.

Se sugiere no utilizar los betabloqueantes (BB) y alfabloqueantes como fármacos de primera línea en el tratamiento de la HTA.

**Consideraciones para la implementación:**

Considerar el coste individual de cada fármaco y perfil de efectos adversos individuales, teniendo en cuenta las preferencias del paciente.

**Factibilidad:**

Es factible en nuestro medio.

**Evaluación y prioridades para la investigación:**

- Explorar si hay diferencias entre los distintos tipos de betabloqueantes y si sus efectos son diferentes entre hipertensos jóvenes y ancianos.
- Explorar el riesgo de cáncer asociado a la combinación IECA + ARA II.
- Evaluar comparaciones directas entre ARA II y resto de antihipertensivos.
- Comparar los distintos tipos de CA ( DHP, no DHP).

## 5. Bibliografía.

1. Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Brors O, Madsen S, Njolstad I, Norheim OF, et al. Comparative effectiveness of antihypertensive medication for primary prevention. *BMC Med.* 2012;10:33.
2. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(3):CD001841.
3. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD002003.
4. Chen N, Zhou M, Yang M, Guo J, Zhu C, Yang J, et al. Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(8):CD003654.
5. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med.* 2011;171(5):384-94.
6. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J.* 2012.
7. Shibata MC, Leon H, Chatterley T, Dorgan M, Vandermeer B. Do calcium channel blockers increase the diagnosis of heart failure in patients. *Am J Cardiol.* 2010;106(2):228-35.
8. Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, Makani H, Grossman E, Wetterslev J, et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol.* 2011;12(1):65-82.
9. 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.