

¿Son los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina y los Antagonistas del Receptor de Angiotensina especialmente útiles en protección cardiovascular?

Luis Fransi Galiana

Médico de Familia. Centro de Salud calle Cuba (Vigo). Coordinador del grupo de Enfermedades Cardiovasculares de la AGAMFEC.

Gabriel Romero de Ávila Cabezón

MIR de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud calle Cuba (Vigo)

Cad Aten Primaria
Año 2009
Volume 16
Páx. 318-321

Artículo de referencia: Are Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers Especially Useful for Cardiovascular Protection?

Hean Teik Ong, FRCP, FACC, FESC. *Journal of the American Board of Family Medicine (JABFM) November–December 2009 Vol. 22 No. 6*

RESUMEN:

El artículo realiza una revisión objetiva de los ensayos clínicos en pacientes hipertensos que comparan IECAS/ARA II con otros antihipertensivos y de los que comparan IECAS/ARA II frente a placebo en pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares. Los ensayos seleccionados eran de alta calidad (con más de 500 pacientes, randomizados, con seguimiento de más de dos años y con criterios de valoración primaria de tipo clínico).

¿POSEEN LOS IECAS EFECTOS ESPECÍFICOS DE PROTECCIÓN CARDIOVASCULAR?

Los ensayos clínicos que comparan IECAs con otros antihipertensivos (UKPDS, CAPP, STOP-2, ALLHAT, ANBP-2, JMIC-B) generalmente no muestran diferencias en eventos cardiovasculares. Incluso en algunos se observan datos desfavorables:

En el estudio ALLHAT un IECA (lisinopril) comparado con diurético (clortalidona) presentaba mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, ictus y enfermedad cardiovascular combinada sin importar la presencia de diabetes, la función renal o la raza de los pacientes estudiados.

En el estudio JMIC-B realizado en hipertensos japoneses con enfermedad coronaria en que se comparaba un IECA con nifedipino retard después de tres años de seguimiento no hubo diferencias en eventos clínicos cardiovasculares entre ACA e IECAs, pero el diámetro mínimo de la luz coronaria disminuyó significativamente con IECAs y no se vio alterado con el uso de ACA. Algo similar se observó en el estudio CAMELOT mediante una técnica de ultrasonidos intravascu-

lar que mostró una progresión significativamente menor de la arteriosclerosis coronaria en los pacientes que tomaban amlodipino en comparación con placebo, mientras que no había diferencias en dicha progresión entre enalapril y placebo.

Con respecto a los estudios que comparan IECAS con placebo en pacientes con alto riesgo cardiovascular (HOPE, PROGRESS, EUROPA, CAMELOT y PEACE) no han obtenido resultados consistentes, y su interpretación es controvertida dado que los pacientes tratados siempre finalizaban el período con una TA menor comparada con aquéllos en el grupo placebo. Así en los dos estudios de este tipo en que se obtienen diferencias significativas (HOPE y EUROPA) hay datos que sugieren que dicha diferencia se debe al nivel de tensión arterial:

En el HOPE la TA se redujo en 3 mm Hg de TAS /y 3 mmHg de TAD (disminución 3/3) en medida tomada en consulta por la mañana con ramipril administrado en toma nocturna. Los autores del HOPE argumentaban que esta pequeña reducción en la TA no podía influir matemáticamente en la reducción de eventos cardiovasculares (que resultaba altamente significativa). Sin embargo un centro sueco participante del HOPE informó que, a pesar que la TA medida en consulta y la TA diurna fueron sólo levemente reducidas por ramipril, en su cohorte, la reducción de la TA ambulatoria de 24 horas (10/4 mm Hg) y de la TA nocturna (17/8 mm Hg) fue mucho mayor.

En el estudio EUROPA, en que se comparó perindopril a dosis de 8 mgr con placebo, la TA fue 9/4 mmHg menor en los pacientes del brazo del perindopril por lo que el beneficio obtenido puede de nuevo ser atribuido a la disminución de TA observada.

¿POSEEN LOS ARA II EFECTOS ESPECÍFICOS DE PROTECCIÓN CARDIOVASCULAR?

Existen, como en el caso de los IECA, estudios que comparan los ARA – II con otros fármacos en pacientes hipertensos (LIFE y VALUE) y aquéllos que los comparan con placebo en pacientes de alto riesgo cardiovascular (JIKEI, TRANSCEND y PROFESS).

Dirección para Correspondencia
luisricardo.fransi.galiana@sergas.es

El estudio LIFE dividió pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en un grupo de tratamiento con losartán y otro con atenolol. Se observó una marcada reducción de ictus en el grupo con losartán, y esto a su vez causó una reducción significativa en el criterio de valoración combinado de muerte, IM o ictus. La diabetes de nuevo comienzo fue menos frecuente en los pacientes que estaban tomando losartán. Cuando se revisaron únicamente los pacientes diabéticos del LIFE, el beneficio del losartán fue aún más evidente, aunque de forma sorprendente, la reducción de ictus con losartán no fue estadísticamente significativa en esta población diabética. Sin embargo, tan solo el 10% de pacientes estaban en monoterapia con losartán o atenolol al final del ensayo LIFE, de modo que eso puede llevarnos erróneamente a atribuir los mejores resultados clínicos tan solo a la superioridad de losartán sobre atenolol, cuando muy pocos pacientes estaban realmente en monoterapia. La TA sistólica media fue menor en pacientes que tomaban losartán en general y en los diabéticos, siendo por tanto posible que el beneficio resultara de una mayor reducción de la TA en el brazo con losartán. Más aún, trabajos recientes sugieren que los β -bloqueantes, y en especial atenolol, pueden ser menos útiles en pacientes hipertensos de más edad, y son especialmente débiles en la prevención de ictus, por lo que el estudio LIFE muestra en realidad la importancia de la reducción de la TA y la menor eficacia de atenolol en la prevención del ictus, no un efecto específico de protección cardiovascular por parte de losartán.

El estudio VALUE dividió a pacientes hipertensos en un grupo de tratamiento con valsartán y otro con amlodipino. La TA obtenida fue significativamente menor con amlodipino. Tras 4.2 años no había diferencias en cuanto al criterio de valoración primario, que consistía en la aparición de un primer evento cardíaco. Aunque la aparición de diabetes fue menor entre pacientes que tomaban valsartán, la incidencia de IM fue en cambio mayor entre ellos. Sin embargo, al corregirlo por la diferencia de TA, la incidencia de IM fue similar en los dos grupos. Los pacientes que alcanzaban un adecuado control tensional a los 6 meses evolucionaban mejor, con independencia del fármaco utilizado. Por tanto, el beneficio de un buen control tensional es así más importante que las diferencias entre fármacos antihipertensivos y el mejor perfil metabólico del brazo del ARA II no se tradujo en una reducción de los resultados adversos.

El JIKEI Heart Study randomizó a pacientes de alto riesgo con enfermedad cardiovascular a un tratamiento con valsartán 40 a 160 mg diarios u otro tratamiento que excluía ARA II. Después de 3.1 años de seguimiento, el criterio de valoración primario de mortalidad cardiovascular y morbilidad fue significativamente menor con valsartán, debido a una menor frecuencia de ictus y accidente isquémico transitorio, angina e insuficiencia cardíaca. Aunque la TA media inicial y final se informó como similar en todos los grupos, a los 6 meses era 2/2 mmHg menor en los pacientes tratados con el ARA II. Es por tanto debatible si la reducción en los resultados clínicos en el estu-

dio JIKEI se debería a un efecto beneficioso de valsartán o a los niveles más óptimos de TA alcanzados.

El estudio TRANSCEND incluía a pacientes intolerantes a IECAs que padecían de enfermedad cardiovascular previa o diabetes con lesión en órgano diana, separándolos en un grupo de tratamiento con telmisartán 80 mg diarios y otro placebo. Aunque la TA fue menor en 4.0/2.2 mm Hg en el grupo del telmisartán, el resultado compuesto primario (muerte de origen cardíaco, IM, ictus u hospitalización por insuficiencia cardíaca) fue similar en los dos grupos. La reducción en el resultado secundario (muerte de origen cardíaco, IM o ictus) fue de una significación límite. El TRANSCEND por tanto no demuestra con firmeza un papel de protección cardiovascular por parte de los ARA II.

En el estudio PROFESS, pacientes que habían sufrido recientemente un ictus isquémico fueron randomizados a un tratamiento con telmisartán 80 mg o placebo, y seguidos durante una media de 2.5 años. Aunque la TA fue 3.8/2.0 mm Hg menor en el grupo del telmisartán, el criterio de valoración primario (ictus recurrente) no se redujo significativamente. Los eventos cardiovasculares mayores, y la diabetes de nueva aparición tampoco disminuyeron de forma significativa.

¿CUÁL ES LA LECCIÓN QUE SACAMOS DEL ONTARGET?

El estudio ONTARGET buscaba responder dos cuestiones: si los ARA II son similares a los IECAs en eficacia terapéutica, y si su combinación podía producir incluso mejores resultados clínicos. Los pacientes, que sufrían enfermedad vascular o diabetes, fueron divididos en grupos de tratamiento con 10 mg de ramipril, 80 mg de telmisartán o ambos. El criterio de valoración primario era un compuesto de muerte cardiovascular, IM, ictus u hospitalización por insuficiencia cardíaca. Tras una mediana de 56 meses, comparados con ramipril no había diferencias en el criterio de valoración con telmisartán o con la combinación. El ONTARGET por tanto mostró que ARA II e IECAs son equivalentes en su eficacia clínica. La ausencia de reducción en los eventos cardiovasculares en el brazo que tomaba terapia combinada es también una evidencia que sugiere que el bloqueo del sistema renina-angiotensina no produce ningún efecto específico de protección cardiovascular. Aunque la combinación de ramipril y telmisartán redujo mejor la proteinuria comparada con ramipril solo, los eventos renales mayores (necesidad de diálisis, creatinina sérica en valores dobles de lo normal, y muerte) fueron sorprendentemente más altos en el grupo con combinación. Además, los efectos secundarios adversos fueron también mayores con combinación.

CONCLUSIONES

Por todos los datos comentados, los antagonistas del sistema renina-angiotensina no muestran propiedades específicas de protección cardiovascular, y no hay diferencias importantes entre los dis-

tintos fármacos antihipertensivos en su capacidad para reducir eventos cardiovasculares adversos. No se obtienen diferencias significativas en el criterio de valoración primario en la mayoría de ensayos comparativos realizados en pacientes hipertensos. En los estudios CAPPP (captopril vs β -bloqueante/diurético), ALLHAT (doxazosina, amlodipino, lisinopril vs clortalidona), LIFE (losartan vs atenolol), y VALUE (amlodipino vs valsartan), cuando un criterio de valoración cardiovascular mayor se redujo en uno de los brazos de tratamiento, fue siempre el brazo con el nivel alcanzado de TA más bajo el que mostró el mejor resultado clínico. Así, por tanto, en lugar de tratar de averiguar por qué los IECA/ARA-II pueden resultar cardioprotectores en algunos ensayos (LIFE) pero no en otros (CAPPP, ALLHAT, VALUE), el mensaje sencillo y consistente es que, cuanto más bajo sea el nivel alcanzado de tensión arterial, menores serán los episodios cardiovasculares en pacientes hipertensos. La ausencia de un efecto cardioprotector por parte de estos fármacos se refuerza por los resultados inconsistentes de los estudios que comparan IECAs y ARA II con placebo en pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares. Así, los estudios HOPE, EUROPA y el JIKEI Heart Study mostraron una reducción significativa de los episodios cardíacos, mientras que en los estudios PROGRESS, PEACE, CAMELOT, TRANSCEND y PRO-FESS no fue así.

El hecho que más cuestiona el efecto de protección cardiovascular de los antagonistas de la angiotensina se apoya en los resultados del estudio ONTARGET. Este estudio mostró que la combinación de IECAs y ARA II, cada uno a la mitad de su máxima dosis, consiguió reducir la tensión arterial, pero no disminuyó los episodios cardiovasculares, y produjo una mayor incidencia de eventos renales y otros efectos adversos. Si los IECAs y ARA II fueran especialmente útiles en la protección contra la enfermedad cardíaca, entonces lógicamente su combinación debería disminuir aún más los eventos cardiovasculares.

En cuanto a la incidencia de efectos adversos de los IECAs y ARA-II, hay que decir que no están libres de ellos. Así, en el estudio ALLHAT, la tasa de discontinuación en los pacientes que tomaban IECAs era mayor que en los que tomaban diurético, mientras que en VALUE la incidencia de mareo, cefalea, angina, diarrea y síncope fue significativamente mayor en pacientes a tratamiento con ARA II en comparación con aquéllos que tomaban calcioantagonista.

También es interesante considerar qué cifra de tensión arterial deberíamos intentar conseguir cuando buscamos reducir los eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo. Por los resultados de algunos estudios unas cifras tensionales de 135/80 mm Hg puede ser un objetivo razonable cuando se busca dicho objetivo. Aunque las revisiones epidemiológicas sugieren que el menor riesgo de enfermedad cardiovascular ocurre a una TA sistólica < 120 mm Hg, hacen falta nuevos estudios clínicos para decidir si un tratamiento farmacológico

para reducir la tensión por debajo de 135/80 mm Hg produce beneficio clínico.

Finalmente, es importante también recordar que todos los factores de riesgo cardiovascular requieren un manejo apropiado. Justamente como en el estudio ONTARGET se demostró que al bloquear de forma intensa el sistema renina-angiotensina no se obtiene un aumento del beneficio clínico, cuando se busca disminuir los eventos cardiovasculares es más fructífero abordar los distintos factores de riesgo que únicamente concentrarse en reducir los niveles de TA.

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO

- 1- En los pacientes hipertensos, los IECAs y ARA II son equivalentes, pero no superiores a otros fármacos antihipertensivos en cuanto a los efectos protectores cardiovasculares (GRADO A), y los eventos cardiovasculares clínicos se reducen con un estricto control de la tensión arterial (GRADO A).
- 2- En los pacientes con una función ventricular normal que poseen un alto riesgo cardiovascular, los IECAs y ARA II no ejercen efectos de protección cardiovascular más allá de su acción antihipertensiva (GRADO B), y los eventos cardiovasculares clínicos se reducen más eficazmente con el tratamiento de todos los factores de riesgo, incluyendo la normalización de los niveles de TA (a cifras de 135/80), y no con la adición de IECAs/ARA II al tratamiento de todos los pacientes (GRADO B).

COMENTARIO DEL ARTÍCULO

La neutralidad metabólica de los IECA/ARA-II, la disminución de la aparición de diabetes "de novo" en algunos ensayos clínicos con estos fármacos y algunos resultados de ensayos en pacientes con alto riesgo cardiovascular, habían hecho sospechar que tenían un efecto protector cardiovascular más allá de sus propiedades antihipertensivas. Sin embargo, tal como se describe en este artículo, dichos supuestos efectos protectores no tienen una base científica sólida, de forma que cuando se demuestra mejoría en algún parámetro clínico primario o secundario mayor, siempre puede ser atribuido a un mayor descenso de la presión arterial.

La comparación de diferentes fármacos y asociaciones de antihipertensivos se ha plasmado en numerosos estudios. Analizando sus resultados se han publicado varios metaanálisis con resultados diferentes: superioridad de las tiazidas en uno de ellos¹, equivalencia de todos los grupos en otro² y ausencia de efecto específico más allá del descenso de la PA un tercero³. El último metaanálisis publicado⁴ con casi un millón de pacientes compara cada grupo frente al resto de forma conjunta y sólo para cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular, no encontrando diferencias entre los distintos grupos excepto en la prevención de los ACV en que los calcioantagonistas se muestran ligeramente superiores y los betabloqueantes inferiores al resto y la protección extra que producen los betabloqueantes en el postinfarto.

De todo lo anterior se deduce que cada vez hay más datos de que lo importante es la reducción de las cifras tensionales y no el fármaco que se utilice. Incluso a este respecto hay que mencionar una reciente revisión Cochrane que concluye que los diuréticos tiazídicos a bajas dosis deben ser la primera opción de tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial en la mayoría de los pacientes, por las evidencias disponibles y su bajo coste⁵.

Otro tema de debate que surge en las conclusiones de este artículo es la cifra objetivo a conseguir para disminuir eventos cardiovasculares sin causar efectos secundarios que el autor sitúa en 135/80. En análisis "post hoc" de algunos ensayos clínicos se observa una reducción progresiva de eventos cardiovasculares con la reducción de las cifras tensionales hasta llegar a valores cercanos a 120/75, cifras a partir de las cuales el beneficio es muy dudoso e incluso en algunos ensayos en pacientes de alto riesgo se han detectado aumento de eventos coronarios en dichos niveles de presión arterial. Estos datos han hecho modificar en una publicación reciente las recomendaciones de la Sociedad Europea de HTA en el sentido de aconsejar cifras en el rango entre 130–139/ 80–85 en todos los pacientes hipertensos incluidos los diabéticos, coronarios y nefrópatas, intentando alcanzar las cifras más bajas entre dichos valores⁶.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*. 2003;289:2534-44.
- 2- Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet*. 2003;362:1527-35.
- 3- Staessen JA, Li Y, Thijs L, Wang JG, Staessen MA. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003-2004 secondary prevention trials. *Hypertens Res*. 2005;28:385-407.
- 4- Law MR, Morris JK. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665. doi:10.1136/bmj.b1665.
- 5- James M Wright, Vijaya M Musini. Fármacos de primera línea para la hipertensión (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 3 Art no. CD001841. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 6- Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Giuseppe Mancia et al. *Journal of Hypertension* 2009, 27:2121–2158