

## **PREGUNTA CLÍNICA N° 29**

### **¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO DE ELECCIÓN EN LA HTA CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA?**

**Fecha de actualización: Julio 2014**

## **RESUMEN**

### **1. Introducción.**

En la GPC a actualizar se hacían las siguientes recomendaciones:

- los BB son los fármacos de elección en hipertensos con historia de IAM (grado A) y con angina estable (grado B).
- 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).

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 (grado B), y en pacientes con cardiopatía isquémica como alternativa a los betabloqueantes (verapamil, amlodipino, nifedipino GITS) (grado B).

### **2. Resumen respuesta en GPCs base.**

Las GPC base difieren en sus recomendaciones parcialmente. La GPC canadiense recomienda un IECA o un ARA II para la mayoría de pacientes con HTA y enfermedad coronaria (Grado A) y para pacientes con angina estable se prefiere un BB como terapia inicial. (Grado B). También se pueden usar calcioantagonistas (Grado B). En pacientes de alto riesgo, cuando 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) y en ausencia de IC sistólica concomitante no recomienda la combinación IECA+ARA II (Grado B).

NICE propone tratar igual al hipertenso con cardiopatía isquémica que al de prevención primaria y remite a las guías específicas para las “indicaciones obligatorias” (“compelling indications”). En la guía de angina, con el fin de prevenir nuevos eventos, recomienda considerar el uso de un IECA en pacientes con angina estable y diabetes y como tratamiento sintomático recomienda ofrecer bien un betabloqueante bien un calcioantagonista como primera línea de tratamiento y cambiar a la otra opción o usar la combinación de los dos si los síntomas no se controlan bien en monoterapia.

### 3. 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 en muchos de estos pacientes, así como, en su caso, la práctica de procedimientos de revascularización coronaria.

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 anterior).

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.

#### **BETABLOQUEANTES**

##### **Betabloqueantes vs placebo**

En versiones anteriores de la guía se recomendaba el uso de los betabloqueantes en base a los estudios que demuestran disminución de morbilidad y mortalidad realizados en pacientes que han sufrido un IAM, con o sin disfunción sistólica. No se han encontrado nuevos ensayos clínicos del uso a largo plazo de betabloqueantes en pacientes que hayan sufrido un IAM. 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, con los siguientes resultados:

El uso de betabloqueantes no se asocia a una disminución de la morbilidad cardiovascular (muerte, IAM no fatal, ictus no fatal o variable combinada de los tres) en pacientes con cardiopatía isquémica con o sin IAM previo.

*Evidencia de calidad muy baja.*

El uso de betabloqueantes podría empeorar la variable de resultado 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. *Evidencia de calidad muy baja.*

Estas 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 dicho estudio se evalúa 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.

### **Betabloqueantes vs calcioantagonistas**

En pacientes con angina, NICE ha publicado en 2011 una guía sobre angina estable 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. En pacientes con cardiopatía isquémica (principalmente pacientes con angina estable), no se encuentran diferencias entre betabloqueantes y calcioantagonistas en los siguientes desenlaces: mortalidad total, mortalidad cardiovascular, IAM, hospitalizaciones por causa cardiovascular, calidad de vida (*Evidencia de calidad moderada* para la mortalidad total, *baja* para el resto de variables). Tampoco se dan diferencias clínicamente relevantes en los episodios de angina/semana (*Evidencia de calidad baja*). Se dan menos abandonos debido a efectos adversos con los betabloqueantes que con los calcioantagonistas (*Evidencia de calidad baja*).

Un subestudio del INVEST 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.

### **IECA y ARA II**

Según versiones anteriores de la guía 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 pregunta 32).

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). Dos MA de buena calidad utilizados en la versión anterior de la guía coincidían en mostrar que los IECA, añadidos al tratamiento habitual disminuían la mortalidad total. Nuevas revisiones sistemáticas muestran los siguientes resultados:

### **IECA vs placebo**

Los IECA vs placebo obtienen beneficio en las siguientes variables de resultado: muerte por todas las causas, mortalidad cardiovascular, IAM e ictus. No se dan diferencias para la variable compuesta de muerte cardiovascular, IAM e ictus (*evidencia de calidad moderada*). Los IECA provocan mayor abandono por efectos adversos (*evidencia de calidad baja*).

Estos datos son consistentes con una actualización del MA utilizado en la guía anterior.

### **IECA vs calcioantagonistas**

No se encuentran diferencias entre IECA y calcioantagonistas en las variables de resultado de mortalidad total, mortalidad cardiovascular, IAM o ictus, ni en los abandonos por efectos adversos (*evidencia de calidad baja*).

### **ARA II vs placebo**

La revisión sistemática sólo encuentra un ECA para la comparación de ARA II (como tratamiento añadido) vs placebo, concretamente, el ensayo TRANSCEND, (con un 74,8% de cardiopatía isquémica, 46,8% IAM, 47,8% angina, 76,5% HTA). No se encuentran diferencias en las variables de resultado de mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, ictus y la variable combinada de mortalidad cardiovascular, ictus (*evidencia de calidad moderada*).

### **ARA II vs IECA**

Hay *evidencia de calidad alta*, proveniente de 1 ensayo clínico aleatorizado, 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 evidencia de calidad moderada (debido a imprecisión) de que no hay diferencias en las variables de IAM, ictus y mortalidad cardiovascular.

### **IECA+ARA II vs IECA**

Hay *evidencia de calidad moderada o alta*, procedente del mismo ensayo (ONTARGET) 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 RR 1.20 (1.14 - 1.26); *calidad de evidencia alta*.

### **Efectos adversos**

Para la mayoría de los efectos adversos, la evidencia es insuficiente o de *calidad baja*, según esta RS. Se dan diferencias en los siguientes: hipotensión es mayor para IECA que para calcioantagonistas, el síncope mayor para IECA, tos mayor para IECA vs placebo e IECA vs calcioantagonista, hiperpotasemia riesgo mayor para IECA vs placebo y para ARA II vs placebo.

Según el estudio ONTARGET 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 debido a síncope, diarrea e insuficiencia renal fueron similares.

Para la combinación de IECA + ARA II vs IECA 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*).

### **IECA+antagonistas del calcio vs IECA+diurético (ver pregunta 25)**

El ensayo ACCOMPLISH es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, multicéntrico y con seguimiento a 36 meses que evalúa si la combinación de un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)-benazeprilo y un

bloqueante de los canales del calcio dihidropiridinico (CA-DHP)-amlodipino es superior a la combinación de un IECA con un diurético tiazídico-hidroclorotiazida en la prevención de eventos cardiovasculares (CV), en pacientes hipertensos (PAS > 160 mmHg o con tratamiento antihipertensivo) de alto riesgo CV (con enfermedad cardiovascular o renal o lesión de órgano diana o diabetes) y sin insuficiencia cardíaca. Un porcentaje alto eran pacientes con cardiopatía isquémica, 23% con IAM previo, 11% con hospitalización por angina inestable y 36% con revascularización coronaria previa). La tasa de abandonos del tratamiento por efectos adversos fue alta en ambos grupos (alrededor del 30%).

La **combinación IECA + CA-DHP** fue mejor que IECA + Diurético en: Infarto fatal y no fatal y en menos abandonos por efectos secundarios (*Evidencia de calidad moderada*).

No hubo diferencias significativas entre ambas asociaciones para: Mortalidad total, ACV fatal y no fatal, hospitalización por angina, hospitalización por insuficiencia cardíaca y revascularización coronaria (*Evidencia de calidad moderada*).

#### 4. De la Evidencia a la Recomendación.

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

La evidencia sugiere que los IECA frente a placebo mejoran la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con cardiopatía isquémica estable y que el balance beneficio riesgo es favorable. En el caso de los ARA II, 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.). El estudio ONTARGET, que hace la comparación directa entre IECA y ARA II, encuentra que el ARA II es no inferior al IECA en pacientes de alto riesgo cardiovascular.

Los ARA II presentan menos % de abandonos debido a efectos adversos pero las diferencias no son muy grandes y el mayor coste de éstos últimos, junto con la ausencia de beneficio en la comparación frente a placebo inclina la balanza a seleccionar el IECA por delante del ARA II.

En el caso de la combinación IECA + ARA II, el balance de las consecuencias se muestra desfavorable, ya que la combinación no mejora los desenlaces renales ni cardiovasculares y sí aumentan los efectos adversos, incluyendo el fallo renal. En población hipertensa con cardiopatía isquémica los beneficios de la combinación IECA/CA frente a IECA/DIU probablemente superan a las consecuencias no deseadas.

En el caso de la angina, los objetivos son dobles, por un lado, reducir el riesgo de eventos cardiovasculares y por otro disminuir la sintomatología de la propia angina. En relación al tratamiento sintomático, el beneficio-riesgo de betabloqueantes y calcioantagonistas es equilibrado, y en cuanto a la prevención de eventos cardiovasculares a largo plazo la evidencia se considera insuficiente para hacer una recomendación.

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. Un estudio 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 muy probable que estas opiniones sean extensibles a los hipertensos con cardiopatía isquémica, especialmente a los pacientes con angina, en los que el tratamiento antihipertensivo es además tratamiento sintomático.

En general, se considera que el coste de los antihipertensivos es bajo en relación a los costes ocasionados por los eventos evitados y que es más eficiente a medida que el riesgo de sufrir un evento aumenta, como sería el caso de la prevención secundaria. Sin embargo, existen diferencias que pueden ser importantes en el coste entre los distintos medicamentos y entre las distintas combinaciones de tratamiento (ver pregunta 23-25).

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

Existe evidencia de calidad moderada de que los IECA disminuyen los eventos cardiovasculares en cardiopatía isquémica estable sin disfunción sistólica. 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, 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), aunque la duración óptima del tratamiento es incierta. 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).

#### **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.

**Consideraciones para la implementación:**

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:**

Es factible en nuestro medio

**Evaluación y prioridades para la 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.

## 5. Bibliografía.