

LA BIBLIOTECA COCHRANE PLUS  
2016 NÚMERO 3 ISSN 1745-9990



## FARMACOTERAPIA ANTI HIPERTENSIVA PARA LA PREVENCIÓN DE LA MUERTE CARDÍACA SÚBITA EN PACIENTES HIPERTENSOS

GARRY TAVERNY(1), YANIS MIMOUNI (2), ANNE LEDIGARCHER(3), PHILIPPE CHEVALIER (3), LUTGARDE THIJS(4), JAMES M WRIGHT (5), FRANCOIS GUEYFFIER (6)

JOHN WILEY & SONS.

(1)Université Claude Bernard Lyon 1, UMR5558 - Service de Pharmacologie Clinique et Essais Thérapeutiques, Lyon, France  
 (2) Clinical Investigation Center – Hospices Civils de Lyon CIC1407/INSERM/UCB Lyon/UMR5558, EPICIME (Epidémiologie, Pharmacologie, Investigation Clinique et Information médicale, Mère-Enfant), Groupement Hospitalier Est - Bâtiment "Les Tilleuls", 59 Boulevard Pinel, Bron, France 69677 Bron Cedex.

(3) Lyon, France

(4) KU Leuven, Department of Cardiovascular Sciences, Kapucijnenvoer 35, Box 7001, Leuven, Belgium, 3000

(5) University of British Columbia, Department of Anesthesiology, Pharmacology and Therapeutics, 2176 Health Sciences Mall, Vancouver, Canada, V6T 1Z3

(6) Hôpital Cardio-Vasculaire et Pneumologique Louis Pradel, UMR5558, CNRS et Université Claude Bernard - Service de Pharmacologie Clinique et Essais Thérapeutiques, Lyon, France

### Información de contacto

Garry Taverny. Université Claude Bernard Lyon 1, UMR5558 - Service de Pharmacologie Clinique et Essais Thérapeutiques, Lyon, France  
 E-mail: garry.taverny@gmail.com

Cómo citar la revisión: Taverny G, Mimouni Y, LeDigarcher A, Chevalier P, Thijs L, Wright J, Gueyffier F. Farmacoterapia antihipertensiva para la prevención de la muerte cardíaca súbita en pacientes hipertensos. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016 Issue 3. Art. No.: CD011745. DOI: 10.1002/14651858.CD011745

El texto original de cada Revisión (en inglés) está disponible en [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com).

Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd. © John Wiley & Sons, Ltd.

### RESUMEN

#### Antecedentes

La hipertensión es un problema importante de salud pública debido a los riesgos asociados de accidente cerebrovascular y eventos cardiovasculares. A menudo se utilizan fármacos antihipertensivos debido a que se cree que la disminución de la presión

arterial previene los eventos cardíacos, incluido el infarto de miocardio y la muerte súbita (muerte por causa desconocida en el transcurso de una hora desde la aparición de síntomas agudos o en el transcurso de 24 horas de observación del paciente vivo y sin síntomas).

## Objetivos

Evaluar los efectos de la farmacoterapia antihipertensiva para la prevención de la muerte súbita, el infarto de miocardio no mortal y el infarto de miocardio mortal entre los pacientes hipertensos.

## Estrategia de búsqueda

Se hicieron búsquedas en el registro especializado del Grupo Cochrane de Hipertensión (*Cochrane Hypertension Specialised Register*) (todos los años hasta enero 2016), Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*) (CENTRAL) vía Registro Cochrane de Estudios en línea (*Cochrane Register of Studies Online*) (2016, número 1), Ovid MEDLINE (1946 hasta enero 2016), Ovid EMBASE (1980 hasta enero 2016) y en ClinicalTrials.gov (todos los años hasta enero 2016).

## Criterios de selección

Todos los ensayos aleatorios que evaluaran cualquier farmacoterapia antihipertensiva para la hipertensión definida, de ser posible, como una presión arterial sistólica inicial en reposo de al menos 140mmHg o una presión arterial diastólica en reposo de al menos 90mmHg. Las comparaciones incluyeron uno o más fármacos antihipertensivos versus placebo o versus ningún tratamiento.

## Obtención y análisis de los datos

Los autores de la revisión extrajeron los datos de forma independiente. Los resultados evaluados fueron la muerte súbita, el infarto de miocardio mortal y no mortal y el cambio en la presión arterial.

## Resultados principales

Se incluyeron 15 ensayos (39908 participantes) que evaluaron la farmacoterapia antihipertensiva durante un período medio de seguimiento de 4.2 años. Esta revisión aporta pruebas de calidad moderada que muestran que los fármacos antihipertensivos no reducen la muerte súbita (cociente de riesgos [CR] 0.96; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.81 a 1.15) aunque reducen el infarto de miocardio no mortal (CR 0.85; IC del 95%: 0.74; 0.98; reducción del riesgo absoluto [RRA] 0.3% durante 4.2 años) y el infarto de miocardio mortal (CR 0.75; IC del 95%: 0.62 a 0.90; RRA 0.3% durante 4.2 años). Los retiros debido a los efectos adversos aumentaron en el grupo de farmacoterapia hasta el 12.8% en comparación con el 6.2% en el grupo de ningún tratamiento.

## Conclusiones de los autores

Aunque los fármacos antihipertensivos reducen la incidencia del infarto de miocardio mortal y no mortal, no parecen reducir la incidencia de muerte súbita. Este hecho indica que la muerte cardíaca súbita puede no ser causada principalmente por el infarto de miocardio agudo. Se necesitan estudios de investigación continuos para determinar las causas de la muerte cardíaca súbita.

## RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

### Los fármacos utilizados para disminuir la presión arterial no reducen la muerte súbita

La hipertensión aumenta los riesgos de accidente cerebrovascular y ataque cardíaco. En los pacientes con elevaciones moderadas de la presión arterial, los fármacos que disminuyen la presión arterial reducen la incidencia de accidente cerebrovascular y ataque cardíaco. No se conoce si los fármacos que disminuyen la presión arterial reducen la muerte súbita (muerte por causa desconocida en el transcurso de una hora desde la aparición de síntomas agudos o en el transcurso de 24 horas de observación del paciente vivo y sin síntomas). Se encontraron 15 ensayos que incluyeron a 39908 pacientes y que investigaron si los fármacos para la disminución de la presión arterial reducen la muerte súbita. Esta revisión presenta pruebas de calidad moderada que indican que los fármacos para la disminución de la presión arterial reducen los ataques cardíacos, aunque no parecen reducir la muerte cardíaca súbita. Este hecho indica que la muerte cardíaca súbita puede no ser causada principalmente por el ataque cardíaco. Se necesitan estudios de investigación continuos para determinar las causas de la muerte cardíaca súbita.

## ANTECEDENTES

### Descripción de la condición

La hipertensión es un problema importante de salud pública debido a los riesgos asociados de accidente cerebrovascular y eventos cardiovasculares. Con mayor frecuencia es de origen desconocido, es relativamente fácil de detectar y puede reducirse con fármacos antihipertensivos.

Hay cuantiosos datos epidemiológicos que apoyan la relación bien conocida entre la presión arterial y el riesgo de enfermedades cardiovasculares, en particular la importancia de la presión arterial sistólica como un determinante del riesgo (Glynn 2010).

La cardiopatía coronaria grave se manifiesta y se capta en los ensayos mediante tres resultados diferentes: infarto de miocardio no mortal, infarto de miocardio mortal y muerte cardíaca súbita. El tratamiento antihipertensivo podría tener diferentes efectos sobre diferentes resultados y algunos autores de estudios sospechan que podría aumentar la incidencia de muerte cardíaca súbita (Hoes 1994), que se define como la muerte súbita inesperada en el transcurso de una hora desde la aparición de síntomas agudos o en el transcurso de 24 horas de observación del paciente vivo y sin síntomas (Chugh 2004).

La mayoría de las revisiones se han centrado en los efectos de los fármacos para la disminución de la presión arterial en el infarto de miocardio mortal y no mortal total, pero no específicamente en la muerte cardíaca súbita. En cambio, la muerte cardíaca súbita se incluye en la clasificación de infarto de miocardio total debido a que se supone que es completamente, o con mayor frecuencia,

causada por el infarto de miocardio agudo. En realidad, la muerte cardíaca súbita podría tener varias causas no relacionadas con el infarto de miocardio agudo (ver a continuación) (Zheng 2001).

### **Descripción de la intervención**

La intervención de interés en esta revisión sistemática es cualquier fármaco antihipertensivo utilizado solo o en combinación con otros fármacos antihipertensivos como parte del tratamiento de atención progresiva. El control en esta revisión es placebo o ningún tratamiento.

### **De qué manera podría funcionar la intervención**

Los fármacos antihipertensivos disminuyen la presión arterial a través de diversos mecanismos. Las principales clases de fármacos antihipertensivos incluyen diuréticos tiazidas, betabloqueantes, fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina, bloqueantes de los canales del calcio, vasodilatadores directos, fármacos centralmente activos y otros. Varias revisiones sistemáticas han mostrado los efectos beneficiosos de la farmacoterapia antihipertensiva sobre la reducción de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en pacientes de todas las edades con hipertensión moderada a grave (Gueyffier 1999; Musini 2009). En este momento no se conoce si los efectos beneficiosos del tratamiento antihipertensivo superan los efectos perjudiciales en los pacientes con hipertensión leve sin complicaciones (grado 1) (Diao 2012; Sundström 2015).

Se ha formulado la hipótesis, aunque no se ha probado, de que los efectos beneficiosos de los fármacos antihipertensivos en cuanto a la reducción de la incidencia de accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca son mediados a través de la reducción de la presión arterial. Si lo anterior es correcto, todos los fármacos que reducen la presión arterial al mismo grado deberían presentar la misma efectividad para reducir los eventos cardiovasculares. Algunas pruebas indican que este no es el caso y que las diferentes clases de fármacos antihipertensivos presentan efectos diferenciales sobre diferentes resultados (Chen 2010; Wiysonge 2012; Wright 2009; Xue 2015).

Los efectos de los fármacos antihipertensivos sobre la muerte cardíaca súbita son potencialmente más complicados debido a que la muerte cardíaca súbita podría ser causada por el infarto agudo de miocardio, aunque también podría ser resultado de la arritmia espontánea mortal (fibrilación ventricular, torsade de pointes, asistolia) u otro evento mortal súbito (p.ej. rotura de aneurisma aórtico, hemorragia intracerebral). Una clase particular de fármacos antihipertensivos podría ser beneficiosa para una causa y nociva para otra. No se pueden descartar otras causas de muerte súbita debido a que las autopsias no se realizan sistemáticamente, incluso en los casos de muerte súbita en un ensayo aleatorio.

### **Porqué es importante realizar esta revisión**

Ninguna revisión sistemática publicada ha comparado los efectos

de los fármacos antihipertensivos versus placebo o ningún tratamiento sobre la incidencia de muerte cardíaca súbita. Si la farmacoterapia antihipertensiva o una clase específica de tratamiento antihipertensivo aumenta la muerte cardíaca súbita, es importante establecer este efecto debido a que plantea preguntas importantes: ¿Es apropiado incluir la muerte cardíaca súbita bajo la clasificación de infarto de miocardio total? ¿Los enfoques disponibles para prevenir el aumento de la muerte cardíaca súbita se asocian con el uso de fármacos antihipertensivos? ¿Los pacientes con un riesgo particularmente mayor de muerte cardíaca súbita se pueden identificar y tratar de forma diferente?

### **OBJETIVOS**

Evaluar los efectos de la farmacoterapia antihipertensiva para la prevención de la muerte cardíaca súbita, el infarto de miocardio no mortal y el infarto de miocardio mortal entre los pacientes hipertensos.

### **MÉTODOS**

#### **Criterios para la inclusión de los estudios para esta revisión**

##### **Tipos de estudios**

Ensayos clínicos aleatorios de fármacos antihipertensivos en pacientes predominantemente hipertensos (>50%) con una duración del seguimiento de al menos un año. Los ensayos debían incluir un grupo control comparativo que recibiera placebo o ningún tratamiento.

Se excluyeron los ensayos que compararon dos tratamientos antihipertensivos específicos sin placebo o sin tratamiento control, los ensayos de dispositivos para la disminución de la presión arterial y los ensayos que proporcionaron intervenciones multifactoriales. Los ensayos tenían que proporcionar datos sobre la incidencia de la muerte cardíaca súbita entre los participantes en los grupos de tratamiento y control.

##### **Tipos de participantes**

La mayoría de los participantes debían haber presentado hipertensión (>50%) al inicio. La hipertensión se define como una presión arterial sistólica (PA sistólica) inicial en reposo de al menos 140mmHg o una presión arterial diastólica (PA diastólica) inicial en reposo de al menos 90mmHg.

Los ensayos no estuvieron limitados por un factor o riesgo inicial. Se excluyeron los ensayos que seleccionaron a los participantes en el primer mes después de un evento cardiovascular agudo.

##### **Tipos de intervenciones**

###### **Intervenciones terapéuticas**

Clases de fármacos antihipertensivos, incluidos los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los antagonistas de los receptores de angiotensina, los inhibidores de renina, los bloqueantes betaadrenérgicos, los betabloqueantes alfa y

beta combinados, los bloqueantes de los canales del calcio, los diuréticos, los bloqueantes alfaadrenérgicos, los simpaticolíticos centrales, los vasodilatadores directos y los fármacos antihipertensivos con mecanismos de acción desconocidos.

#### Intervenciones control

Placebo y ningún tratamiento.

#### **Tipos de medida de resultado**

##### Medidas de resultado principales

Muerte cardíaca súbita.

##### Medidas de resultado secundarias

- Infarto de miocardio mortal.
- Infarto de miocardio no mortal.
- Retiros debidos a eventos adversos.

#### **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Para una presentación detallada de los resultados y de los gráficos, ver la versión PDF en inglés de esta revisión.

#### **Resumen de los resultados principales**

Quince ensayos evaluaron la farmacoterapia antihipertensiva con diversas clases de fármacos en 39 908 pacientes con hipertensión, con períodos de seguimiento que variaron de 1.5 a nueve años (media de 4.2 años).

Esta revisión sistemática demuestra que no se ha probado que la farmacoterapia antihipertensiva utilizada en el tratamiento de los pacientes hipertensos reduzca significativamente la muerte cardíaca súbita (cociente de riesgos [CR] 0,96; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.81 a 1.15). Por el contrario, en los mismos ensayos el tratamiento antihipertensivo redujo el infarto de miocardio no mortal (CR 0.85; IC del 95%: 0.74 a 0.98) y el infarto de miocardio mortal (CR 0.75; IC del 95%: 0.62 a 0.90).

Estos resultados indican que la muerte cardíaca súbita no es completamente o principalmente causada por el infarto agudo de miocardio; si este fuese el caso, se habría reducido con el tratamiento antihipertensivo a un grado similar (p.ej. CR 0.72 a 0.82). Por lo tanto, la muerte cardíaca súbita con mayor frecuencia podría ser resultado de un trastorno no afectado por el tratamiento antihipertensivo, o más probablemente es causada en parte por el infarto de miocardio agudo y se reduce mediante el tratamiento antihipertensivo y es causada en parte también por otro mecanismo (p.ej. arritmias ventriculares), que se potencia con el tratamiento antihipertensivo, lo que da lugar a un efecto general nulo.

La hipertensión es un factor de riesgo conocido de hipertrofia cardíaca. El aumento de la masa ventricular izquierda detectado

en la ecocardiografía se asocia con un mayor riesgo de muerte cardíaca súbita después de considerar otros factores de riesgo conocidos de enfermedades coronarias (Haider A). Sin embargo, no está claro si los tratamientos antihipertensivos que promueven la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda reducirían el riesgo de muerte súbita (Messerli 1999).

Estos hechos dan lugar a que la falta de una reducción del riesgo de muerte súbita sea difícil de explicar, a menos que se suponga que al menos algunos fármacos antihipertensivos puedan aumentar la incidencia de muerte súbita. Durante mucho tiempo se ha sospechado que los diuréticos inducen potencialmente la muerte súbita al causar hipopotasemia y una arritmia ventricular posterior (Hoes 1995). Por otro lado, se supone que los betabloqueantes previenen la muerte súbita causada por la arritmia (Hjalmarson 1997; Kaplan 1997), al menos para la prevención secundaria del infarto de miocardio.

En esta revisión se estudió esta posibilidad al realizar un análisis de subgrupos de los diuréticos versus control para la muerte cardíaca súbita; se encontró que el cociente de riesgos agrupado de 1.08 (IC del 95%: 0.82 a 1.43) no afirmó un efecto diferencial para los diuréticos, y el efecto agrupado para otros fármacos no fue diferente (CR 0.94; IC del 95%: 0.74 a 1.19). Sin embargo, debido a que hubo pocos ensayos que utilizaron otros fármacos antihipertensivos de primera línea, el análisis de subgrupos no fue una buena prueba de dicha posibilidad.

La muerte súbita representa el 19.4% de las muertes totales y es más frecuente que el infarto de miocardio mortal (13.4% de las muertes totales). Se ha calculado que el 40.7% de las muertes súbitas se debe a causas coronarias (Loire 1996), lo que proporciona la justificación de su inclusión dentro de los eventos coronarios principales. En Norteamérica y Europa la incidencia anual varía de 50 a 100 por 100000 en la población general (Byrne 2008; Chugh 2004; Vreede-Swagemakers 1997; Vaillancourt 2004).

El hecho de que la farmacoterapia antihipertensiva no prevenga esta causa frecuente de muerte es un motivo de preocupación para la salud pública. Una mejoría importante en la prevención de las muertes coronarias observada durante las dos últimas décadas es el resultado de la angioplastia coronaria en el síndrome coronario agudo. Sin embargo, estos resultados no ponen en duda la prescripción de fármacos antihipertensivos que aún se asocian con una reducción significativa de los eventos coronarios y cerebrovasculares. Lo anterior indica que se necesitan estudios de investigación adicionales para determinar las causas de la muerte súbita. También indica que la muerte cardíaca súbita puede ser un nombre poco apropiado y que, hasta que se haya logrado una buena estimación de sus diferentes causas, sería mejor denominarla "muerte súbita".

## **Exhaustividad y aplicabilidad de la evidencia**

Esta revisión integral aporta las pruebas más actualizadas de los ensayos controlados aleatorios disponibles. Se realizó el mayor esfuerzo para establecer contacto con los autores de los estudios para recopilar datos sobre la muerte cardíaca súbita de los estudios más recientes (HOPE 2000; HYVET 2008; HYVET-Piloto 2003), pero no proporcionaron información. No se aplicaron restricciones de idioma en la selección de estudios.

## **Calidad de la evidencia**

En general, el riesgo de sesgo de los estudios incluidos en esta revisión se consideró moderado a bajo. Sin embargo, solamente seis de los 15 ensayos (53%) describieron el método de ocultación de la asignación. La mayoría de los ensayos con una ocultación incierta de la asignación se describieron como “aleatorios” y los autores de los estudios no aportaron otros detalles. Algunos autores de los estudios señalaron que estos ensayos fueron doble ciego pero no ofrecieron información acerca de cómo se logró dicho cegamiento.

## **Sesgos potenciales en el proceso de revisión**

En general, el riesgo de sesgo de los estudios incluidos en esta revisión se consideró moderado a bajo. Sin embargo, solamente seis de los 15 ensayos (53%) describieron el método de ocultación de la asignación. La mayoría de los ensayos con una ocultación incierta de la asignación se describieron como “aleatorios” y los autores de los estudios no aportaron otros detalles. Algunos autores de los estudios señalaron que estos ensayos fueron doble ciego pero no ofrecieron información acerca de cómo se logró dicho cegamiento.

Un sesgo potencial que merece atención es el hecho de que la mayoría de los ensayos utilizaron una combinación de fármacos antihipertensivos como tratamiento de atención progresiva. Como resultado, los fármacos empleados y la cantidad de reducción de la presión arterial lograda fueron heterogéneos.

En la mayoría de los estudios a largo plazo y a gran escala es imposible mantener una única farmacoterapia de primera línea debido a que un único fármaco con frecuencia no disminuye la presión arterial a un nivel considerado lo suficientemente bajo. En la mayoría de los casos los médicos de los estudios incluidos agregaron otros fármacos antihipertensivos (p.ej. reserpina) para lograr la presión arterial deseada.

Se excluyeron muchos estudios debido a que no informaron la incidencia de muerte cardíaca súbita.

Esta falta de completitud podría haber sesgado el análisis aunque, como la mayoría de estos estudios elegibles se publicaron antes de 1991, es poco probable que los datos estén disponibles.

Acuerdos y desacuerdos con otros estudios o revisiones Esta revisión sistemática es la primera realizada para evaluar específicamente los efectos del tratamiento antihipertensivo sobre la muerte cardíaca súbita. Las estimaciones de los efectos de la reducción del riesgo de infarto de miocardio mortal y no mortal proporcionadas aquí son similares a las informadas por otras revisiones (Musini 2009; Wright 2009).

## **CONCLUSIONES DE LOS AUTORES**

### **Implicaciones para la práctica**

Se encontraron pruebas de calidad moderada que indicaron que los fármacos antihipertensivos dieron lugar a una reducción pequeña en la incidencia del infarto de miocardio mortal y no mortal, pero no redujeron la incidencia de muerte cardíaca súbita. Lo anterior indica que la muerte cardíaca súbita en los pacientes con hipertensión se puede atribuir a causas diferentes del infarto agudo de miocardio. Los retiros debido a los efectos adversos aumentaron en el grupo de farmacoterapia hasta el 12.8% en comparación con el 6.2% en el grupo de ningún tratamiento.

### **Implicaciones para la investigación**

La muerte súbita no se debe incluir como parte de un resultado compuesto de eventos coronarios graves en los ensayos futuros. Se deben realizar autopsias para establecer la causa de muerte cuando los pacientes mueren de forma repentina durante un ensayo clínico. Se necesitan más estudios de investigación para determinar las causas de la muerte súbita.

Los ensayos clínicos futuros de prevención cardiovascular deben explorar de forma sistemática y por separado el impacto del tratamiento sobre la muerte súbita y deben identificar los tratamientos que podrían tener un efecto preventivo sobre este resultado.

Se deben desarrollar puntuaciones específicas del riesgo para la muerte súbita que se puedan utilizar para comprobar si la muerte súbita comparte la misma capacidad de pronóstico que los eventos coronarios, mortales o no, y para ayudar a identificar subgrupos de pacientes con riesgo particularmente alto de muerte súbita. Las puntuaciones del riesgo de muerte súbita podrían ser útiles una vez que se hayan identificado los tratamientos preventivos efectivos, como sucede con los betabloqueantes y los antagonistas de aldosterona para la insuficiencia cardíaca congestiva con una fracción de eyeción ventricular izquierda reducida.