

Análisis crítico de un artículo

Atenolol, ¿primera elección en el tratamiento de la hipertensión?

Ignacio Neumann B^{1,2}, Joaquín Montero L^{1,3}.

Critical appraisal: Should atenolol be the first choice for primary hypertension? Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm L. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet 2004; 364: 1684-89

Background: Atenolol is one of the most widely used beta blockers clinically, and has often been used as a reference drug in randomized controlled trials of hypertension. However, questions have been raised about atenolol as the best reference drug for comparisons with other antihypertensives. Thus, our aim was to systematically review the effect of atenolol on cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients. **Methods:** Reports were identified through searches of The Cochrane Library, MEDLINE, relevant textbooks, and by personal communication with established researchers in hypertension. Randomized controlled trials that assessed the effect of atenolol on cardiovascular morbidity or mortality in patients with primary hypertension were included. **Findings:** We identified four studies that compared atenolol with placebo or no treatment, and five that compared atenolol with other antihypertensive drugs. Despite major differences in blood pressure lowering, there were no outcome differences between atenolol and placebo in the four studies, comprising 6,825 patients, who were followed up for a mean of 4.6 years on all-cause mortality (relative risk 1.01 [95% CI 0.89-1.15]), cardiovascular mortality (0.99 [0.83-1.18]), or myocardial infarction (0.99 [0.83-1.19]). The risk of stroke, however, tended to be lower in the atenolol than in the placebo group (0.85 [0.72-1.01]). When atenolol was compared with other antihypertensives, there were no major differences in blood pressure lowering between the treatment arms. Our meta-analysis showed a significantly higher mortality (1.13 [1.02-1.25]) with atenolol treatment than with other active treatment, in the five studies comprising 17,671 patients who were followed up for a mean of 4.6 years. Moreover, cardiovascular mortality also tended to be higher with atenolol treatment than with other antihypertensive treatment. Stroke was also more frequent with atenolol treatment. **Interpretation:** Our results cast doubts on atenolol as a suitable drug for hypertensive patients. Moreover, they challenge the use of atenolol as a reference drug in outcome trials in hypertension.

¹ Unidad de Medicina Basada en Evidencia, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

² Departamento de Medicina Interna.

³ Departamento de Medicina Familiar.

CONCLUSIÓN DE LOS REVISORES:

En el tratamiento de pacientes hipertensos, el atenolol es similar al placebo en eventos como mortalidad, infarto agudo al miocardio (IAM) o accidente cerebrovascular (AVE). Más aún, al compararlo con otros antihipertensivos, existe un aumento relativo de la mortalidad con atenolol.

PREGUNTA CLÍNICA:

¿Es el atenolol más efectivo que el placebo y que otros agentes antihipertensivos para reducir la mortalidad y otros eventos cardiovasculares en pacientes con hipertensión arterial primaria?

CONTEXTO:

Los beta-bloqueadores han sido reconocidos como agentes de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial¹. Esto se debe a los beneficios observados en términos de la reducción de la mortalidad general a largo plazo y la reducción de enfermedad cardiovascular².

Sin embargo, los beta-bloqueadores son una familia heterogénea y cada integrante posee distintas propiedades, dependiendo de su afinidad con los receptores beta-adrenérgicos (beta 1, beta 2 y alfa), su actividad simpaticomimética intrínseca, y propiedades adicionales a la acción sobre el receptor (ej: propiedades antioxidantes). Esto pone una dificultad adicional a la interpretación de los resultados de los metaanálisis y, de hecho, la evidencia de los beneficios de los beta-bloqueadores como droga única no son lo suficientemente contundentes²⁻⁶.

El atenolol, dentro de esta familia, es un fármaco ampliamente utilizado en nuestro medio por su cómoda posología, su relativo bajo costo y su buena tolerancia. Y aquí nace la pregunta: ¿es igual de efectivo el atenolol que otros agentes antihipertensivos para reducir la mortalidad en pacientes hipertensos?

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:

Revisión sistemática de estudios clínicos randomizados (ECR), evaluando estudios que comparan atenolol v/s placebo o no tratamiento y estudios que comparan atenolol v/s otro agente antihipertensivo. El *outcome* primario fue mortalidad general. Se realizó la búsqueda en Medline, Cochrane Library y textos relevantes. Además se consultó a los principales investigadores en hipertensión, por artículos no publicados. Se realizó el metaanálisis usando el modelo de efecto fijo.

VALIDEZ:

Pregunta específica y focalizada	SI
Búsqueda amplia y completa	SI
Criterios de inclusión y exclusión claros y pertinentes a la pregunta	SI
Evaluación de validez de estudios incluidos	NO
Dos revisores independientes	NO DESCRITO
Evaluación de heterogeneidad	SI

RESULTADOS

Se incluyeron 4 ECR que comparan atenolol v/s placebo o no tratamiento (6.825 pacientes) y 5 ECR que comparan atenolol v/s otro agente antihipertensivo (17.671 pacientes), publicados entre 1986 y 2003 (sólo 8 estudios incluidos, uno de 3 ramas en ambos grupos). No hubo evaluación formal de la calidad de los artículos incluidos. Se puede asegurar eso sí que todos los artículos fueron randomizados (criterio de inclusión), pero no se explicita la calidad de la randomización, si fueron ciegos o no, el porcentaje de seguimiento ni la presencia de intención de tratar. El análisis de heterogeneidad demostró que no hubo heterogeneidad entre los estudios.

Hay heterogeneidad respecto a los pacientes que se incluyen en los estudios analizados. Su riesgo cardiovascular es variable y el espectro va desde pacientes solamente hipertensos hasta pacientes con enfermedad cardiovascular demostrada. No se hace distinción entre prevención primaria o secundaria. Hubo un porcentaje importante de adultos mayores, pero prácticamente no se incluyen pacientes mayores de 75 años.

ATENOLOL V/S PLACEBO

Outcome	RR	95% IC
Mortalidad	1,01	0,89-1,15
Mortalidad cardiovascular	0,99	0,83-1,18
IAM	0,99	0,83-1,19
AVE	0,85	0,72-1,01

ATENOLOL V/S OTRO AGENTE ANTIHIPERTENSIVO
(Diuréticos tiazida, Captopril, Losartán y Lacidipino)

Outcome	RR	95% IC
Mortalidad	1,13	1,02-1,25
Mortalidad cardiovascular	1,16	1,00-1,34
IAM	1,04	0,89-1,20
AVE	1,30	1,12-1,50

RR riesgo relativo. IC intervalo de confianza.

COMENTARIOS Y APLICACIÓN PRÁCTICA

- La calidad metodológica de la revisión sistemática es aceptable. Sin embargo, la falta de evaluación de la calidad de los estudios incluidos le resta validez, dado que errores metodológicos en los estudios primarios pueden introducir sesgo en el metaanálisis.
- Se observa que atenolol no es superior a placebo en *outcomes* como mortalidad general, mortalidad cardiovascular, incidencia de IAM o incidencia de AVE.
- Al comparar atenolol con otros agentes antihipertensivos se observa una tendencia al aumento de la mortalidad con atenolol, que bien podría corresponder a un beneficio en mortalidad del otro agente en comparación, más que a un efecto dañino atribuible al atenolol (recordar que es comparable a placebo).

- Comparado con placebo, atenolol produce una reducción significativa de las cifras de presión arterial, y no hay mayores diferencias en este *outcome* en la comparación con otros antihipertensivos. Esto indica que los efectos observados son independientes del control de la presión arterial.
- Esta revisión sistemática muestra que atenolol no es superior a placebo en *outcomes* “duros” como mortalidad, y además es peor que otros agentes antihipertensivos.
- Es preocupante esta falta de efecto en la mortalidad, considerando la amplia utilización que se le da al atenolol en la atención primaria.

REFERENCIAS

1. WILLIAMS H, POULTER NR, BROWN MJ, DAVIS M, MCINNES GT, POTTER JF ET AL. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004 - BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 139-85.
2. MULROW CD. *Evidence Based Hypertension*. 2001 BMJ books, p 122.
3. PSATY BM, SMITH NL, SISCOVICK DS. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739-45.
4. WRIGTH JM, LEE CH, CHAMBERS GK. Systematic review of antihypertensive therapies: does the evidence assist in choosing a first line drug? *CMAJ* 1999; 161: 25-32.
5. MESSERLI FH, GROSSMAN E, GOLDBOURT U. Are beta-blockers efficacious as first line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279: 1903-7.
6. WRIGTH JM. Choosing a first line drug in the management of elevated blood pressure: What is the evidence? 2: Beta-blockers. *CMAJ* 2000; 163: 188-92.