

Los beta-bloqueantes tienen menos efectos adversos que los antagonistas cálcicos en el tratamiento del angor crónico

Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina.

Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T. JAMA 1999 May 26; 281:1927-1936.

Objetivo

Comparar la eficacia y la tolerancia de los beta-bloqueantes (BB), bloqueantes cálcicos (BC) y nitratos, en el tratamiento de pacientes con angor crónico estable (ACE).

Diseño y fuentes de datos

Meta-análisis de estudios aleatorizados con grupos paralelos o de diseño cruzado*. Se realizó una búsqueda en bases de datos (MEDLINE, EMBASE) de estudios publicados en inglés, entre 1966 y 1997.

Selección de estudios

Se incluyeron estudios que compararan dos o más drogas antianginosas (BB, BC o nitratos), en pacientes con ACE. Se seleccionaron aquellos que reportaban alguno de los siguientes resultados: muerte cardíaca o infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal, frecuencia semanal de angor, uso semanal de nitroglicerina, duración del ejercicio y abandono por efectos adversos (EA). Se excluyeron estudios de duración menor a una semana, aquellos con tratamiento pre-aleatorización (run-in) y los que compararan una droga vs combinación de dos drogas. Fueron incluidos 90 de los 143 estudios identificados (63%).

Extracción de datos

Dos investigadores independientes extrajeron los datos y ajustaron las diferencias por consenso. Los resultados se combinaron utilizando

odds ratios (OR) para los datos discretos y diferencia de las medias (DM) para los datos continuos. Se realizaron subgrupos con los BC según duración de acción y tipo de droga (nifedipina/ no-nifedipina).

Resultados principales

En la mayoría de los estudios se compararon BB vs BC (72 estudios) encontrándose diferencias significativas de los resultados medidos solamente en 17 de ellos. Al evaluarse el resultado combinado muerte cardíaca o IAM no hubo diferencias significativas con BB vs BC; la mayoría de estos eventos (103 de 116) fueron reportados en los únicos dos estudios que tuvieron una duración mayor a 6 meses. Tampoco se encontraron diferencias significativas al evaluar episodios anginosos, uso de nitroglicerina, ni tiempo de ejercicio. El abandono por EA ocurrió en el 8% de los pacientes, ocurriendo menos frecuentemente con BB que con BC (OR 0.72, IC 95% 0.60 a 0.86; valor de $P < 0.001$). Estas diferencias fueron más evidentes con nifedipina (OR para EA con BB vs nifedipina: 0.60, IC 95% 0.47 a 0.77). Dado el escaso número de ensayos que evaluaron nitratos vs BC (12) y BB (6) no se obtuvieron conclusiones respecto a eficacia.

Conclusiones

En el tratamiento del angor crónico los BB y los BC presentan una eficacia similar, aunque los primeros son mejor tolerados.

Fuente de financiamiento: UCSF-Stanford Evidence-based Practice Center from the Agency for Health Care Policy and Research (agencia gubernamental de EE.UU)

COMENTARIO

Aunque es controvertido, las guías más recientes sugieren a los BB¹⁻² como drogas de primera línea del tratamiento del ACE pues han probado reducir la mortalidad en el post-IAM. Por otro lado el tratamiento de pacientes hipertensos con BC de acción corta parece aumentar el riesgo de eventos coronarios³ y con la nifedipina se aumentaría la mortalidad de éstos⁴⁻⁵. Sin embargo, lo cierto es que ningún agente ha probado ser superior en la terapéutica específica del ACE⁶⁻⁷. El presente estudio presenta algunas limitaciones en cuanto a la selección de estudios ya que incluye solamente los publicados en inglés. Esto no sólo reduce la validez externa* sino que también puede comprometer la validez interna,* debido a que la exclusión de estudios metodológicamente correctos⁸⁻¹⁰, sólo por razones idiomáticas, podría alterar la magnitud y hasta el sentido de las conclusiones. Esta posibilidad fue analizada por los autores quienes evaluaron los resúmenes disponibles de la mitad de los artículos en lengua no inglesa, no encontrándose en éstos diferencias significativas de eficacia, al igual que en el meta-análisis presentado. Además los

estudios en idiomas diferentes al inglés son menos probables que reporten p significativas.¹¹ Por estas razones es improbable que se modifique la dirección de los hallazgos. El sesgo de publicación,* de existir en este estudio, sería de escasa magnitud dado que sólo el 25% de los estudios incluidos demostraban diferencias significativas.

Con respecto a la eficacia, hubo una significancia límite respecto a menor n° de episodios anginosos semanales con BB que quizás pudiera haberse demostrado de incluir todos los estudios disponibles en la literatura. Debido al relativamente bajo número de pacientes y tiempo de seguimiento es imposible con este estudio establecer si alguna de las drogas es superior en términos de muerte cardíaca o IAM.

Aún con limitaciones, este estudio otorga la primera evidencia que coloca a los BB como fármacos de elección en el tratamiento del ACE dada la menor incidencia de efectos adversos y abandonos subsecuentes en relación a los BC. Además, el menor costo de los BB suman suficientes razones como para justificar su rol como agentes de primera línea.

*Ver Glosario

Dra. Silvina Gaglio

Clínica Médica. Hospital Ramos Mejía.

Dr. Agustín Ciapponi

Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Referencias

1. North of England Stable Angina Guideline Development Group. North of England Evidence based Guidelines Development Project. *BMJ*. 1996;312:827-832.
2. Management of stable angina pectoris: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 1997; 18:394-413.
3. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA*. 1995;274:620-625.
4. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation*. 1996;93:1475-1476.
5. Furberg CD, Psaty BM. Corrections to the nifedipine meta-analysis. *Circulation*. 1996;93:1475-1476.
6. Thadani U. Management of patients with chronic stable angina at low risk for serious cardiac events. *Am J Cardiol*. 1997;79:24-30.
7. Roberts R. Stable angina as a manifestation or ischaemic heart disease. *Circulation*. 1985;72:V145-V154.
8. Szam I, et al. Therapy of anginose disorders using the combination betablockader Prindolol and isosorbide dinitrate. A comparative double blind cross-over study. *Med Monatschr*. 1974 Sep 28(9):400-3. German.
9. Delamare J. Double-blind comparative study of pindolol alone and its association with a nitrate derivative. *Nouv Presse Med*. 1978 Sep 20;7(31):2733-4. French.
10. Corbara F, et al. Clinical study of diltiazem in angina pectoris. Dose-effect relationship and randomized double-blind comparison with propranolol. *Cardiologia*. 1985 Feb;30 Suppl 2:43-50. Italian
11. Egger M, Zellweger-Zahner T, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G. Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet*. 1997;350:326-329.