El diseño y las conclusiones del estudio ALLHAT

Sr. Editor:

Recientemente se ha publicado un excelente editorial de González-Juanatey¹ sobre el estudio ALLHAT. Coincidimos con sus opiniones, pero algunos aspectos del diseño del estudio ALLHAT obligan a relativizar sus conclusiones, espe-

cialmente la afirmación de que los diuréticos son el tratamiento antihipertensivo inicial de elección.

Bradford Hill sentó las bases científicas del ensayo clínico y su definición: «experimento cuidadosa y éticamente diseñado para responder a una pregunta formulada de forma precisa»² sigue siendo válida. La interpretación correcta de los resultados de un ensayo se debe basar en la pregunta que éste pretende responder.

La hipótesis del estudio ALLHAT³ es que la incidencia de enfermedad coronaria sería menor en pacientes tratados con fármacos diferentes de los diuréticos. Tras 4,9 años de seguimiento, se encontró una incidencia de acontecimientos coronarios de 11,5 por cada 100 pacientes tratados durante 6 años con clortalidona y 11,3 y 11,4 para amlodipino y lisinopril sin diferencias estadísticamente significativas. Una interpretación lógica del resultado es aceptar la hipótesis nula y afirmar que no existe superioridad de los nuevos fármacos sobre los diuréticos, como se indica en la sección de comentarios del estudio ALLHAT. Sorprendentemente, los autores concluyen después que los diuréticos tiazídicos deben considerarse el tratamiento inicial de la hipertensión arterial y deben utilizarse, si es posible, cuando se asocian antihipertensivos.

Si se pretende comprobar que un tratamiento es mejor que otro y los resultados demuestran que no hay diferencias, ¿cómo se puede concluir que los diuréticos presentan ventajas? Tampoco se puede afirmar que los diuréticos son el tratamiento inicial de la hipertensión, porque se desconoce cuántos pacientes recibieron diurético como tratamiento inicial, el 90% eran hipertensos tratados (incluidos en el ensayo sin «descanso» de su tratamiento habitual, que desconocemos). Alrededor del 24% de los pacientes cambió de grupo terapéutico y casi el 30% no recibía, al final, el fármaco al que fue inicialmente aleatorizado.

Para defender la preeminencia de los diuréticos se infravalora que los pacientes tratados con clortalidona presentan una incidencia significativamente mayor de hipopotasemia, hiperglucemia, hipercolesterolemia, aumento de creatinina o nuevo diagnóstico de diabetes. El argumento de los autores sobre que esto no influye en los acontecimientos coronarios puede ser falaz, porque el seguimiento es demasiado corto para que esa influencia pueda manifestarse.

Los resultados del estudio ALLHAT parecen apoyar que la disminución de los valores de la presión arterial reduce los acontecimientos coronarios, pero esta reducción se supone, ya que, al no existir grupo sin tratamiento, hay que suponer que la incidencia sería mayor en ese grupo que en los tratados. Debe señalarse que la incidencia de acontecimientos coronarios en todos los grupos es superior a la esperada³.

El estudio ALLHAT demuestra la necesidad de asociar fármacos para controlar la hipertensión (se asociaron en el 40% de los pacientes), pero no demuestra ventajas de unas asociaciones sobre otras, ya que desconocemos con qué asociación fue tratado cada paciente y, además, los fármacos asociados se administraron de forma abierta. Existen muchas combinaciones posibles y no se puede extraer conclusiones sobre el papel de cada uno de los fármacos. Al interpretar las diferencias para los objetivos secundarios, no se considera la complejidad del tratamiento y se compara basándose en el grupo inicial de aleatorización, lo que no asegura que el paciente recibiese el fármaco correspondiente.

La validez externa de un ensayo está ligada a la semejanza entre la muestra estudiada y la población a la que se ex-

trapolan los resultados. La muestra es de alto riesgo cardiovascular y mayor de 55 años, por lo que no deja de ser una conjetura suponer que se producirán los mismos efectos en una población con menor riesgo.

Los resultados del estudio ALLHAT, como ha dicho Meltzer⁴, apoyan más el IV JNC de 1988 que los siguientes y, en especial, el VII JNC que se basa en el estudio ALLHAT para elegir los diuréticos como tratamiento inicial. Esto puede defenderse por razones económicas, si no hay contraindicaciones o indicaciones expresas para otro fármaco, pero la superioridad de los diuréticos no ha quedado demostrada en el estudio ALLHAT.

Las recientes directrices conjuntas de las sociedades europeas de hipertensión y cardiología⁵ critican la interpretación del estudio ALLHAT, son menos taxativas con el tratamiento farmacológico e inciden en la importancia de bajar los valores de presión arterial con independencia del fármaco que se utilice.

Francisco J. Morales-Olivas y Luis Estañ

Departamento de Farmacología. Universitat de València. Valencia. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. González-Juanatey JR. Después del estudio ALLHAT ¿qué sabemos de lo que desconocíamos sobre el tratamiento de la hipertensión arterial? *Rev Esp Cardiol* 2003;56:642-8.
2. Hill AB. Ensayos terapéuticos en clínica. En: Principios de estadística médica. Buenos Aires: El Ateneo, 1965; p. 235-55.
3. Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ, Furberg CD, Wright JT, Cushman WC, et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Hypertens* 1996;9:342-60.
4. Meltzer JI. A specialist in clinical hypertension critiques ALLHAT. *Am J Hypertens* 2003;16:416-20.
5. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.

Respuesta

Sr. Editor:

He leído con interés la «Carta al Editor» de Morales-Olivas y Estañ y, antes de nada, quisiera agradecer su opinión sobre mi reciente editorial en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA. Alguno de sus comentarios entra en uno de los debates científicos más activos en el momento actual, como es la elección del tratamiento antihipertensivo en la práctica clínica. Éste es un debate permanente en la medicina de los últimos 25 años y su reactivación se origina en los resultados de estudios recientes en hipertensión arterial (HTA) y de las recomendaciones de las nuevas guías de práctica clínica en esta afección. En relación con este tema me gustaría realizar las siguientes apreciaciones.

La individualización del tratamiento debe ser la base de la prevención cardiovascular y, en concreto, del tratamiento de

la HTA con los diuréticos tiazídicos como una de las posibles opciones de primera línea terapéutica. La preponderancia de los diuréticos en el algoritmo terapéutico de la HTA en las recientes guías americanas (JNC VII) se basa en la extraordinaria evidencia disponible con estos compuestos en los últimos 40 años, beneficio que se confirma en estudios recientes, entre los que el estudio ALLHAT ocupa un lugar preeminente. Debemos convenir que «ojalá dispusiésemos de una evidencia comparable en otras áreas no cuestionadas de prevención cardiovascular con fármacos».

De todos modos, este tema tiene una importancia relativa, ya que la mayoría de los hipertensos necesita combinaciones de fármacos para lograr un adecuado control de la presión arterial y todas las guías de práctica clínica en HTA están de acuerdo en que, cuando los diuréticos no son el antihipertensivo inicial, éstos deberían ser la alternativa de combinación preferente, en particular asociados al bloqueo farmacológico del sistema renina-angiotensina.

Los efectos adversos asociados al empleo de los diferentes grupos de fármacos antihipertensivos son, con su eficacia hipotensora, una de las principales consideraciones para su uso. En este sentido, las alteraciones metabólicas asociadas al tratamiento crónico con diuréticos tiazídicos, en particular cuando se emplean dosis elevadas, son conocidas desde hace mucho tiempo; sin embargo, los excelentes resultados observados con estos compuestos en el estudio ALLHAT y las recomendaciones del JNC VII parecen haber desatado la amenaza de que sufriremos una epidemia de diabetes asociada a su empleo. Argumentos de este tipo son, cuanto menos, muy especulativos y falta demostrar su impacto clínico real a largo plazo.

Las limitaciones del diseño y el seguimiento del estudio ALLHAT son bien conocidas. Es justo destacar que se trata del estudio más amplio de los llevados a cabo hasta la actualidad y en prevención cardiovascular. Los abandonos de la medicación en este estudio son comparables a los observados en otros ensayos clínicos de prevención, cuyas conclusiones se han trasladado a las guías de práctica clínica. Las características de los pacientes incluidos en este estudio, en particular su elevado riesgo, confieren una importancia especial a sus resultados. Que el grupo tratado con diuréticos y, en una elevada proporción, con bloqueadores beta mostrase un pronóstico cardiovascular al menos igual que los tratados con amlodipino y lisinopril, asociados también a bloqueadores beta en una importante proporción de casos, es de especial relevancia clínica. En medicina cardiovascular, es más fácil observar diferencias entre modalidades terapéuticas cuanto más elevado es el riesgo de la población del estudio, así se ha comprobado en la insuficiencia cardíaca y en el infarto de miocardio.

Finalmente, quisiera concluir que los diuréticos deben permanecer en primera línea del tratamiento de la HTA y que merecen una consideración especial cuando no existe una indicación específica para otros compuestos, en particular bloqueadores del sistema renina-angiotensina (diabéticos, disfunción cardíaca y renal, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca e ictus) y bloqueadores beta (cardiopatía isquémica), así como en terapia combinada con los demás grupos de antihipertensivos.

José R. González-Juanatey

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. España.