

¿Son útiles y, en tal caso, en quiénes los antihipertensivos para la prevención de la enfermedad cardiovascular?

Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.

Análisis crítico: Margarita Delgado Córdoba¹, Fernando García López²

¹Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ²Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda (Madrid)

■ Delimitación del tema en estudio

A pesar del uso de medicamentos antihipertensivos para la prevención de la cardiopatía isquémica y el ictus, hay incertidumbre acerca de varias cuestiones (v. resultados). Con ese fin, los autores concibieron un metanálisis para determinar la eficacia de diferentes antihipertensivos en la prevención de la cardiopatía isquémica y el ictus y establecer quiénes deben recibir tratamiento.

■ Criterios de selección de estudios

Ensayos controlados y aleatorizados con medicación antihipertensiva que registraran sucesos de cardiopatía isquémica y de ictus; se incluían tanto ensayos que comparaban el grupo tratado con la medicación antihipertensiva con un placebo o ningún tratamiento como ensayos que compararan entre sí varios medicamentos, sin intención de alcanzar niveles distintos de reducción de la presión arterial. Entre otras causas, se excluyeron los ensayos que incluían a pacientes con enfermedad renal crónica, porque su respuesta a los antihipertensivos puede ser distinta.

■ Fuentes de datos

Medline desde 1966 hasta 2007, sin restricción de idioma; la Colaboración Cochrane, así como una revisión manual de todas las referencias.

■ Extracción de datos

Los estudios fueron seleccionados por dos de los autores; sus discrepancias se resolvieron por consenso.

■ Evaluación de la calidad

El análisis de todos los ensayos se efectuó mediante el enfoque de intención de tratar. No hubo una evaluación expresa de la calidad de la asignación aleatoria ni del enmascaramiento de los participantes y de los evaluadores en los distintos ensayos clínicos.

■ Tratamiento de los resultados

La estimación del riesgo relativo combinado de los ensayos clínicos individuales se efectuó mediante un modelo de efectos aleatorios. Se calculó el efecto de los medicamentos antihipertensivos en la reducción de los sucesos de cardiopatía isquémica e ictus mediante la combinación de dos fórmulas publicadas previamente en sendos metanálisis: el efecto de los antihipertensivos, según sus dosis y sus posibles combinaciones, sobre la reducción de la presión arterial, y el riesgo relativo de la incidencia de los sucesos coronarios e ictus correspondiente al descenso de la presión arterial, por grupos de edad.

■ Promoción

Dos autores llevan la patente de una polipíldora que reduce cuatro factores de riesgo cardiovascular, incluida la presión arterial.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

CUESTIONES ABORDADAS

1. ¿Tienen los betabloqueantes un papel independiente de su valor antihipertensivo para la prevención de la cardiopatía isquémica? La reducción del riesgo de episodios coronarios con betabloqueantes en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica fue del 29% (riesgo relativo [RR] 0,78; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,66 a 0,78); esta reducción es significativamente superior ($p < 0,001$) a la del 15% observada con betabloqueantes en pacientes sin cardiopatía y con otros antihipertensivos en pacientes con o sin cardiopatía isquémica previa. Este efecto de los betabloqueantes fue debido exclusivamente a los ensayos que reclutaron a pacientes inmediatamente después de sufrir un infarto agudo de miocardio (entre 1 y 4 meses).
2. ¿Difiere el efecto preventivo de los medicamentos antihipertensivos en los pacientes con o sin historia de enfermedad cardiovascular? El riesgo relativo combinado estandarizado para la reducción de la presión arterial fue similar en las tres categorías de ensayos estudiadas (sin enfermedad vascular, historia de cardiopatía isquémica e historia de ictus), tanto para la cardiopatía isquémica (RR entre 0,77 y 0,79, riesgo relativo combinado 0,78; IC del 95%: 0,73 a 0,77) como para el ictus (RR entre 0,54 y 0,66, riesgo relativo combinado 0,59; IC del 95%: 0,52 a 0,67).

3. ¿Explica la mera reducción de la presión arterial el efecto beneficioso de la medicación antihipertensiva? En el grupo de edad entre 60 y 69 años, para una diferencia en la presión arterial sistólica de 10 mmHg o en la diastólica de 5 mmHg, las reducciones del riesgo de cardiopatía isquémica fueron similares en los metanálisis de ensayos con antihipertensivos (0,78), que en los estudios de cohortes (RR 0,75; IC del 95%: 0,73 a 0,77); así como en el ictus (riesgo relativo combinado de los ensayos: 0,59; RR de los estudios de cohortes: 0,64; IC del 95%: 0,62 a 0,66). Al comparar los efectos de los cinco tipos mayores de antihipertensivos (tiazidas, betabloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, bloqueantes de los receptores de la angiotensina y antagonistas del calcio), y al compararlos entre sí, no hubo diferencias en la magnitud de sus efectos en la prevención de la cardiopatía isquémica. El uso de tiazidas en dosis superiores a la dosis estándar se asoció a un aumento de casos de muerte súbita. En el ictus, los antagonistas del calcio reducen el riesgo (RR 0,91; IC del 95%: 0,84 a 0,98) y los betabloqueantes tienen un efecto menor (RR de ictus con betabloqueantes en relación con el resto: 1,14; IC del 95%: 1,03 a 1,36). La reducción del riesgo de ictus combinada fue del 27%, la de los antagonistas del calcio fue del 33% y la de los betabloqueantes fue del 19%.
4. ¿Debería restringirse el uso de los medicamentos antihipertensivos a pacientes con presión arterial «alta»? Los riesgos relativos de episodios cardiovasculares fueron similares en todas las categorías estudiadas de presión arterial pretratamiento hasta 110 mmHg de sistólica y 70 mmHg de diastólica, los niveles más bajos sobre los que hay datos suficientes. Estos datos concuerdan con los resultados de los estudios de cohortes, que muestran una reducción proporcional del riesgo constante en todos los niveles de presión arterial.
5. ¿Cuál es el efecto cuantitativo de la medicación antihipertensiva en la reducción de la presión arterial y en la reducción de los sucesos coronarios e ictus? Una medicación antihipertensiva, en dosis estándar, reduce la incidencia de cardiopatía isquémica en un 24% y de ictus en un 33% en pacientes de 60 a 69 años con una presión sistólica de 150 mmHg y una diastólica de 90 mmHg. El efecto de la edad fue pequeño. Dado que la mortalidad por cardiopatía isquémica e ictus se triplica, aproximadamente, por cada 10 años de edad más, la ganancia absoluta de la reducción de la presión arterial es más grande cuanto mayor es la edad. Los betabloqueantes no selectivos no tuvieron efectos preventivos sobre la insuficiencia cardíaca (RR 1,01; IC del 95%: 0,76 a 1,35) a diferencia de los selectivos (RR 0,77; IC del 95%: 0,69 a 0,87). Los antagonistas del calcio fueron menos eficaces que el resto de clases de antihipertensivos (excluyendo los betabloqueantes no selectivos) en la prevención de la insuficiencia cardíaca. Mientras que el promedio de la reducción de la insuficiencia cardíaca con las otras cuatro clases fue del 24%, con los antagonistas del calcio fue del 19%. No hubo aumento en la mortalidad no cardiovascular o por cáncer con la medicación antihipertensiva, mientras que se redujo la mortalidad global (RR 0,87; IC del 95%: 0,84 a 0,90).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Con la excepción de los betabloqueantes en el infarto agudo de miocardio reciente y de los antagonistas del calcio en la prevención del ictus, todas las clases de antihipertensivos tienen un efecto similar en la reducción de los sucesos coronarios y del ictus. Como la reducción de los sucesos es proporcional a un descenso dado de la presión arterial, con independencia de la presión arterial y de la cardiopatía previa, las guías de práctica clínica deberían ofrecer tratamiento antihipertensivo a toda la población, por encima de cierta edad.

■ COMENTARIOS

Éste es el mayor metanálisis realizado hasta la fecha sobre tratamientos antihipertensivos, que aclara en gran medida aspectos que han sido polémicos durante muchos años. Confirma que el efecto preventivo cardiovascular de la medicación antihipertensiva se debe por entero a su efecto reductor de la presión arterial, con una pequeña excepción, el papel de los betabloqueantes tras un infarto agudo de miocardio reciente. Y también confirma que la reducción proporcional de los episodios coronarios y de ictus de la medicación antihipertensiva es independiente del nivel previo de presión arterial y de la presencia de enfermedad cardiovascular.

Sin embargo, hay motivos para cuestionar la principal conclusión de los autores, que no se desprende de los datos: que se debería bajar la presión arterial con medicación antihipertensiva a toda la población con un cierto riesgo de enfermedad cardiovascular, por ejemplo, a partir de cierta edad, y abandonar la práctica actual de tratar sólo la hipertensión arterial. La razón principal para cuestionarlo es que conforme la presión arterial pretratamiento de los pacientes que van a recibir antihipertensivos es menor, se reduce progresivamente el beneficio absoluto de la intervención, o la proporción de pacientes que evitan un suceso cardiovascular (*v. nota metodológica*), mientras que aumenta también el número de personas expuesto a los efectos adversos del tratamiento. Sin entrar en consideraciones de coste económico o coste-efectividad o en el efecto «medicalizador» que tendría. Por último, antes de aplicar una

medida así, esta intervención debería haberse probado suficientemente mediante ensayos controlados y aleatorizados en el ámbito poblacional.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Se aclaran cuestiones importantes acerca del beneficio de la medicación antihipertensiva para la prevención de la cardiopatía isquémica y del ictus. No se justifica la propuesta de los autores de administrar antihipertensivos a toda la población a partir de cierta edad.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hipertensión arterial.

Tema: Enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: Medicación antihipertensiva. Enfermedad coronaria. Ictus. Metanálisis.

NIVEL DE EVIDENCIA: 1.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A.

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Óxford. Disponible en: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

■ NOTA METODOLÓGICA

REDUCCIÓN RELATIVA DEL RIESGO, REDUCCIÓN ABSOLUTA DEL RIESGO Y NÚMERO NECESARIO PARA TRATAR

Fernando García López

Una intervención beneficiosa reduce el riesgo de la ocurrencia de un suceso. Se suele expresar como el riesgo relativo con respecto al grupo control o, con mayor frecuencia, como la reducción relativa del riesgo [$100 \cdot (1 - \text{riesgo relativo})$]. Pero el beneficio de la aplicación de esta intervención dependerá de cuánto riesgo de ocurrencia de la enfermedad tenga la población a la que se vaya a aplicar.

Por ejemplo, si una intervención conlleva una reducción relativa del riesgo del 50%, en el caso extremo de que la incidencia de la población fuera del 80%, la intervención reduciría el riesgo al 40%. La reducción absoluta del riesgo sería, por tanto, del 40% (80%-40%). O, en otros términos, el número necesario para tratar, el inverso de la reducción absoluta del riesgo, sería de $100/40$, es decir, 2,5.

Si, por el contrario, la incidencia en la población fuera de 8 por cada mil, a igualdad de reducción relativa del riesgo, 50%, la intervención reduciría el riesgo a 4 por mil. La reducción absoluta del riesgo sería ahora de 4 por mil, 0,4%. El número necesario para tratar sería ahora de 250, un número 100 veces superior a cuando la incidencia era del 80%.