

*Horacio Carbajal, Rodolfo Nicolás Stavile,
Carlos E. Leiva Sisniegues*

Palabras clave

Morbilidad, mortalidad, reducción del riesgo, tratamiento de la hipertensión.

Abreviaturas utilizadas

ACV: accidente cerebrovascular.

ARA: antagonistas del receptor de la angiotensina II.

AVISA: años de vida saludable.

BC: bloqueantes cálcicos.

ECG: electrocardiograma.

FGR: filtrado glomerular renal.

HR: hazard ratio.

HTA: hipertensión arterial.

IAM: infarto agudo de miocardio.

IC: intervalo de confianza.

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

NNT: número de individuos que es necesario tratar para evitar un evento.

OR: odds ratio (razón de las ventajas, razón de oportunidades).

PA: presión arterial.

RA: riesgo absoluto.

RR: riesgo relativo.

RRA: reducción del riesgo absoluto.

RRR: reducción del riesgo relativo.

Síntesis Inicial

- El tratamiento reduce la morbimortalidad cardiovascular y la mortalidad total. El riesgo relativo para eventos cardiovasculares se reduce 24-30% y el absoluto 2,3-4,8%. Es necesario tratar 21-43 sujetos durante 5 años para evitar un evento cardiovascular.
- Para la mortalidad total el riesgo relativo se reduce 11-17% y el absoluto 1,2-2,3%. El número necesario a tratar para evitar una muerte es 43-83.
- Aunque el beneficio parece menor en hipertensos leves y en prevención primaria, el número absoluto de los beneficiados es muy grande porque la mayoría de los hipertensos son leves.
- Por otra parte, aunque el beneficio es mayor en sujetos con alto riesgo, estos pacientes persisten usualmente en alto riesgo (riesgo residual), lo que sugeriría la necesidad de iniciar más temprano el tratamiento.

ANTECEDENTES

La evidencia de que existen beneficios si se posee PA más baja tiene originariamente sus antecedentes en datos de la observación y epidemiológicos. Así, la observación ha mostrado que, generalmente, los órganos o tejidos que reciben menor PA se protegen y los que soportan una PA mayor se dañan. Esta protección se aprecia, por ejemplo, en el riñón con una estenosis severa de su arteria renal, la que produce HTA renovascular pero, a su vez, lo protege de la HTA, mientras que el riñón contralateral sin estenosis es dañado y también en el territorio de la arteria pulmonar en el que es rara la aterosclerosis, mientras que es frecuente en el de la aorta sometida a una mayor presión.

La epidemiología, por su parte, muestra una relación lineal, estrecha y continua entre los valores de la PA y también

entre las categorías de la PA y el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares y de morir por HTA.

Parecería lógico, entonces, que en los hipertensos una reducción de la PA se acompañara también de una reducción del riesgo de similar magnitud, pero esto no ocurre: el riesgo se reduce, pero sigue siendo menor en aquellos con una PA espontánea que en los que tienen esa misma presión pero bajo antihipertensivos. Esta observación dio origen al concepto de que existe un “riesgo residual”.

ESTUDIOS PARA EVALUAR EL IMPACTO DEL TRATAMIENTO

Las evidencias más valiosas con que contamos para evaluar el impacto del tratamiento antihipertensivo provienen de los

estudios clínicos aleatorizados que investigaron “episodios o eventos duros”, como la mortalidad total o la mortalidad de origen cardiovascular, el IAM y el ACV.

Sin embargo, corresponde aclarar desde el inicio que estos estudios pueden tener limitaciones aun cuando utilicen como evento primario duro a la mortalidad. El análisis en detalle de esas limitaciones escapa del propósito de este capítulo. No obstante, su simple enumeración puede alertar acerca de los aspectos que deberían considerarse al analizar los trabajos con antihipertensivos. Así, en la tabla 11-1 se muestran algunos de los factores que pueden contribuir a sobrestimar y también a subestimar los beneficios del tratamiento antihipertensivo.¹ Cabe destacar, como una importante limitación, la brevedad de los estudios si se la compara con la esperanza de vida y, consecuentemente, con la duración del tratamiento antihipertensivo, que para un hipertenso no severo de edad media puede ser de 30 años o más. En el mismo sentido, la investigación de los beneficios potenciales del tratamiento a largo plazo solo se ha hecho de manera no controlada, lo que limita el valor de estos hallazgos. Por otra parte, los metaanálisis, aunque su potencia estadística puede superar a la de los estudios individuales, tampoco aseguran el nivel más alto de la evidencia y comparten diversas limitaciones por ser retrospectivos, por incluir a veces estudios no homogéneos y por la dificultad que existe para evaluar las diferencias con pruebas estadísticas.

En la fig. 11-1 se intenta esquematizar la historia natural de la HTA que justifica el interés por algunas variables intermedias, incluidas usualmente como “enfermedad subclínica”, que pueden ser útiles para predecir futuros episodios, es decir, para estimar el riesgo. Pero, para nuestro tema, el aspecto de

mayor importancia es que la regresión de la proteinuria y de la hipertrofia ventricular izquierda con el tratamiento antihipertensivo se acompaña de una reducción del riesgo de padecer eventos duros.²

Las Guías de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial del Grupo de Trabajo para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión y de la Sociedad Europea de Cardiología² consideran también, aunque sin un nivel de evidencia claro, que un enfoque útil para ampliar la evidencia sobre los efectos beneficiosos del tratamiento en un lapso más largo es valorar la incidencia o el agravamiento de las enfermedades que tienen un impacto pronóstico adverso, como son los trastornos metabólicos o la enfermedad renal en fase terminal. Esta última, como es sabido, conlleva un notable aumento del riesgo cardiovascular y, de hecho, se ha utilizado como una de las variables a considerar en varios de los estudios de tratamiento antihipertensivo.

MEDICIÓN DE LA MAGNITUD DEL IMPACTO DEL TRATAMIENTO

El impacto o efecto del tratamiento antihipertensivo puede estimarse midiendo la reducción del riesgo que produce. En este caso, la reducción del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares y la reducción de la mortalidad.

En los estudios clínicos el indicador empleado es usualmente la reducción del RR. Es el cociente entre los porcentajes de la incidencia de eventos en el grupo intervenido (I+) y el grupo control (I-). Así, si en el grupo intervenido de 100 sujetos desarrollaron el evento 15, y en el grupo control de 100 sujetos lo hicieron 20, es:

Tabla 11-1. Posibles causa de sub y sobrestimación de los beneficios del tratamiento con antihipertensivos

| Possible subestimación | Motivos |
|-------------------------|--|
| | Diagnóstico incorrecto de la HTA ("guardapolvo blanco") |
| | Intervención tardía, con lesiones estructurales y sin tratamiento de otros factores de riesgo |
| | Corta duración del estudio |
| | Tratamiento insuficiente con un porcentaje de pacientes que no logra el objetivo de PA |
| | Pacientes de alto riesgo perdidos durante el estudio |
| | Pasaje de pacientes del grupo placebo al grupo activo |
| Possible sobrestimación | Motivos |
| | Participación de la industria farmacéutica (aporte financiero, diseño y control del estudio, presentación de los resultados y conclusiones) |
| | Criterios de valoración inapropiados (uso de puntos finales que pueden depender de la opinión o juicio del investigador [v.g.: número de internaciones]) |
| | Exclusión de los pacientes de alto riesgo |
| | Mejor cumplimiento de las indicaciones y de la adherencia y persistencia al tratamiento |
| | Informe sólo de los beneficios relativos que suelen tener un correlato pequeño en términos absolutos |
| | No considerar las pequeñas (incluso no estadísticamente significativas), pero sistemáticas diferencias en las PA entre los grupos |
| | Excesivo énfasis en las comunicaciones iniciales de los resultados |

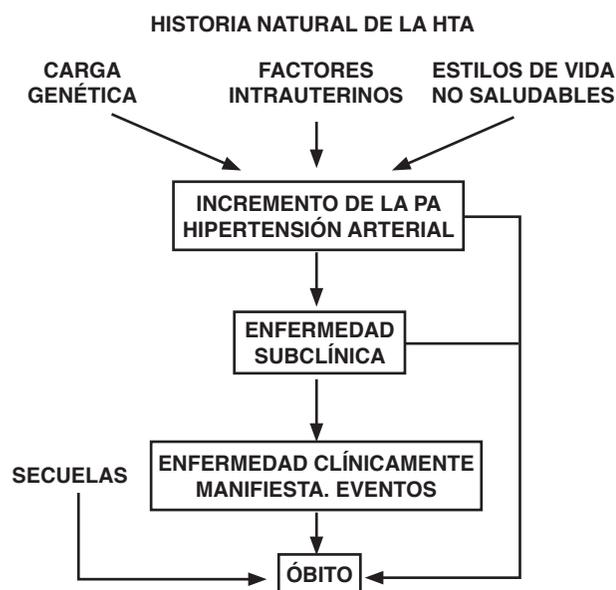


Figura 11-1.

$$RR = I(+)/I(-) = 0,15 / 0,20 = 0,75 \Rightarrow RRR 25\%$$

Esto significa que el tratamiento reduce 25% el riesgo de sufrir el evento en el grupo intervenido con relación a lo que ocurre en el grupo control. Es un indicador de la eficacia del tratamiento. En la mayoría de los trabajos se utilizan modelos de regresión logística o de regresión de Cox para estimar el riesgo relativo en forma de OR o de HR, respectivamente. Estos dos modelos permiten estimar los riesgos relativos en más de dos grupos y ajustar los resultados por covariables (edad, sexo, niveles de colesterol, etc.).

La reducción del RA, en cambio, se obtiene al restar la proporción de sujetos que padecieron el evento en el grupo intervenido (I+) de la proporción de individuos que lo hicieron en el grupo control (I-). Es una diferencia de incidencias expresada como porcentaje. Así, para el ejemplo anterior es:

$$RA = I(-) - I(+) = 0,20 - 0,15 = 0,05 \Rightarrow RRA 5\%$$

Esto significa que se deben tratar a 100 pacientes durante determinado lapso (por ej., 100 pacientes/año) para beneficiar a 5.

El NNT deriva de la reducción del RA y se obtiene con la fórmula $100/\text{reducción del RA}$. Entonces, para nuestro ejemplo es:

$$100 / \text{reducción del RA} = 100 / 5 = \text{NNT } 20$$

El NNT expresa el esfuerzo que se debe realizar para obtener un resultado. Como se comprende, a mayor riesgo de incidencia del evento, menor será el NNT para prevenir un evento, y a la inversa. Importa señalar que el NNT debe expresarse con el lapso durante el que es necesario mantener el tratamiento y su correspondiente intervalo de confianza.

ESTUDIOS QUE COMPARARON ANTIHIPERTENSIVOS CONTRA PLACEBO

En los estudios, controlados con placebo y aleatorizados, diseñados para investigar los efectos de la reducción de la PA con antihipertensivos, se observó una disminución inequívoca de la morbimortalidad.² A idéntico resultado arribaron varios metaanálisis que incluyeron un gran número de pacientes.²

Los resultados de estos estudios fueron resumidos² de la siguiente manera:

1. El tratamiento antihipertensivo reduce la morbilidad y la mortalidad cardiovascular; tiene un efecto menos significativo sobre la mortalidad total. El beneficio alcanza también a los hipertensos de edades avanzadas, incluso a algún grupo de los hipertensos mayores de 80 años y a aquellos con HTA sistólica aislada.
2. La reducción proporcional del riesgo es similar en ambos géneros y el tratamiento es beneficioso en poblaciones de diferentes razas.
3. El tratamiento antihipertensivo reduce el RR del ACV, mortal o no, alrededor del 30-40% y 20% el de los episodios coronarios.
4. El tratamiento parece reducir la incidencia de insuficiencia cardíaca.

Un estudio reciente³ mostró que un grupo de los mayores de 80 años, con una PA sistólica ≥ 160 mm Hg, también se beneficia con el tratamiento de la HTA si la presión se reduce a $\sim 144/78$ mm Hg. Se observó aquí un 21% de reducción del RR de mortalidad total (IC95% 4-35; $p=0,02$), 64% de reducción del RR de insuficiencia cardíaca (IC95% 42-78; $p<0,001$) y reducciones del RR, pero con una significación estadística fronteriza, de 30% en el ACV fatal y no fatal (IC95% -1-51), de 39% en la mortalidad por ACV (IC95% 1-62) y de 23% en la mortalidad de causa cardiovascular (IC95% -1-40). Importa señalar que en este estudio se excluyó a los hipertensos con demencia, creatinina mayor de 1,7 mg/dl e hipotensión arterial ortostática severa, por lo que no se sabe si esos subgrupos también se beneficiarían. Como solo 4,6% de los participantes tenía >90 años, no sabemos si existe beneficio por encima de esa edad, y como la PA sistólica para el ingreso al estudio fue ≥ 160 mm Hg tampoco sabemos si se beneficiarían aquellos con PAS entre 140-159 mm Hg.

En estudios recientes también se observaron beneficios con los ARA² y estos medicamentos, en los hipertensos con diabetes de tipo 2 y agregadas a esquemas con múltiples antihipertensivos, retardaron la progresión de la enfermedad renal.²

ESTUDIOS QUE COMPARARON ANTIHIPERTENSIVOS ENTRE SÍ

Los estudios aleatorizados en los que se compararon antihipertensivos entre sí mostraron que, si las reducciones de la

PA son similares, las diferencias en la incidencia de la morbilidad y de la mortalidad cardiovascular son pequeñas, lo que sugiere que casi todo el beneficio que se consigue obedece a la reducción de la presión y no al fármaco empleado.^{1,2}

En los estudios de metaregresión, que son útiles para evaluar los resultados cuando no se logra la misma magnitud de reducción de la presión en todos los grupos, también resulta claro que lo fundamental es el descenso de la presión, independientemente del antihipertensivo utilizado.^{4,5,6} No obstante, aunque con una importancia notablemente menor que la del beneficio que se logra con la reducción de la PA, algunos fármacos podrían reducir más algunos eventos, como es el caso de los BC para el ACV y de los IECA para los episodios coronarios o, en otros casos, reducir menos algunos eventos, como ocurre con los BC y la incidencia de insuficiencia cardíaca.^{4,7,8}

DIFERENCIAS ENTRE RIESGO RELATIVO Y ABSOLUTO

Como se mencionó, en la mayoría de los estudios la reducción de los eventos se expresa en términos de reducción del RR, lo que pone el énfasis en las diferencias entre el grupo activo y el control. Este enfoque, que es muy atractivo desde el efecto “visual”, puede magnificar la capacidad que tiene una intervención para prevenir un evento, dado que una reducción del RR de gran magnitud puede corresponder a una pequeña reducción del RA.

El uso del NNT, basado en la reducción del RA, es claramente más preciso que la representación de la reducción del RR.

En 2009 se publicó una revisión⁹ de todos los estudios controlados aleatorizados que comparaban 4 clases principales de antihipertensivos administrados como primera línea de tratamiento frente a placebo o no tratamiento. La

revisión incluyó 24 estudios y 58.040 personas. Sus resultados expresados como reducción del RR, reducción del RA y NNT los mostramos en la tabla 11-2.

Se aprecia entonces, con respecto a los eventos cardiovasculares totales, que diuréticos a dosis bajas, IECA y BC producen una reducción del RR de 24-30%, una reducción del RA de 2,3-4,8% y que es necesario tratar de 21 a 43 sujetos durante 5 años para evitar uno de los eventos cardiovasculares; los beneficios son menos importantes en la mortalidad total: la reducción del RR oscila entre 11-17%, la reducción del RA entre 1,2-2,3% y el NNT es de 43 a 83 individuos.

Como la reducción del RA tiene una significación más ajustada para el paciente la calculamos, sobre la base de los datos de la revisión mencionada⁹, para los eventos cardiovasculares totales en prevención primaria y prevención secundaria (tabla 11-3). Como era esperable, el NNT fue menor en prevención secundaria, 18 individuos, y mucho mayor, 122 individuos, en prevención primaria para los hipertensos leves-moderados.

Importa destacar, no obstante, que aunque individualmente el beneficio es siempre menor en los sujetos con HTA leve y en prevención primaria, como luego se comentará en riesgo atribuible poblacional, el impacto social y el número absoluto de los beneficiados por el tratamiento es muy importante dado que la mayoría de los hipertensos son leves y también un número significativo de la población total.

RIESGO RESIDUAL

El tratamiento de los pacientes con mayor riesgo claramente trae más beneficios si uno lo estima como reducción del RA o como NNT. Sin embargo, otro aspecto que debe considerarse es el riesgo residual entendido como el riesgo que queda en el grupo tratado, luego de instaurar todas las medidas de prevención posibles, y que obedece a la presencia

Tabla 11-2. Reducción de los riesgos relativo y absoluto y número de individuos que es necesario tratar durante 5 años, para eventos cardiovasculares y mortalidad por todas las causas, según grupo antihipertensivos.

| Grupo farmacológico | Eventos | | | | | | | | | |
|----------------------|--------------------|---------|-----|--------|-----|------------------|---------|-----|--------|-----|
| | Eventos CV totales | | | | | Mortalidad total | | | | |
| | RRR (%) | RRA (%) | NNT | IC 95% | | RRR (%) | RRA (%) | NNT | IC 95% | |
| Tiazidas D bajas | 30 | 3,9 | 26 | 21 | 32 | 11 | 1,2 | 83 | 50 | 333 |
| β Bloqueantes | 11 | 0,8 | 125 | 71 | 500 | 4 | NA | – | – | – |
| IECA | 24 | 4,8 | 21 | 15 | 33 | 17 | 2,3 | 43 | 26 | 143 |
| Bloqueantes Cálcidos | 29 | 2,3 | 43 | 29 | 91 | 14 | NA | – | – | – |

Eventos CV totales: incluye infarto fatal y no fatal, muerte súbita cardíaca, accidente cerebrovascular fatal y no fatal, hospitalización o muerte por insuficiencia cardíaca, muerte vascular significativa como ruptura de aneurisma.

RRR: reducción del riesgo relativo.

RRA: reducción del riesgo absoluto.

NNT: número de individuos que es necesario tratar para evitar un evento.

Tiazidas: D bajas: tiazidas a dosis bajas.

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

IC: intervalo de confianza.

NA: no aplica ya que el riesgo relativo no fue significativo.

Tabla 11-3. Reducción del riesgo absoluto y número de individuos que es necesario tratar 5 años con antihipertensivos para eventos cardiovasculares totales según diferentes niveles de prevención

| Grupo farmacológico | Prevención primaria (HTA leve-mod) | | Prevención primaria (HTA mod-grave) | | Prevención secundaria | |
|----------------------|------------------------------------|-----|-------------------------------------|-----|-----------------------|-----|
| | RRA | NNT | RRA | NNT | RRA | NNT |
| Tiazidas D bajas | 0,82% | 122 | 5,1% | 20 | 5,5% | 18 |
| β Bloqueantes | ND | - | 3,7% | 27 | | |
| IECA | 0,74% | 135 | NA | - | NA | - |
| Bloqueantes Cálcidos | ND | - | 4,6% | 22 | ND | - |

HTA: hipertensión arterial.

HTA "leve-mod" (leve-moderada): presión sistólica promedio 160 mm Hg.

HTA "mod-grave" (moderada grave): presión sistólica promedio 175 mm Hg.

RRA: reducción del riesgo absoluto.

NNT: número de individuos que es necesario tratar para evitar un evento.

Tiazidas D bajas: tiazidas a dosis bajas.

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

ND: datos no disponibles.

NA: no aplica ya que el riesgo relativo no fue significativo.

de otros factores de riesgo (riesgo original del paciente) y a la naturaleza evolutiva de la enfermedad aterosclerótica. En una reciente publicación¹⁰ se ha evaluado este aspecto al dividir a los grandes estudios de tratamiento de acuerdo a la tasa de eventos observada. En aquellos con una alta tasa de eventos el grupo tratado tenía, como era esperable, una mayor reducción del RA, pero los pacientes persistían de todas formas en alto riesgo. Como contrapartida, en los estudios con pacientes de menor riesgo, el riesgo residual se ubicaba en la franja de bajo riesgo. Esto ha hecho postular al autor que las decisiones de iniciar el tratamiento antihipertensivo dirigidas por la reducción en el RA pueden ser tardías y dejar un importante riesgo residual.

RIESGO ATRIBUIBLE POBLACIONAL. AÑOS DE VIDA SALUDABLE PERDIDOS

Alrededor de 54% de los ACV, 47% de los casos de cardiopatía isquémica y 25% de otras enfermedades cardiovasculares son atribuibles a la HTA. En 2001, aproximadamente 7,6 millones de la mortalidad total (13,5%) y 92 millones de los AVISA perdidos (6,0%) fueron atribuibles a la HTA como causa de estas enfermedades.

Importa señalar que, en las regiones con altos ingresos, 39% de los AVISA perdidos fueron en personas de 45-69 años, mientras que en regiones con bajos y medianos ingresos el 56% de los AVISA se perdió en ese mismo grupo etáreo.^{11,12}

En valores absolutos de PA, más de la mitad del riesgo atribuible se produce en los individuos con una presión sistólica <145 mm Hg; esto se debe a la relación lineal, estrecha y continua entre los niveles de la presión y las enfermedades cardiovasculares y al gran número de personas con presión sistólica entre 120 y 150 mm Hg.¹¹

En nuestro país, en 2005, un estudio estimó que de los 600.000 AVISA perdidos por enfermedades cardiovascula-

res agudas (cardiopatía isquémica y ACV, excluyendo insuficiencia cardíaca) más de un tercio correspondieron a la HTA.¹³

El conocimiento del riesgo atribuible poblacional, de los AVISA perdidos y del riesgo cardiovascular residual es importante en la salud pública para dirigir las acciones; a nivel epidemiológico, para construir modelos de predicción más reales, teniendo en cuenta el nivel actual de los factores de riesgo y el tipo de tratamiento farmacológico y a nivel del paciente individual abren la discusión sobre la necesidad de un abordaje más temprano.

Bibliografía sugerida

1. Kaplan, N.M. Treatment of Hypertension: Why, When, How Far. En: Kaplan NM, Victor RG. Kaplan's Clinical Hypertension. 9a ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2009:cap. 5.
2. Mancia, G.; De Backer, G. y col. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25:1105-1187.
3. Beckett, N.S.; Peters, R. y col. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008;358:1887-1898.
4. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 2003; 362:1527-1535.
5. Verdecchia, P.; Reboldi, G. y col. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. Hypertension 2005; 46:386-392.
6. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. J Hypertens 2007; 25:951-958.
7. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Results of prospectively designed overviews of randomized trials. Arch Intern Med 2005; 165:1410-1419.

8. Julius, S.; Kjeldsen, S.E. y col. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363:2022-2031.
9. Wright, J.M. y Musini, V.M. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD001841.
10. Zanchetti, A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *J Hypertens* 2009; 27:1509-1520.
11. Lawes, C.M.; Vander Hoorn, S. y Rodgers, A. for the International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371:1513-1518.
12. Arima, H.; Barzi, F. y Chalmers, J. Mortality patterns in hypertension. *J Hypertens* 2011; 29(suppl 1):S3-S7.
13. Rubinstein, A.; Colantonio, L. y col. Estimación de la carga de las enfermedades cardiovasculares atribuible a factores de riesgo modificables en Argentina. *Rev Panam Salud Pública* 2010; 27:237-245.