

¿ES BENEFICIOSO EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN PACIENTES MAYORES DE 80 AÑOS?

Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ.

Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358(18):1887-98.

ANÁLISIS CRÍTICO: R. SANTAMARÍA OLMO

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba
nefro Plus 2008; 1(1)54-55

Tipo de Diseño y Seguimiento

Prospectivo, controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico. Seguimiento total 7399 pacientes-año. Estudio finalizado prematuramente al encontrar en el grupo de tratamiento activo una reducción del riesgo de muerte por ictus, muertes por cualquier causa y riesgo de insuficiencia cardiaca.

Asignación

Aleatorizada.

Enmascaramiento

Doble ciego.

Ámbito

Estudio multicéntrico con pacientes procedentes de 195 centros de 13 países en Europa, China, Australasia y África del Norte.

Pacientes

Criterios de inclusión: Edad igual o superior a 80 años y presión arterial sistólica (PAS) entre 160 y 199 mmHg de forma mantenida.

Criterios de exclusión: Contraindicación al empleo de la medicación del estudio, hipertensión acelerada, hipertensión arterial secundaria, ictus hemorrágico en los 6 meses previos al estudio, insuficiencia cardiaca que requiera tratamiento con fármacos antihipertensivos, creatinina sérica superior a 1,7 mg/dl, potasio sérico inferior a 3,5 mmol/L o superior a 5,5 mmol/L, gota, diagnóstico clínico de demencia, y necesidad de soporte

Pacientes incluidos: 1933 en el grupo de tratamiento activo y 1912 en el grupo de placebo

Intervención(es)

Grupo de tratamiento activo: Inicio con indapamida de liberación retardada 1,5 mg/24h; añadiendo perindopril (2 o 4 mg/24h) para conseguir el objetivo de presión arterial menor de 150/80 mmHg. El empleo de agentes antihipertensivos adicionales durante más de tres meses ocasionaron la exclusión del paciente del estudio.

Grupo de tratamiento con placebo: Placebo.

Análisis por intención de tratar y por protocolo.

Variables de resultado

Variable de resultado principal: ictus (mortal y no mortal).

Variables de resultado secundarias:

Muerte por cualquier causa

- Muerte por ictus
- Muerte de causa cardiovascular
- Muerte de causa cardiaca (infarto agudo de miocardio fatal, insuficiencia cardiaca fatal, muerte súbita)
- Insuficiencia cardiaca

Tamaño muestral

Estudio designado para detectar una reducción del 35% en el riesgo de ictus, con un poder estadístico de 90% en el nivel de significación del 1%, asumiendo una tasa de eventos de 40 por 1000 pacientes-años. Se calculó un total de 10.500 pacientes-años de seguimiento, con igual número de pacientes asignados al grupo de tratamiento activo y al grupo placebo.

Promoción

Fondos de *British Heart Foundation* e *Institut de Recherches Internationales Servier*. Los autores hacen declaración de conflicto de intereses.

CLASIFICACIÓN

Tema: HTA. Subtema: esencial. Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras Clave (20). Hipertensión arterial. Ancianos. Tratamiento de la hipertensión arterial. Ictus. Insuficiencia cardiaca. Mortalidad. Diuréticos. IECAs. Indapamida. Perindopril.

NIVEL DE EVIDENCIA: 1b GRADO de RECOMENDACIÓN: A

(Levels of Evidence CEBM.- Universidad de Oxford : http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

No hubo diferencias significativas al inicio del estudio en la edad, distribución por sexos, presión arterial, porcentaje pacientes con hipotensión ortostática, porcentaje de pacientes con hipertensión sistólica aislada, frecuencia cardiaca, antecedentes de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, tratamiento antihipertensivo, ictus, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, tabaquismo, diabetes, colesterol total, HDL colesterol, creatinina sérica, ácido úrico e índice de masa corporal.

Variables destacables en Grupo I - tratamiento activo (GI) y Grupo II - placebo (GII): Edad: 83,6±3,2 (GI) vs 83,5±3,1 (GII). Presión arterial en sedestación (mmHg): 173±8,4 / 90,8±8,5 (GI) vs 173±8,6 / 90,8±8,5 (GII). Presión arterial en bipedestación (mmHg): 168±11 / 88,7±9,3 (GI) vs 167±11,1 / 88,6±9,3 (GII); creatinina sérica (mmol/L) 88,6±20,5 (GI) vs 89,2±20,5 (GII).

Variables Principal

Variable Principal	Grupo I (n=1933)	Grupo II (n=1912)
Ictus (mortal y no mortal) (14)	51	69
RAR (%) (IC 95%)	0,5% (-0,01% a 1,1%)	
RRR (%) (IC 95%)	30% (-1% a 51%)	
NNT (IC 95%)	189 (NNTB 94 a infinito a NNTH 11436)	

Variables Secundarias

El tratamiento activo se asoció con:

- Reducción del 39% del riesgo de fallecimiento por ictus (Riesgo relativo no ajustado e intervalo de confianza al 95%: 0,61 (0,38-0,99). P=0,046)
- Reducción del 21% de riesgo de muerte por cualquier causa (Riesgo relativo no ajustado e intervalo de confianza al 95%: 0,79 (0,65-0,95). P=0,02)
- Reducción del 64% del riesgo de insuficiencia cardiaca (Riesgo relativo no ajustado e intervalo de confianza al 95%: 0,36 (0,22-0,58). P<0,001)
- Reducción no estadísticamente significativa de la mortalidad por causa cardiovascular del 23% (Riesgo relativo no ajustado e intervalo de confianza al 95%: 0,77 (0,60-1,01). P=0,06).

También se realizó un análisis por protocolo, en el que en el grupo de tratamiento activo, comparado con el grupo placebo, el riesgo de ictus fue reducido en un 34% (IC al 95%, 5% a 54%; p=0,03), el riesgo de insuficiencia cardiaca fue reducido en un 72% (IC 95%, 52% a 83%; p>0,001) y el riesgo de muerte por causa cardiovascular fue reducido en un 27% (IC 95% 12% a 41%; p=0,001), el riesgo de muerte por cualquier causa fue reducido en un 28% (IC 95%, 12% a 41%; p=0,001) y el riesgo de muerte por ictus fue reducido en un 45% (IC 95%, 7% a 67%; p=0,02).

Efectos Secundarios

Entre los pacientes seguidos durante más de dos años, no hubo cambios significativos en relación a los valores plasmáticos de potasio, ácido úrico, glucosa o creatinina. El número de efectos adversos severos comunicado fue de 448 para el grupo placebo y 358 para el grupo con tratamiento activo (p=0,001). Sólo 5 de estos efectos adversos (3 en el grupo placebo y dos en el grupo de tratamiento activo) fueron clasificados por el investigador local como posiblemente relacionados con la medicación del ensayo. En el trabajo no se detallan cuáles fueron los efectos adversos.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento de la hipertensión arterial basado en indapamida (liberación retardada), con o sin perindopril, en pacientes mayores de 80 años, dirigido para conseguir una presión arterial inferior a 150/80 mmHg, es beneficioso y está asociado con una reducción de los riesgos de muerte por ictus, muerte por cualquier causa e insuficiencia cardiaca.

¿ES BENEFICIOSO EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN PACIENTES MAYORES DE 80 AÑOS?

COMENTARIOS DEL REVISOR

A pesar del claro beneficio del control de la presión arterial para la prevención del ictus y la enfermedad vascular en la población general, las evidencias sobre el beneficio del tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes mayores de 80 años son escasas y controvertidas. Esto es debido por una parte, a la exclusión de estos pacientes en los grandes ensayos clínicos controlados y, por otra parte, por los resultados de estudios y metanálisis, en los que los efectos beneficiosos sobre la morbimortalidad cardiovascular de la reducción de la presión arterial podrían estar contrarrestados por los efectos adversos del tratamiento antihipertensivo, combinado con el riesgo de interacciones farmacológicas en una población polimedica y pluripatológica. En este contexto, el estudio HYVET (*Hypertension in the Very Elderly Trial*) es el mayor estudio multicéntrico, aleatorizados y controlado realizado hasta el momento para evaluar el riesgo-beneficio del tratamiento antihipertensivo en pacientes mayores de 80 años. Se incluyeron en el estudio 3845 pacientes con PAS entre 160 y 199 mmHg, aleatorizados para recibir placebo o indapamida, combinada o no con perindopril, para conseguir una PA menor de 150/90 mmHg. Inicialmente diseñado para encontrar una diferencia significativa en la variable principal riesgo de ictus (fatal o no fatal), el estudio fue terminado prematuramente al encontrar de forma inesperada en el grupo de pacientes tratados una reducción significativa del riesgo de muerte por cualquier causa, muerte por ictus e insuficiencia cardíaca del

21% ($P = 0,02$), 39% ($P = 0,046$) y 64% ($P < 0,001$) respectivamente. En el momento de la terminación del estudio también se encontró una reducción del 30% en el riesgo de ictus (fatal o no fatal) aunque no fue estadísticamente significativa. Además, el tratamiento fue seguro, notificándose mayor número de efectos adversos severos en el grupo placebo. Estos resultados sugieren que el tratamiento antihipertensivo basado en indapamida con o sin perindopril es beneficioso y seguro en pacientes mayores de 80 años. Sin embargo, antes de extrapolar estos resultados a la práctica clínica habitual, habría que tener en cuenta las siguientes matizaciones. En primer lugar, dados los criterios de exclusión, los pacientes estudiados podrían tener menos comorbilidad que los pacientes de la misma edad de la población general. De hecho, fueron excluidos los pacientes con demencia, pacientes con creatinina superior a 1,7 mg/dl, pacientes con hipotensión arterial ortostática marcada y pacientes con necesidades de asistencia, entre otros. El beneficio del tratamiento antihipertensivo en estos subgrupos de pacientes no ha sido documentado en este estudio. En segundo lugar, el 4,6% de los pacientes eran mayores de 90 años, por lo que la muestra podría ser insuficiente para extraer conclusiones sobre el beneficio del tratamiento en este subgrupo de pacientes. Por último, en cuanto a los valores de presión arterial, no fueron incluidos en el estudio pacientes con PAS basal entre 150 y 160 mmHg, por lo que el efecto beneficioso del tratamiento antihipertensivo en estos pacientes no está demostrado.

CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El estudio HYVET aporta datos interesantes sobre el beneficio del tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes mayores de 80 años. Sin embargo, hay que ser cautos al extrapolar estos resultados a la población general debido a que por los criterios de inclusión y exclusión empleados, la población estudiada no es un fiel reflejo de la población general de esta edad.