

Revisión de las recomendaciones del 8.º Joint National Committee 2014 a partir de un análisis *post hoc* de los resultados del estudio INVEST

Bangalore S, Gong Y, Cooper-DeHoff RM, Pepine CJ, Messerli FH. 2014 Eighth Joint National Committee Panel Recommendation for Blood Pressure Targets Revisited. Results from the INVEST study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:784-93.

Análisis crítico: **José L. Tovar**

Servicio de Nefrología. Hospital Quirón. Barcelona

NefroPlus 2015;7(1):28-30

■ Antecedentes del tema del estudio

En las recomendaciones para el manejo de la hipertensión en adultos del octavo informe del Joint National Committee (8-JNC) del año 2014, está la de iniciar el tratamiento farmacológico con valores de presión arterial sistólica (PAS) ≥ 150 mmHg y, asimismo, establecen como cifras diana que alcanzar con el tratamiento valores de $< 150/90$ mmHg en las personas con edad ≥ 60 años.

Esta importante modificación de criterios en relación con los informes previos del JNC, donde se proponían valores de PAS < 140 mmHg, tanto como objetivo terapéutico como de indicación de tratamiento, ha sido criticada incluso dentro del mismo comité de redacción del 8-JNC, aduciendo una falta de evidencias científicas que la avalen.

■ Objetivo del estudio

El objetivo del estudio ha sido evaluar los valores óptimos de presión arterial (PA) en pacientes de edad ≥ 60 años, ya que estos no están claramente establecidos, especialmente en personas con enfermedad coronaria.

■ Métodos

Este estudio se ha realizado mediante un análisis *post hoc*, que no había sido planificado para el estudio original, de los resultados del ensayo clínico INVEST (International Verapamil-SR Trandolapril Study), diseñado para comparar la eficacia de dos esquemas terapéuticos diferentes en pacientes hipertensos de edad ≥ 50 años con enfermedad coronaria. Los pacientes del estudio INVEST habían sido aleatorizados a una estrategia terapéutica basada en la combinación atenolol/hidroclorotiazida o verapamil-SR/trandolapril.

En este estudio *post hoc* se ha procedido en primer lugar a realizar una nueva categorización de los pa-

cientes incluidos de edad ≥ 60 años con base en los resultados de PAS obtenidos en tres grupos: grupo 1: PAS < 140 mmHg; grupo 2: PAS entre 140 y < 150 mmHg; y grupo 3: PAS ≥ 150 mmHg. Los eventos analizados para evaluar los esquemas terapéuticos testados han sido los mismos que se consideraron en el estudio INVEST original. Variable principal: tiempo de aparición de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio (IM) no fatal e ictus no fatal. Variable secundarias: todas las causas de mortalidad, mortalidad cardiovascular, número total de IM, IM no fatal, totalidad de ictus, ictus no fatal, insuficiencia cardíaca o revascularización coronaria, tabulados de forma separada.

Se realizó un análisis inicial mediante un modelo de análisis estadístico no ajustado que puso de manifiesto importantes diferencias en la situación basal entre los tres grupos de PA establecidos, tanto en cuanto a la presencia de factores de riesgo cardiovascular como de consumo de fármacos complementarios o de otros procesos patológicos relevantes. Ante estos resultados, se procedió al análisis ajustado mediante un modelo de puntuación por predisposición (*propensity score*) a múltiples factores presentes. El resultado tras dicho ajuste fue la eliminación de las diferencias en todos los elementos considerados basalmente que pudieran ser factores de confusión.

Como grupo de referencia que sirviese para el análisis comparativo con los otros dos se tomó el grupo 1 (pacientes que alcanzaron valores de PAS < 140 mmHg).

La aparición de los eventos se analizó por períodos de seis semanas durante los seis primeros meses del estudio y posteriormente cada seis meses hasta que el último paciente incluido había cumplido dos años de seguimiento en el estudio.

■ RESULTADOS

De los pacientes incluidos en el estudio INVEST, 8354 tenían una edad ≥ 60 años, presentaban valores de PAS ≥ 150 mmHg y cumplían los criterios de inclusión para este nuevo análisis. A los 24 meses de seguimiento 4787 pacientes (57 %) habían alcanzado valores de PAS < 140 mmHg (grupo 1); PAS entre 140 y < 150 mmHg, 1747 pacientes (21 %) (grupo 2); y PAS ≥ 150 mmHg, 1820 pacientes (22 %) (grupo 3).

En los modelos de análisis no ajustados, el grupo 1 fue el que presentó una menor tasa de eventos que constituían los objetivos primarios evaluados en comparación con los grupos 2 y 3 (9,36 % frente a 12,71 % frente a 21,32 %; $p < 0,0001$), de la mortalidad por todas las causas (7,92 % frente a 10,07 % frente a 16,81 %; $p < 0,0001$), de mortalidad cardiovascular (3,26 % frente a 4,85 % frente a 7,80 %; $p < 0,0001$), de IM (1,07 % frente a 1,03 % frente a 2,91 %; $p < 0,0001$), del total de ictus (1,19 % frente a 2,63 % frente a 3,85 %; $p < 0,0001$) y de ictus no fatales (0,86 % frente a 1,89 % frente a 2,86 %; $p < 0,0001$).

En el modelo ajustado mediante la puntuación por predisposición a múltiples factores, el riesgo de mortalidad cardiovascular se encontró aumentado en el grupo 2 en relación con el grupo de referencia (grupo 1) (*hazard ratio* [HR]: 1,34; intervalo de confianza [IC] al 95 %: 1,01 a 1,77; $p = 0,04$); así como el del número total de ictus (HR: 1,89; IC al 95 %: 1,26 a 2,82; $p = 0,002$) y el de ictus no fatal (HR: 1,70; IC al 95 %: 1,06 a 2,72; $p = 0,03$). En el grupo 3 el riesgo de presentar el objetivo primario, todas las causas de mortalidad, mortalidad cardiovascular, IM total, IM no fatal, ictus total e ictus no fatal estaba aumentado en relación con el grupo 1.

■ CONCLUSIONES

En los pacientes con hipertensión arterial (PAS ≥ 150 mmHg) y enfermedad coronaria que tienen una edad igual o superior a 60 años el objetivo de alcanzar valores de PAS comprendidos entre 140 mmHg y < 150 mmHg, tal como proponen las recomendaciones del 8-JNC, se asocia a un menor beneficio del que se deriva de alcanzar valores < 140 mmHg, que eran los que proponían las recomendaciones anteriores del JNC para el manejo de la hipertensión, sin acompañarse de un aumento del número de efectos adversos (datos no mostrados en este resumen).

En el análisis multivariable, cuando los pacientes del estudio INVEST que logran con el tratamiento los valores de PAS < 140 mmHg se comparan con los que alcanzan valores de PAS entre 140 y < 150 mmHg, las tasas de complicaciones objetivo primario del estudio y todas las causas de mortalidad son similares. Sin embargo, en el grupo con PAS < 140 mmHg se aprecia un menor número de ictus y una menor mortalidad cardiovascular.

Los pacientes que no consiguen reducir los valores de PAS por debajo de 150 mmHg presentan un significativo mayor número de complicaciones tanto primarias como secundarias.

■ COMENTARIOS DE LOS AUTORES DEL ESTUDIO

Las recientes recomendaciones del 8-JNC son menos exigentes con los valores de PA que alcanzar en el tratamiento de la hipertensión arterial en los pacientes con edad ≥ 60 años en relación con las recomendaciones previas que, a juzgar por los resultados de este análisis, podrían ser inadecuadas. Por otro lado, plantean el problema que se deriva de la heterogeneidad de las lesiones en órganos diana que son objetivos del estudio, de manera que en este caso se observa que, si bien obtener valores más bajos de PAS de 150 mmHg no se traduce en un menor número de complicaciones cardíacas, sí que puede, no obstante, reducir el número de complicaciones cerebrovasculares.

Los autores sugieren que los datos de este estudio aportan una valiosa información en la controversia sobre el riesgo-beneficio que puede plantear la conveniencia de tratar farmacológicamente los valores de PAS comprendidos entre 140 y 150 mmHg, apuntando la posibilidad de que se puedan derivar beneficios de la reducción de los valores de PAS por debajo de 140 mmHg. Por este motivo sugieren que se realicen más estudios para valorar el riesgo y los beneficios de un tratamiento más agresivo de la elevación de la PA en pacientes de edad avanzada afectados de enfermedad coronaria, apuntando que la recomendación general del 8-JNC puede no ser válida para todo tipo de pacientes.

■ COMENTARIOS DEL REVISOR

El estudio *post hoc* de Bangalore y colaboradores plantea una duda importante en las recomendaciones que hace la octava edición del JNC para el manejo de las cifras de PA elevadas en las personas de más de 60 años, ya que al menos aquellas que padecen enfermedad coronaria parecen, según sus resultados, beneficiarse de una reducción de las tasas de mortalidad y del número de complicaciones cerebrovasculares si el objetivo de valores de la PA fuese < 140 mmHg en lugar de < 150 mmHg, como recomienda el octavo informe del JNC.

Los resultados del estudio, dada su condición de testar hipótesis no definidas en el estudio INVEST, del que proceden los datos, no pueden ser tomados como concluyentes, pero plantean indudables incertidumbres, aunque tampoco den respuestas a algunos aspectos que se derivan, como puede ser el comentado por los autores del diferente riesgo observado en relación con el tipo de complicación observada, cerebrovascular o cardíaca, por ejemplo, para los mismos valores de PA.

Es interesante, por otro lado, que una mayor reducción de los valores de PAS no se acompañe de un mayor número de efectos indeseables, aunque también es cierto que esta complicación estaría quizás más relacionada con un mayor descenso de la presión diastólica y las complicaciones coronarias que no ha sido analizada en este estudio.

La principal limitación de este trabajo se deriva posiblemente del diseño del estudio, lo cual es consecuencia de su carácter de estudio *post hoc*. A pesar de que el método de ajuste empleado para poder comparar los diferentes grupos logra igualar las significativas diferencias en la situación basal de los individuos de cada grupo, sobre todo de la exposición a factores de riesgo relacionables con los eventos analizados, a pesar de ser un método avalado por otros estudios, no deja de plantear dudas sobre si esta «compensación» puntuada en función de los factores de riesgo que se consideren de interés puede en cualquier caso ser equivalente a la imparcialidad absoluta que supone la aleatorización al azar.

En resumen, al menos en lo que a pacientes de más de 60 años de edad afectados de enfermedad coronaria se refiere, las últimas recomendaciones del 8-JNC en cuanto a los valores de PAS podrían ser insuficientes para reducir el riesgo de mortalidad y de complicaciones cerebrovasculares en dicho grupo de personas. Lógicamente, la confirmación de esta hipótesis requeriría la realización de un nuevo ensayo clínico, lo cual actualmente no parece que vaya a tener muchas posibilidades de plantearse.