

La tensión arterial sistólica objetivo < 140 mmHg ¿está indicada en todos los hipertensos?

Zhang Y, Zhang X, Liu L, et al., for the FEVER Study Group. Is a systolic pressure target <140 mm Hg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *European Heart Journal* 2011;32:1500-8.

Análisis crítico: **Francisco Díaz-Crespo, Luis Orte-Martínez**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Jun.11597

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Análisis secundario del estudio FEVER (Liu, et al. *J Hypertens* 2005): ensayo aleatorizado y doble ciego, realizado en 9711 pacientes hipertensos chinos, con edades comprendidas entre 50 y 79 años, de ambos sexos, con y sin diabetes o enfermedad cardiovascular, en el que se analizó de forma prospectiva y aleatorizada la reducción de los sucesos cardiovasculares en los pacientes tratados con felodipino frente a placebo.

En el presente estudio *post-hoc*, se analiza la significación del mejor control de la tensión arterial sistólica (TAS) (< 140 mmHg) en 3 subgrupos que habitualmente no se tienen en cuenta por separado, aunque en este caso no están bien definidos en la metodología: hipertensión arterial (HTA) no complicada, HTA grado 1 y ancianos (> 65 años). Seguimiento promedio de 40 meses. Análisis por intención de tratar.

■ Asignación

- Aleatorización estratificada central en 2 grupos de tratamiento, asignados por unidad que realizó la inclusión, género, raza, edad, presencia o ausencia de diabetes y presencia o ausencia de antecedentes de enfermedad cardiovascular.

■ Enmascaramiento

- No especificado.

■ Ámbito

- Unidades de hipertensión arterial del territorio chino.

■ Pacientes

- Participaron un total de 9711 hipertensos chinos, quienes después de 6 semanas de tratamiento antihipertensivo presentaban una TAS entre 140 y 180 mmHg o tensión arterial diastólica entre 90 y 100 mmHg, asignados a tratamiento antihipertensivo con objetivo de control tensional de menor o mayor intensidad. Posteriormente fueron clasificados por factores de riesgo cardiovascular (FRCV) o enfermedades individuales,

y comparados los dos brazos de tratamiento asignados según: edad (> frente a ≤65 años); sexo; TAS (mayor o menor que la media de 153 mmHg); hábito tabáquico; colesterol sérico total; presencia frente a ausencia de HVI, HTA sistólica aislada, antecedentes cardiovasculares (infarto agudo de miocardio o ictus), y enfermedad cardiovascular y diabetes (o cualquiera de ellas).

■ Intervenciones

Asignados a 2 grupos de tratamiento básicos: un grupo recibió tratamiento antihipertensivo más intenso (dosis bajas de hidroclorotiazida, 12,5 mg, y felodipino, 5 mg al día) y otro grupo con tratamiento menos intenso (dosis baja de hidroclorotiazida, 12,5 mg al día). Después de la segunda visita, el 33,9% en el grupo tratado con felodipino y el 42,3% en el grupo placebo recibieron terapia antihipertensiva añadida abierta, no especificada.

■ Variables de resultado

Principal: tiempo hasta el primer ictus (fatal y no fatal).

Secundarias: aparición del primer suceso cardiovascular (fatal y no fatal), primer suceso cardíaco, muerte por cualquier causa y muerte por enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular agudo fatal y muerte por insuficiencia cardíaca).

■ Tamaño muestral

- No previsto. N de cada grupo analizado: 3179 ancianos; 4856 con TAS < 153 mmHg, y 4850 con HTA no complicada.

■ Promoción

Financiación oficial: National Science and Technology Ministry and Beijing Hipertensión league Institute.

Diseño, análisis e interpretación de datos independiente. Medicación proporcionada por los laboratorios farmacéuticos.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos. El promedio de TAS conseguido en el grupo tratado con felodipino fue de 138 mmHg, mientras que la TAS promedio fue de 142 mmHg en el grupo placebo.

Objetivo primario

El tratamiento más intensivo consiguió una reducción significativa de la incidencia de ictus en los 3 grupos principales (tabla 1):

- En los pacientes hipertensos no complicados (1,6 x 100 pacientes/año).
- En los pacientes hipertensos con TAS en el momento de la aleatorización ≥ 153 mmHg (1,1 x 100 pacientes/año).
- En los hipertensos de edad avanzada, con una prevención de 3,8 ictus x 100 pacientes/año, a 3,3 años de tratamiento.

Tabla 1. Aparición de ictus en los tres grupos principales estudiados

Grupos	Ancianos (> 65 años)		TAS > 153 mmHg		HTA no complicada	
	Intervención	Placebo	Intervención	Placebo	Intervención	Placebo
N.º de casos	n = 1631	n = 1548	n = 2441	n = 2415	n = 2529	n = 2321
N.º de incidentes (%)	20,06 (1,2)	36,68 (2,4)	20,5 (0,8)	28,25 (1,2)	21,24 (0,8)	30,86 (1,3)
Riesgo relativo (IC 95%)	0,52 (0,30 a 0,89)		0,72 (0,41 a 1,26)		0,63 (0,37 a 1,09)	
Reducción relativa del riesgo (IC 95%)	48 (11 a 70)		28 (-26 a 59)		37 (-9 a 63)	
Reducción absoluta del riesgo (IC 95%)	1,1 (0,2 a 2,1)		0,3 (-0,2 a 0,9)		0,5 (-0,1 a 1,1)	
Número necesario tratar (IC 95%)	88 (49 a 472)		NNTB 304 (NNTB 113 a infinito a NNTH 433) ^a		NNTB 205 (NNTB 93 a infinito a NNTH 1037) ^a	

^a Ver nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar [García López F. Nefrología 2006;26(Supl 5):33, 16 de noviembre de 2006].

HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; NNTB: número necesario tratar para beneficio; NNTH: número necesario tratar para daño; TAS: tensión arterial sistólica.

Variables secundarias

Adicionalmente, el tratamiento antihipertensivo intenso con felodipino fue beneficioso en prevenir todos los sucesos cardiovasculares en los pacientes ancianos, en individuos con elevación moderada de la tensión arterial (TA) en el momento de la aleatorización y en los pacientes con HTA sin enfermedad cardiovascular o diabetes (prevención de 5,2; 1,6; y 2,1 sucesos cardiovasculares x 100 pacientes/año) en el seguimiento a 3,3 años.

Efectos adversos

No reportados.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El control de la TAS < 140 mmHg reduce significativamente la aparición de ictus y otros sucesos cardiovasculares en los pacientes hipertensos ancianos, sin diabetes ni/o enfermedad cardiovascular concurrente, y en individuos con elevación moderada inicial de la TA.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Diferentes estudios han aportado datos de interés para considerar como cifra objetivo de control de la TA < 140/80 mmHg en pacientes con FRCV. Sin embargo, no existen estudios aleatorizados que avalen esta recomendación, a pesar que dichos valores son utilizados como referencia en las diferentes guías de práctica clínica, tanto en el continente americano como el europeo (Mancia et al. Guía Europea de HTA. J Hypertens 2009;27:2121-58), y reconsiderada con posterioridad en ulteriores trabajos ante las escasas evidencias en grupos específicos (Zanchetti et al. J Hypertens 2009;27:923-34). Es particularmente controvertida la TA objetivo del tratamiento en el anciano.

El presente análisis tiene su principal fuerza en reunir una larga cohorte de pacientes hipertensos y un elevado número de sucesos cardiovasculares, basados en el hecho demostrado por la significancia estadística de sus datos, teniendo como datos destacados la disminución de los eventos cardiovasculares (prevención de hasta 5,2 eventos x 100 pacientes/año) y la incidencia de ictus en pacientes hipertensos moderados, no complicados, y ancianos (reducción relativa del riesgo de hasta 48% en este último grupo).

A pesar de ello, existen importantes limitaciones inherentes al análisis *post-hoc* de este subgrupo del estudio FEVER, el cual no era el objetivo principal del estudio inicial: los subgrupos analizados no están bien definidos y, a pesar de hacerse referencia a la n total de enfermos, no son fáciles de encontrar para realizar el análisis de riesgo relativo. Por otra parte, no se especifica el método de la medición de la TA ni el ritmo de visitas y estudia solo una raza de pacientes, sin incluir otras poblaciones con importante riesgo asociado a la HTA.

Todos los subgrupos tratados con felodipino mantuvieron cifras de TA discretamente por debajo de 140 mmHg, lo que determina que este análisis no muestre una relación en forma de curva de J en comparación con otros trabajos aleatorizados. Adicionalmente, no se hace referencia a la influencia del tratamiento abierto a partir de la segunda visita, y no se especifican los efectos secundarios de la intervención que frecuentemente se encuentran en estos enfermos (entre ellos el deterioro de función renal) y que pueden influir en la morbilidad.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

En nuestra opinión este estudio, a pesar de sus importantes limitaciones metodológicas, aporta datos que apoyan el beneficio del control de la TAS por debajo de 140 mmHg en poblaciones con características definidas, y abre expectativas sobre la necesidad de emprender nuevos ensayos clínicos aleatorizados sobre objetivos de control de la TA.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica.

Tema: HTA, riesgo cardiovascular.

Palabras clave: Análisis *post-hoc*. Ensayo clínico. Hipertensión arterial sistólica. Accidente cerebrovascular. Riesgo cardiovascular. Control de la TA.

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil.

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).