



ACTUALIZACIÓN TERAPÉUTICA

Tratamiento de la hipertensión en pacientes mayores de 80 años

Treatment of hypertension in the very elderly

Clara Rosso* y Josep M. Arnau

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de Bellvitge, Universidad de Barcelona, IDIBELL, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Introducción

A primera vista, el presente artículo podría parecer innecesario, así como el ensayo clínico HYVET cuya publicación ha sido su principal motivación¹. Plantear dudas sobre la necesidad de tratar la hipertensión arterial en cualquier población puede parecer una frivolidad si tenemos en cuenta la gran cantidad de conocimientos disponibles que apoyan la toma de decisiones al respecto, obtenidos a través de estudios de gran validez interna (ensayos clínicos controlados aleatorizados). Sin embargo, pensamos que el ensayo Hyvet era necesario y ha aportado un nuevo conocimiento que permite, por un lado, ajustar la toma de decisiones en el paciente de más de 80 años respecto a la necesidad de tratarlo y cómo hacerlo, así como sobre los objetivos terapéuticos a plantearse. Por otro lado, permite realizar una aproximación a los resultados esperables en la práctica clínica.

Hoy consideramos conocimiento establecido que la hipertensión arterial tiene una alta prevalencia y es responsable de una parte importante de la morbilidad y mortalidad cardiovascular a nivel mundial. Hay un aumento continuo, aproximadamente lineal, de la presión arterial sistólica (PAS) al aumentar la edad y el nivel de presión arterial está relacionado con el riesgo de accidente vascular cerebral (AVC), cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y mortalidad de causa cardiovascular (y mortalidad global), de una forma continua y consistente desde los valores de presión arterial óptima².

Sin embargo, respecto a los posibles beneficios del tratamiento, se debe tener en cuenta que, aunque es cierto que el incremento de riesgo con el aumento de la presión arterial se ha encontrado en todos los grupos de edad, la fuerza de la asociación disminuye claramente al aumentar la edad. Por otro lado, en distintos estudios epidemiológicos observacionales se ha documentado una relación inversa entre presión arterial y mortalidad en pacientes de edad muy avanzada^{3,4}, con una mayor mortalidad por debajo de determinadas cifras de presión arterial, incluso después de ajustar por otros factores de riesgo⁴. Finalmente, la ausencia de estudios específicos en pacientes de más de 80 años dejaba un alto nivel de incertidumbre sobre la tolerabilidad del tratamiento

antihipertensivo, los posibles objetivos terapéuticos a plantearse y los resultados esperables en dicha población.

Generar un nuevo conocimiento sobre estos aspectos era esencial ya que, aunque la fuerza de la asociación entre riesgo de acontecimientos cardiovasculares y presión arterial disminuye claramente al aumentar la edad en términos relativos, en términos absolutos el incremento del riesgo (y el beneficio potencial) es superior en el paciente de más de 80 años debido a un mayor riesgo basal².

Pruebas de eficacia previas a la publicación del ensayo HYVET

Previamente a plantearse el ensayo HYVET ya se había demostrado a partir de grandes ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo que el tratamiento farmacológico de la hipertensión en los pacientes mayores de 64 años ofrecía unos beneficios incuestionables y que la relación beneficio/riesgo del tratamiento era favorable. Cuando se han analizado conjuntamente los ensayos clínicos se ha documentado que en esta población el tratamiento antihipertensivo reducía el AVC fatal en un 33% y la mortalidad cardiovascular en un 22%; el beneficio absoluto, como era esperable, variaba de acuerdo con el riesgo basal que presentaban los pacientes asignados al grupo placebo⁵.

Sin embargo, las pruebas de eficacia en pacientes hipertensos mayores de 80 años eran muy escasas ya que no se había diseñado ningún ensayo clínico para evaluarla específicamente en dicha población. En 1999, el grupo de trabajo INDIANA realizó un metaanálisis de los datos procedentes de pacientes mayores de 80 años tratados con antihipertensivos e incluidos en ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo⁶. Los datos se obtuvieron en muchos de los casos a través del contacto directo con los investigadores principales de grandes estudios de hipertensión arterial. La variable principal era la presencia de AVC fatal y no fatal, y las variables secundarias eran la presencia de muerte de cualquier origen, muerte de origen cardiovascular, episodios coronarios mayores e insuficiencia cardíaca. El análisis de los datos procedentes de 1.670 pacientes mayores de 80 años concluía que el tratamiento activo reducía el riesgo de AVC en un 34%. La tasa de eventos cardiovasculares mayores se reducía en un 22 y en un 39% la de insuficiencia cardíaca congestiva. Sin embargo, no se demostraba un beneficio del tratamiento activo para la muerte de origen cardiovascular y era sólo de un 6% para la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rosso@bellvitgehospital.cat (C. Rosso).

mortalidad de cualquier origen. Los autores concluían que eran necesarios ensayos clínicos especialmente diseñados para pacientes en esta franja de edad.

Este planteamiento se ha mantenido hasta la publicación de los resultados del ensayo HYVET. Así se puede comprobar en un metaanálisis publicado en 2008⁷ que recoge los datos de 31 ensayos clínicos aleatorizados realizados en 190.606 pacientes y estudia los efectos de diferentes tratamientos antihipertensivos sobre la mortalidad en pacientes menores y en pacientes de 65 años o más. Los datos que aporta este metaanálisis son fundamentalmente el hecho de que la reducción de las cifras de presión arterial produce reducciones similares en el riesgo cardiovascular tanto en los pacientes menores como en los de 65 años o más. No hay una evidencia clara que apoye el uso de una determinada clase de antihipertensivos para los pacientes jóvenes (<65 años) o los mayores (≥65 años) y, además, el beneficio absoluto del tratamiento es particularmente acusado en los pacientes de mayor edad debido al aumento de riesgo basal existente por la misma edad. Sin embargo, los mismos autores mencionan que los datos procedentes de pacientes mayores de 80 años son escasos y que, por lo tanto, no se pueden establecer definitivamente las conclusiones en este grupo.

Las recomendaciones de las guías de práctica clínica⁸ en referencia a este grupo de edad son muy escasas y poco definidas debido a la incertidumbre existente hasta la publicación del ensayo HYVET. Solamente la guía escocesa SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) se centra en el tratamiento del paciente anciano; sin embargo, esta guía del año 2001, dejaba la recomendación de tratar a esta población muy abierta y no se consideró necesario cambiarla tras su revisión en 2005. Respecto a otras guías publicadas, como la de la American Heart Association 2007, el JNC-7 (Joint National Committee on High Blood Pressure 7) 2003, el Canadian Hypertension Education Programme 2008, la European Society of Hypertension/European Society of Cardiology 2007 o la del NICE 2006, ninguna definía recomendaciones específicas sobre el tratamiento de los pacientes más ancianos; como mucho, se indican recomendaciones especiales de fármacos específicos para el caso de indicaciones concomitantes como diabetes, insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca congestiva.

El ensayo HYVET

Como hemos revisado y comentado, a finales de la década de 1990 ya existía consenso sobre la necesidad de tratar la hipertensión en los pacientes de más de 64 años y también sobre la necesidad de realizar ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo en la población hipertensa de más de 80 años para evaluar los beneficios y la relación beneficio/riesgo del tratamiento antihipertensivo. Previamente a la puesta en marcha del ensayo HYVET se realizó un estudio piloto que incluyó a 1.283 pacientes mayores de 80 años con hipertensión mantenida, que fueron aleatorizados a recibir o no tratamiento farmacológico, con un seguimiento medio de 13 meses⁹. El diseño era parecido al que posteriormente se utilizó en el ensayo definitivo, aunque no hubo enmascaramiento. Los resultados fueron similares a los documentados en el metaanálisis del grupo INDIANA y justificaron el paso a la fase definitiva del ensayo. El estudio piloto permitió ajustar el diseño, cuestiones metodológicas y organizativas.

El estudio¹ finalmente se diseñó como un ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y enmascarado doble ciego. Se llevó a cabo entre los años 2001 y 2007 en 195 centros de 13 países de Europa, China, Australasia y Norte de África. Incluyó a 3.845 pacientes de los cuales 1.933 pacientes se

asignaron al tratamiento activo y 1.912 pacientes recibieron placebo. El ensayo incluyó a pacientes de 80 años o más con hipertensión persistente, definida por cifras mantenidas de PAS iguales o superiores a 160 mmHg. Tras un período de preinclusión de 2 meses en los que se retiraba cualquier tratamiento antihipertensivo (si el paciente ya estaba tratado previamente), se realizaban las medidas de presión arterial obtenidas en las visitas especificadas en el protocolo. Los pacientes se aleatorizaban al tratamiento del ensayo si las medias de PAS obtenidas en estas visitas eran de entre 160 y 199 mmHg. La aleatorización era estratificada de acuerdo a la edad (80-89 años o 90 años o más) y al sexo.

El tratamiento farmacológico evaluado en el grupo de tratamiento activo consistía en la administración inicial de indapamida a dosis bajas (1,5 mg una vez al día) a la que se añadía perindopril a dosis bajas (2 mg), que se podía aumentar a 4 mg en caso de no alcanzar el objetivo de presión arterial definido para el ensayo (<150/80 mmHg). La necesidad de cualquier otro antihipertensivo durante más de tres meses o el uso de los permitidos a dosis máximas con cifras persistentes de presión arterial por encima de 220 mmHg de PAS o 110 mmHg de presión arterial diastólica eran criterio para retirar al paciente del tratamiento de ensayo aunque se permitía el seguimiento. La variable principal fue la presencia de AVC fatal o no, quedando excluidos los ataques isquémicos transitorios. Las variables secundarias incluyeron la mortalidad de cualquier causa, la mortalidad de origen cardiovascular, la de origen cardíaco y la producida por AVC.

Los datos se analizaron por intención de tratar. El ensayo HYVET se diseñó para detectar una reducción de la tasa de AVC en un 35% con un poder estadístico del 90%. En el primer análisis intermedio no se produjo ninguna modificación del protocolo. En el segundo análisis intermedio, en el tratamiento activo se observó una reducción del riesgo de AVC de cualquier causa (RR 0.59, [intervalo de confianza] IC 95%: 0.40-0.88, $p = 0.009$), pero también se detectó de forma inesperada una reducción de mortalidad de cualquier causa (RR 0.76, IC 95%: 0.62-0.93, $p = 0.007$) que llevó a la finalización del ensayo por razones éticas. En el análisis definitivo se documentó que al cabo de 2 años los pacientes tratados con antihipertensivos presentaban un descenso de presión arterial sistólica y presión arterial diastólica mayores que el grupo asignado a placebo (diferencias de 13,6 y 7,0 mmHg, respectivamente). Las cifras medias de presión arterial en el grupo de tratamiento activo pasaron de 173/91 mmHg a 144/78 mmHg y aproximadamente el 50% de los pacientes consiguieron el objetivo terapéutico planteado de reducir la PAS por debajo de 150/80 mmHg. A los dos años en el grupo activo, un 25% de los pacientes estaba recibiendo indapamida, un 25% indapamida y 2 mg de perindopril, y un 50% indapamida y 4 mg de perindopril.

Este descenso de la presión arterial se asoció en sólo 1,8 años de seguimiento a una reducción del 21% en la mortalidad total, del 30% de AVC, del 39% de AVC fatal y del 64% en episodios de insuficiencia cardíaca, aunque las diferencias para el AVC se encontraban en el límite de la significación estadística.

A partir de los resultados del ensayo HYVET se puede afirmar que: 1) en pacientes de 80 años o más con PAS mantenida superior o igual a 160 mmHg, el tratamiento con indapamida a dosis bajas sola o asociada a perindopril reduce las cifras de presión arterial de forma significativa pero moderada; 2) esta reducción de la presión arterial se asocia a una reducción de complicaciones cardiovasculares y de mortalidad de cualquier causa; 3) la asociación de indapamida con perindopril en estos pacientes parece tener un buen perfil de seguridad; 4) los beneficios se obtuvieron con un objetivo terapéutico poco agresivo en cuanto a las cifras de presión arterial (<150/80 mmHg).

Limitaciones del conocimiento aportado por el ensayo HYVET

A la hora de interpretar y plantear la extrapolación de los resultados obtenidos en el ensayo HYVET se deben tener en cuenta, lógicamente, las posibles limitaciones metodológicas del estudio y las propias de la información difundida de sus resultados, así como su validez externa.

Una primera limitación deriva del propio diseño del estudio y de la selección de los medicamentos y la pauta terapéutica evaluados en el grupo experimental. Lógicamente la incertidumbre a la hora de extrapolar los resultados será menor si nos planteamos utilizar indapamida y perindopril con la pauta utilizada en el ensayo, aunque es nuestra opinión que la incertidumbre no aumenta mucho si planteamos el uso de un diurético tiazídico a dosis equivalentes a las utilizadas para la indapamida y otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) a dosis equivalentes a las utilizadas para el perindopril. Consideramos que el nivel de incertidumbre sería mayor si se usan, como tratamiento inicial, medicamentos de otros grupos farmacológicos (bloqueadores de los canales del calcio, bloqueadores β -adrenérgicos). Aunque se ha sugerido, a partir de metaanálisis, que las diferencias entre las distintas clases de antihipertensivos son poco importantes¹⁰, no hay consenso al respecto como se puede observar en las recomendaciones de las guías de práctica clínica⁸.

En cuanto a los resultados, cabe señalar que, aunque no parece que las reacciones adversas hayan sido un problema importante y que no hubo cambios significativos en la función renal ni en las concentraciones plasmáticas de potasio o glucosa, la información publicada hasta ahora no permite valorar la incidencia global de reacciones adversas, ni las retiradas que motivaron, ni opinar sobre la tolerabilidad del tratamiento (por ejemplo, no se menciona si alguno de los aproximadamente 1.500 pacientes que recibieron perindopril presentó tos, cosa que parece más que probable a partir de los resultados de los ensayos clínicos previos).

En cuanto a los resultados de eficacia cabe resaltar que, aunque estadísticamente significativos, la precisión de los estimadores es una limitación que dificulta la aproximación a los resultados esperables en la práctica clínica. Por ejemplo, la reducción de mortalidad del 21% tiene unos IC de entre el 4 y el 35% y el estimador de número de pacientes que se tratarían durante 2 años para evitar una muerte es de 40, pero los IC oscilan entre 20 y 200. Si no se hubiera producido la finalización prematura del ensayo cuando se llevaban 7.339 pacientes/año de seguimiento (en lugar de los 10.500 pacientes/año de seguimiento previstos), la precisión de los estimadores habría podido ser mayor y la incertidumbre menor.

En cuanto a la validez externa del ensayo es necesario remarcar que la población incluida en éste gozaba de un mejor estado de salud que lo que correspondería a la población general de una edad similar, como demuestra la baja incidencia en el grupo control de AVC (18/1.000 pacientes/año) y la mortalidad total (60/1.000 pacientes/año), así como la baja prevalencia de enfermedad cardiovascular previa (12%) y diabetes (7%).

Perspectivas después del ensayo HYVET

El ensayo HYVET documenta por primera vez y de manera clara que tratar la hipertensión arterial en el paciente de más de 80 años disminuye la mortalidad y la incidencia de acontecimientos cardiovasculares mayores. Sin embargo, la extrapolación de los resultados a la práctica clínica debe ser cuidadosa ya que se trata de un único ensayo, tiene limitaciones en cuanto a validez externa y la relación beneficio/riesgo favorable se ha obtenido con reducciones moderadas de la presión arterial conseguida con unos medicamentos concretos.

Se pueden esperar unos resultados similares a los observados en el ensayo si tratamos hipertensos de más de 80 años relativamente sanos con un esquema de tratamiento poco agresivo basado en dosis bajas de indapamida (o un diurético tiazídico bien estudiado en la hipertensión) combinada con perindopril (o un IECA bien estudiado en la hipertensión). Esta misma combinación de medicamentos se ensayó también con éxito en el ensayo PROGRESS, en el que se documentó su eficacia en la prevención secundaria del AVC, tanto en pacientes hipertensos como no hipertensos¹¹. En cuanto al objetivo terapéutico de presión arterial se podría situar alrededor de 150/80 mmHg; de hecho, siguen publicándose estudios epidemiológicos observacionales que relacionan PAS y mortalidad en pacientes muy ancianos y que apoyan este tipo de reducciones moderadas de la presión arterial y no ser más agresivo en pacientes de más de 80 años¹². En cualquier caso deben tenerse en cuenta las reacciones adversas potenciales de los antihipertensivos utilizados y que todos pueden aumentar el riesgo de hipotensión ortostática, hipotensión posprandial, síncope y caídas¹³.

Cuanto más nos alejamos de esta pauta mayor es la incertidumbre respecto a la relación beneficio/riesgo y los resultados que se obtendrán en la práctica clínica. Por tanto, debería haber una justificación adicional y garantizar un seguimiento adecuado del paciente ajustado al mayor grado de incertidumbre. En este contexto tendría notable interés evaluar cómo se transfieren los resultados del ensayo HYVET a la práctica clínica en nuestro medio. El primer paso en este contexto es ir incorporando este conocimiento en forma de recomendaciones explícitas en los documentos de consenso y guías de práctica clínica que se vayan publicando o actualizando, cosa que ya se ha empezado a hacer en nuestro entorno^{14,15}.

Bibliografía

1. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13.
3. Mattila K, Haavisto M, Rajala S, Heikinheimo R. Blood pressure and five year survival in the very old. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296:887-9.
4. Oates DJ, Berlowitz DR, Glickman ME, Silliman RA, Borzecki AM. Blood pressure and survival in the oldest old. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:383-8.
5. Thijs L, Fagard R, Lijnen P, Staessen J, Van Hoof R, Amery A. A meta-analysis of outcome trials in elderly hypertensives. *J Hypertens*. 1992;10:1103-9.
6. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP. Antihypertensive drugs in very old people: A subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 1999;353:793-6.
7. Blood pressure lowering treatment trialists collaboration. Effect of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2008;336:1121-3.
8. Anonymous. Blood pressure guidelines-where are we now?. *Drug Ther Bull*. 2008;46:65-9.
9. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gill-Extremera B, Nachev C, et al. Results of the pilot study for the hypertension in the very elderly trial. *J Hypertens*. 2003;21:2409-17.
10. Turnbull F, 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;362:1527-35.
11. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41.
12. Molander L, Lövheim H, Norman T, Nordström P, Gustafson Y. Lower systolic blood pressure is associated with greater mortality in people aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:1853-9.
13. Aronow WS. Treating hypertension in older adults. Safety considerations. *Drug Safety*. 2009;32:111-8.
14. De la Sierra A, Gorostidi M, Marín R, Redón J, Banegas J, Armario P, et al. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España. Documento de consenso. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:104-16.
15. Ruilope LM, De la Sierra A. Evidencias recientes de apoyo a las guías para el tratamiento de la hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:101-3.