

## RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

### Tratamiento de la hipertensión en pacientes de 80 años en adelante.

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. Treatment of Hipertensión in Patients 80 Years of Age or Older. *New Engl J Med* 2008; 358: 1887-1898.

**Abreviaturas:** AAR: aumento absoluto del riesgo; ACV: accidente cerebrovascular; CV: cardiovascular; DE: desviación estándar; HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; NND: número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo.  
**NOTA:** Los beneficios y riesgos los calculamos por "riesgos acumulados" salvo que indiquemos otra modalidad. Los intervalos los calculamos para un 95% de confianza (IC 95%), salvo que indiquemos expresamente otro porcentaje. Calculadora disponible en la web [evalmed.es](http://evalmed.es), pestaña HERRAMIENTAS.

## I. INTRODUCCIÓN.

La reducción de la presión arterial es efectiva para prevenir la aparición de ictus y otros eventos cardiovasculares, incluyendo insuficiencia cardíaca. Sin embargo, las guías más recientes muestran que no hay beneficio del tratamiento en pacientes de 80 años de edad o mayores. Se han realizado ECA sobre el tratamiento de la HTA y sus beneficios, pero la mayoría de ellos excluyen a este tipo de pacientes. Un metaanálisis sobre el tratamiento de la HTA en este grupo específico de edad sugiere una asociación entre el tratamiento de la HTA y la reducción del riesgo de ictus, pero también un posible aumento de la mortalidad por cualquier causa. Existe incertidumbre sobre la posible reducción del riesgo de ictus al tratar la HTA a pacientes ancianos de 80 años de edad o mayores. El estudio HYVET intenta aclararlo. El estudio HYVET intenta aclararlo.

## II. LO PROYECTADO.

### A) OBJETIVO.

Determinar si la terapia antihipertensiva de indapamida, con o sin perindopril, en pacientes hipertensos de 80 años de edad o mayores se asocia a una reducción del riesgo de ictus.

**Duración programada:** Aunque no lo especifica, valiéndonos de sus datos para calcular el tamaño de muestra, estimamos que programaron 2,59 años.

### B) TIPO DE ESTUDIO.

Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Multicéntrico (195 centros en 13 países). La aleatorización fue estratificada por edad y sexo; se realizaron bloques permutados de 4 y 6 de 10 pacientes para asegurar una asignación aproximadamente igual a cada uno de los dos grupos dentro de todos los centros participantes. El estudio fue diseñado para detectar un 35% reducción de ACV totales, con una potencia estadística de 90% y un 1% de significación estadística, asumiendo una tasa de incidencia de eventos de 4% eventos/año. Para la comparación de las medias de variables continuas se utilizó z-test, las proporciones utilizando test de chi cuadrado, y las tasas de incidencia usando log-rank test. Las curvas de incidencia acumulada se realizaron mediante el método de Kaplan-Meier.

**Cálculo del tamaño necesario de la muestra**

Abreviaturas: RA: Riesgo Absoluto; Error alfa: significación estadística; Potencia estadística = 1 - Error beta; n: número de pacientes necesario de cada uno de los grupos

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES			
% RA control	10,38%	qA	0,896
% RA intervención	6,88%	qB	0,931
pM (=proporción Media)	0,086	qM	0,914
Para un error alfa	1%	=> z α/2 =	2,576
Para un error beta	10%	=> zβ =	1,282
Numerador	2,346		
Denominador	0,001		
n (cada grupo) =	1.911		
n (total) =	3.822		

Seguimiento proyectado 2,59 años

Riesgo esperado en el grupo de control = 4%/año x 2,58 años = 10,38%

Riesgo esperado en el grupo de intervención = RAi= RAc x RR = 10,38% x 0,65 = 6,88%

Según estos cálculos ¿cuándo debería pararse el estudio?

198	Nº eventos esperados en el grupo control = 10,38% x 1911
131	Nº eventos esperados en el grupo control = 6,88% x 1911
330	Suma de los eventos

Significación estadística = 1%

Si potencia estadística = 90% => error beta = 100% - 90% = 10%

### C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

**1º Criterios de inclusión:** pacientes de 80 años de edad o mayores con hipertensión persistente (definida como PA sistólica sostenida de 160 mm Hg).

**2º Criterios de exclusión:** contraindicaciones para los medicamentos utilizados en el estudio, hipertensión *acelerada*, hipertensión secundaria, ictus hemorrágico en los seis meses precedentes, insuficiencia cardíaca que requiere tratamiento con medicación antihipertensiva, nivel de creatinina sérica por encima de 150 µmol por litro (1,7 mg por decilitro), nivel sérico de potasio menor de 3,5 mmol por litro o mayor de 5,5 mmol por litro, gota, demencia o requerir cuidados de enfermería.

### D) VARIABLES DE MEDIDA (ENDPOINT).

**1º Variable primaria:** ACV (fatal y no fatal). Esta variable no incluye el accidente isquémico transitorio.

**2º Variables secundarias:** mortalidad por cualquier causa, mortalidad por causa cardiovascular, mortalidad por causa cardíaca y muerte por ACV.

## III. LO CONSEGUIDO.

### A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

**1º ¿Se efectuó la aleatorización?:** Sí

**2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?:** No lo especifica, aunque suponemos que sí porque la asignación estaba predefinida por estratos (ayudándose de bloques permutados).

**3º Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control.**

a) **Grupo de intervención:** Indapamida con o sin perindopril, 1933 pacientes.

b) **Grupo de control:** Placebo, 1912 pacientes

**3º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?:** Sí. Resumidamente fue así: Edad 83 años (DE 3,3); Mujeres 60,5%; Presión sanguínea mm Hg: a) sentados 173/90,8, b) de pie 168/88,6; Hipotensión ortostática 8,3%; Hipotensión sistólica aislada 32,5%; Frecuencia cardíaca 74,5 puls/min. **HISTORIA CARDIOVASCULAR:** Enfermedad CV 11,8%; HTA 89,9%; Tratamiento con antiHTA 64,7%; Ictus 6,8%; IAM 3,1%; Insuficiencia cardíaca 2,9%. **FACTORES DE RIESGO CV:** Col total 205 mg/dl; HDL 52,2 mg/dl; Creatinina 1 mg/dl; IMC 27,7 Kg/m<sup>2</sup>.

**4º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?:** Sí (fue doble ciego). **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** Sí.

### B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

**1º Pauta de tratamientos y cuidados:**

Después de la aleatorización, los pacientes recibieron indapamida sola (1,5 mg liberación sostenida) o placebo. En cada visita, si era necesario para alcanzar las cifras objetivo de 150/80 mmHg, se podía añadir perindopril (2 mg o 4 mg) en el grupo de intervención, o placebo en el grupo control.

**2º Tiempo de seguimiento conseguido:** Media 2,11 años (rango 0 a 6,5).

**3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?:** Sí Se paró a los 2,11 años de media, antes de lo previsto, a petición del comité de seguridad, cuando en un determinado momento encontraron beneficio estadísticamente significativo. Sin embargo desde el aviso del Comité de Seguridad hasta

que se cerró el ensayo se produjeron adicionales eventos en ambos grupos, que tuvieron como consecuencia definitiva el que no hubo diferencia estadísticamente significativa en la variable principal [ACV fatal y no fatal].

#### 4º Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas:

1) **Abandonos de tratamiento:** Sin incluir los centros censurados por el Comité, los abandonos totales fueron 487/1933 (25,19%) en el grupo de indapamida y 495/1912 (25,89%) en el grupo placebo,  $p = 0,62$ . Sin embargo no indican los abandonos debidos a efectos adversos, cuestión clave en toda evaluación de beneficios y riesgos.

2) **Las pérdidas de seguimiento:** 6 (0,33%) en el grupo tratamiento y 11 (0,57%) en el grupo placebo, sin diferencias estadísticamente significativas.

5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...): Por intención de tratar y por protocolo.

### C) RESULTADOS.

#### 1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primaria y secundarias:

Paciente de 83 años (DE 3,3), con hipertensión arterial media 173 (DE 8,5) / 90,8 (DE 8,5) mm Hg					
ECA HYVET, Media seguimiento 2,1 años	% eventos/año Indapa (+ - Perindop); n = 1933	% eventos/año; Placebo; n = 1912	Cálculo por time to event (en 1 año)		
			HR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
<b>VARIABLE PRINCIPAL</b>					
ACV (fatal y no fatal)	1,24%	1,77%	0,7 (0,49-1,01)	0,53% (-0,02% a 0,9%)	190 (111 a -5701)
<b>VARIABLE SECUNDARIAS</b>					
Muerte por cualquier causa	4,74%	5,96%	0,79 (0,65-0,95)	1,22% (0,29% a 2,04%)	82 (49 a 346)
Mortalidad por ACV	0,65%	1,07%	0,61 (0,38-0,99)	0,42% (0,01% a 0,66%)	240 (151 a 9396)
Mortalidad por causa CV	2,37%	3,07%	0,77 (0,6-1,01)	0,7% (-0,03% a 1,22%)	143 (82 a -3309)
Mortalidad por causa cardíaca (#)	0,60%	0,84%	0,71 (0,42-1,19)	0,24% (-0,16% a 0,49%)	412 (206 a -630)
Mortalidad por insuficiencia cardíaca	0,14%	0,30%	0,48 (0,18-1,28)	0,16% (-0,08% a 0,25%)	641 (407 a -1193)
Mortalidad por causas no CV o desconocidas	2,35%	2,89%	0,81 (0,62-1,06)	0,54% (-0,17% a 1,09%)	184 (92 a -586)
<b>VARIABLES NO INCLUIDAS EN EL PROTOCOLO</b>					
Infarto de miocardio (fatal y no fatal)	0,22%	0,31%	0,72 (0,3-1,7)	0,09% (-0,22% a 0,22%)	1153 (461 a -462)
Insuficiencia cardíaca (fatal y no fatal)	0,54%	1,48%	0,36 (0,22-0,58)	0,94% (0,62% a 1,15%)	106 (87 a 162)
Cualquier evento cardiovascular (fatal y no fatal) (##)	3,37%	5,06%	0,66 (0,53-0,82)	1,69% (0,89% a 2,35%)	59 (43 a 112)
(#) Los investigadores consideraron Mortalidad por causa cardíaca a: Infarto de miocardio fatal, Insuficiencia cardíaca fatal y Muerte súbita. (##) Incluyeron en Cualquier evento cardiovascular (fatal y no fatal) a: [Muerte por causa CV o por ACV; Infarto de miocardio o Insuficiencia cardíaca]					

Adjuntamos esta misma tabla al final para ver los resultados con más nitidez.

2º **Efectos adversos:** Los efectos adversos graves fueron de 448 en el grupo placebo y 358 en el grupo tratamiento, de los cuales sólo 2 en el grupo tratamiento y 3 en el control, fueron considerados debidos a la triple terapia antihipertensiva.

3º **Variables intermedias y/o de laboratorio:** En el descenso de la presión sanguínea (sentados) hubo una diferencia a favor del grupo de indapamida frente a placebo de 15,0/6,1 mm Hg en 2 años.

4º **¿Se hizo análisis de sensibilidad?:** No se especifica en el artículo.

## IV. CALIDAD DEL ESTUDIO Y CONFLICTO DE INTERESES.

### A) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

¿Pregunta clara y precisa?: Sí.
¿Se efectuó una aleatorización correcta?: Sí.

¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: **No lo especifica, aunque suponemos que sí porque la asignación estaba predefinida por estratos (ayudándose de bloques permutados).**  
¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?: **Sí.**  
¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento? **Sí.**  
¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: **Sí.**  
¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: **No.**  
¿Se contabilizaron los abandonos?: **Sí.** ¿Y las pérdidas?: **Sí.**  
¿Se hicieron los cálculos por "intención de tratar"?: **Sí.**

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia ALTA-MODERADA. Justificamos la rebaja por:

1) Se paró antes de lo previsto, a petición del comité de seguridad, cuando en un determinado momento encontraron beneficio estadísticamente significativo. Sin embargo desde el aviso del Comité de Seguridad hasta que se cerró el ensayo se produjeron adicionales eventos en ambos grupos, que tuvieron como consecuencia definitiva el que no hubo diferencia estadísticamente significativa en la variable principal [ACV fatal y no fatal].

2) No muestran la tabla de efectos adversos ni los que motivaron el abandono del tratamiento.

**B) CONFLICTOS DE INTERESES:** Financiado por British Heart Foundation y el Institut de Recherches Internationales Servier.

## V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

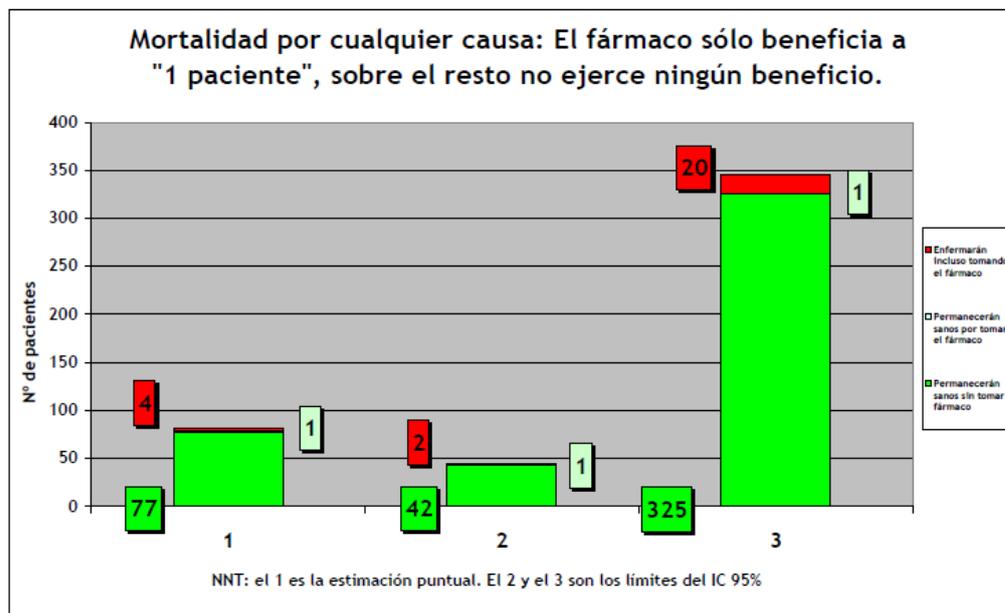
**A) VARIABLE PRINCIPAL.** No se encontró diferencia estadísticamente en [ACV fatal y no fatal].

**B) BENEFICIOS (RESULTADOS EN SALUD) EN LAS DEMÁS VARIABLES.**

1) **Mortalidad por cualquier causa:**

a) **Por riesgos acumulados.** En 2,1 años los eventos fueron 196 (10,14%) en el grupo de indapamida frente a 235 (12,29%) en el grupo placebo; RR 0,82 (0,69-0,99); RAR ,15% (0,15 a 4,15%); **NNT 46 (24 a 664) en 2,1 años**, que estimamos de magnitud de efecto moderada, y potencia 56,35% (no concluyente, al estar muy por debajo del 90% de potencia establecida por los investigadores en el protocolo).

b) **En % de eventos/año.** En 1 año hubo un 4,74% de eventos/año en el grupo de indapamida frente a 5,96% eventos/año en el grupo placebo; HR 0,79 (0,65-0,95); RAR 1,22% (0,29% a 2,04%); **NNT 82 (49 a 346) por año**, que estimamos de magnitud de efecto moderada. A continuación lo expresamos gráficamente con la Regla del 1.



2) La **Mortalidad por ACV, % de eventos/año**, registró 0,65% eventos/año en el grupo de indapamida frente a 1,07% eventos/año en el grupo placebo; HR 0,61 (0,38-0,99); RAR 0,42% (0,01% a 0,66%); **NNT 240 (151 a 9396) por año**, que estimamos de magnitud de efecto muy baja, siendo además un resultado no concluyente porque la potencia calculada por riesgos acumulados fue del 46,5%.

2) Hay dos variables combinadas que no aparecen en el protocolo: a) **Insuficiencia cardíaca (fatal y no fatal)**, con 0,54% frente a 1,48% eventos/año; HR 0,36 (0,22-0,58); RAR 0,94% (0,62% a 1,15%); **NNT 106 (87 a 162) por año**, que estimamos de magnitud de efecto alta a moderada; b) Cualquier evento cardiovascular, compuesto por **[Muerte por causa CV o por ACV; IAM no fatal o Insuficiencia cardíaca no fatal]**, con 3,37% frente a 5,06% eventos/año; HR 0,66 (0,53-0,82); RAR 1,69% (0,89% a 2,35%); **NND 59 (43 a 112) por año**, que estimamos de magnitud de efecto alta.

**C) RIESGOS AÑADIDOS (RESULTADOS EN SALUD):** Los **eventos adversos graves** clasificados por el investigador como debidos a la terapia fueron **2** en el grupo de indapamida y **3** en el grupo placebo.

**D) NO SE ENCONTRARON DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS (RESULTADOS EN SALUD):** 1) **Mortalidad por causa CV**; 2) **Mortalidad por causa cardíaca**; 3) **Mortalidad por insuficiencia cardíaca**; 4) **Mortalidad por causas no CV o desconocidas**.

**E) VALORES EN VARIABLES INTERMEDIAS.**

En el descenso de la **presión sanguínea (sentados)** hubo una diferencia a favor del grupo de indapamida frente a placebo **de 15,0/6,1 mm Hg en 2 años**.

## **VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.**

Para pacientes de 83 años (DE 3,3), con hipertensión arterial media 173 (DE 8,5) / 90,8 (DE 8,5) mm Hg, circunscribiéndonos a lo ocurrido en este ensayo, hacemos una **recomendación débil a favor** para utilizar indapamida (con o sin perindopril).

**Justificación:**

**A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS:** No hubo beneficio en la variable principal **[ACV fatal y no falta]** ni en la **Mortalidad por las siguientes causas: cardiovascular, cardíaca, insuficiencia cardíaca y no cardiovascular**. El beneficio en las **Muertes por todas las causas** arroja un **NNT 82 (49 a 346) por año**, cuyo efecto estimamos moderado, aunque no concluyente en virtud de la baja potencia resultante del 56,35%. El beneficio en la variable Muerte por ACV no debe invocarse por insignificante y no concluyente. Hay dos variables combinadas con beneficios con magnitud de efecto alta, pero que no aparecen en el protocolo, a saber, **Insuficiencia cardíaca (fatal y no fatal)**, y **[Muerte por causa CV o por ACV, IAM no fatal o Insuficiencia cardíaca no fatal]**.

Los riesgos añadidos graves atribuidos a los tratamientos son similares en ambos grupos.

**B) INCONVENIENTES:** El de tomar una pastilla más.

**C) COSTES:** 0,59 euros/día (215 euros/año).

## **VII. ¿PUEDO APLICAR LOS RESULTADOS EN LA ATENCIÓN A MIS PACIENTES?**

**1ª ¿Fueron los pacientes del estudio similares a los que yo atiendo?:** En general, no; los pacientes del estudio son ancianos con características de base que reflejan un buen estado de salud, cuando lo normal en nuestra población son ancianos con varias patologías asociadas, por lo que la recomendación se limita a pacientes con buen estado de salud.

**2ª ¿Se consideraron todos los resultados importantes para los pacientes?:** Sí.

**3ª ¿Justifican los beneficios que se esperan del tratamiento los riesgos potenciales, los inconvenientes y los costes del mismo?:** Sí.

Paciente de 83 años (DE 3,3), con hipertensión arterial media 173 (DE 8,5) / 90,8 (DE 8,5) mm Hg					
ECA HYVET, Media seguimiento 2,1 años	% eventos/año Indapa (+ - Perindop); n = 1933	% eventos/año; Placebo; n = 1912	Cálculo por <i>time to event</i> (en 1 año)		
			HR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)

VARIABLE PRINCIPAL

ACV (fatal y no fatal)	1,24%	1,77%	0,7 (0,49-1,01)	0,53% (-0,02% a 0,9%)	190 (111 a -5701)
------------------------	-------	-------	-----------------	-----------------------	-------------------

VARIABLE SECUNDARIAS

Muerte por cualquier causa	4,74%	5,96%	0,79 (0,65-0,95)	1,22% (0,29% a 2,04%)	82 (49 a 346)
Mortalidad por ACV	0,65%	1,07%	0,61 (0,38-0,99)	0,42% (0,01% a 0,66%)	240 (151 a 9396)
Mortalidad por causa CV	2,37%	3,07%	0,77 (0,6-1,01)	0,7% (-0,03% a 1,22%)	143 (82 a -3309)
Mortalidad por causa cardíaca (#)	0,60%	0,84%	0,71 (0,42-1,19)	0,24% (-0,16% a 0,49%)	412 (206 a -630)
Mortalidad por insuficiencia cardíaca	0,14%	0,30%	0,48 (0,18-1,28)	0,16% (-0,08% a 0,25%)	641 (407 a -1193)
Mortalidad por causas no CV o desconocidas	2,35%	2,89%	0,81 (0,62-1,06)	0,54% (-0,17% a 1,09%)	184 (92 a -586)

VARIABLES NO INCLUIDAS EN EL PROTOCOLO

Infarto de miocardio (fatal y no fatal)	0,22%	0,31%	0,72 (0,3-1,7)	0,09% (-0,22% a 0,22%)	1153 (461 a -462)
Insuficiencia cardíaca (fatal y no fatal)	0,54%	1,48%	0,36 (0,22-0,58)	0,94% (0,62% a 1,15%)	106 (87 a 162)
Cualquier evento cardiovascular (fatal y no fatal) (##)	3,37%	5,06%	0,66 (0,53-0,82)	1,69% (0,89% a 2,35%)	59 (43 a 112)

(#) Los investigadores consideraron Mortalidad por causa cardíaca a: Infarto de miocardio fatal, Insuficiencia cardíaca fatal y Muerte súbita.

(##) Incluyeron en Cualquier evento cardiovascular (fatal y no fatal) a: [Muerte por causa CV o por ACV; Infarto de miocardio o Insuficiencia cardíaca]