

La importancia de tratar la HTA en ancianos

A través de los numerosos ensayos clínicos que se han realizado en los últimos años, conocemos con bastante aproximación el beneficio que puede aportar el abordaje farmacológico del paciente hipertenso, en diversas condiciones basales y situaciones clínicas diferentes. A pesar de ello, los pacientes más ancianos (>80 años), al excluirse de forma habitual en los grandes ensayos clínicos, siguen constituyendo un colectivo en el que las evidencias a favor o en contra son escasas, y esta incertidumbre se refleja en la mayoría de las guías de actuación ([ESH/ESC 2007](#)). En este sentido, cualquier estudio de calidad realizado en esta población, siempre será por nuestra parte bien recibido.

Para aportar algo más de luz al debate sobre el tratamiento de la hipertensión en el anciano, la revista BMJ publica un metanálisis en el que se concluye que el beneficio cardiovascular que comporta el tratamiento antihipertensivo en pacientes ancianos y jóvenes no guarda relación con la clase de fármaco y es independiente de la edad del paciente.

El estudio recopila 31 ensayos clínicos con un total de más de 190.000 pacientes reclutados. El objetivo principal es determinar si entre los pacientes ≥ 65 o < 65 años existen diferencias en cuanto a la reducción de eventos cardiovasculares mayores (ACV fatales y no fatales, enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca) cuando se tratan con los principales fármacos antihipertensivos: Diuréticos, β -bloqueantes, IECA, Calcioantagonistas y ARA2.

Globalmente, no encuentran diferencias entre los diferentes tratamientos activos, ni en las reducciones proporcionales de acontecimientos cardiovasculares entre los distintos fármacos y grupos de edad y destacan que la principal implicación clínica de este estudio es una evidencia sólida a favor del tratamiento antihipertensivo en pacientes mayores de 65 años, dado que tanto en el análisis del objetivo principal como en el de los objetivos secundarios, el tratamiento farmacológico en este colectivo aporta beneficios y ninguna evidencia de daño.

La baja representatividad de pacientes de edad avanzada en los ensayos que selecciona el metaanálisis, hace que la diferencia de edad media de entre los dos grupos sea tan solo de 15 años (57 y 72 años respectivamente). Esta limitación compromete la generalización de los resultados. No obstante, como señalan sus autores, aunque la reducción proporcional del riesgo en esta población fuera inferior a la observada, el tratamiento comportaría la prevención de gran número de acontecimientos cardiovasculares debido al mayor riesgo absoluto que presentan, en relación con los más jóvenes.

Ensayo HYVET: tratar la hipertensión en ancianos

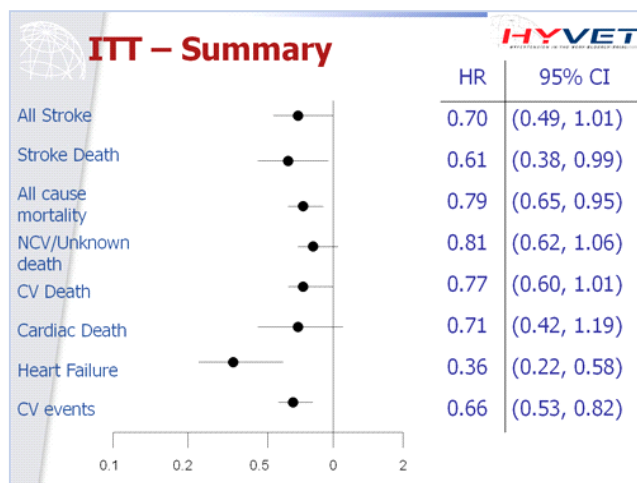
Si los resultados del metanálisis anterior puede plantearnos algunas dudas sobre el hecho de tratar o no la hipertensión arterial en los pacientes muy ancianos, los resultados del estudio HYVET, publicado en la revista New England Journal of Medicine (NEJM) son, sin duda, más precisos². Se trata de un ensayo clínico, multicéntrico, doble-ciego, aleatorizado y controlado con placebo, que fue diseñado específicamente para establecer el efecto del tratamiento antihipertensivo sobre la incidencia de accidentes cerebrovasculares (ACV), en pacientes hipertensos

mayores de 80 años³. Un estudio que, por razones obvias, difícilmente se repetirá en el futuro.

El estudio reclutó casi 4.000 pacientes hipertensos mayores de 80 años en 11 países diferentes, con una PAS entre 160 y 199 mmHg (PA media 173/90). La edad media de los participantes fue de 83,6 años; el 11,8% registraban antecedentes de eventos cardiovasculares y el 6,9% eran diabéticos. Los pacientes recibieron aleatoriamente, tratamiento con placebo (n=1912) o indapamida 1,5 mg de liberación sostenida (n=1933) añadiendo perindopril 2 o 4 mg en caso de no alcanzar los objetivos de PA 150/80. Como se ha comentado, la variable principal del HYVET fue la prevención de ACV mortal y no mortal y como objetivos secundarios, la mortalidad total, mortalidad por causas cardiovasculares y cardiacas, ACV y fracturas esqueléticas.

Estaba previsto que el seguimiento de los pacientes durara 60 meses. Lamentablemente (desde el punto de vista de la significatividad estadística de algunas de las variables), por razones éticas, el ensayo se interrumpió anticipadamente cuando el seguimiento medio era de 20 meses dado que la mortalidad total observada en el grupo con tratamiento activo era claramente menor que en el grupo tratado con placebo.

Los resultados muestran que a los dos años el 40% de los



pacientes en el grupo de indapamida alcanzaron el objetivo de presión arterial fijado (el 74,8% estaban siendo tratados con la asociación indapamida+perindopril), frente a sólo el 20% en el grupo control. La PAS y PAD fue 15 y 6,1 mmHg menor respectivamente, con el tratamiento activo. En el análisis por intención de tratar el grupo de indapamida mostró una reducción del 30% en el objetivo primario, que rozó la significatividad estadística (IC95% -1 a 51 p=0,06). En cuanto a los objetivos secundarios, se registraron reducciones del 30% en riesgo de ictus, del 39% en ictus fatal, del 23% en muerte por causas cardiovasculares, del 64% en insuficiencia cardiaca y del 21% en mortalidad por cualquier causa, lo que motivó su interrupción.

Globalmente, se observó una reducción del 34% en el riesgo de sufrir cualquier evento cardiovascular (HR 0,66 IC95% 0,53-0,82 P<0,001) y se notificaron menos efectos adversos graves en el grupo de indapamida.

Como señala en su editorial, hasta la fecha, los pocos ensayos que han reclutado a pacientes mayores de 80 años no han despejado las dudas sobre el beneficio de tratar a estos pacientes; incluso en algún que otro metanálisis, como el [INDANA](#), se sugirió que la ventaja de la terapia antihipertensiva en términos de mortalidad total en pacientes muy ancianos, quizá podría ser inversa.

Sin duda, el resultado inesperado del ensayo ha sido la reducción de la mortalidad total; así pues, si nos proponemos tratar a un paciente muy anciano con un estado general aceptable y una TA moderadamente elevada, el ensayo HYVET proporciona la evidencia de que el tratamiento con indapamida con o sin

perindopril y un objetivo de PA de 150/80, puede llegar a reducir la probabilidad de que sufra un ACV, eventos cardiovasculares, y seguramente aumentará su supervivencia.

1. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. [BMJ 2008;336:1121-1123](#)
2. Beckett NS, Peters R, Fletcher A y cols. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. [N Eng J Med 2008; 358:1887-1898](#)
3. [HYVET slide set - Objectives and design.](#)
4. Kostis JB. Treating Hypertension in the Very Old. [N Eng J Med 2008; 358: 1958-1960](#)

Se consolida la asociación entre glitazonas y fracturas óseas

Un estudio observacional¹ publicado en Archives of Internal Medicine, corrobora la asociación entre el uso de Tiazolidindionas (rosiglitazona y pioglitazona) y el riesgo de fracturas que ya fuera descrito en otros estudios^{2,3} y notificado por la EMEA y la Agencia Española⁴ hace ahora un año. ([HL 29/01/08](#)).

Los autores realizan el estudio observacional de casos-controles en el Reino Unido, a partir de una base de registros de pacientes, destinada a investigación. Seleccionan pacientes de 30-79 años tratados en alguna ocasión con antidiabéticos orales (ADO). Los 1.020 pacientes seleccionados como casos habían padecido al menos una fractura no traumática después de ser diagnosticados de diabetes y tratados con un ADO. Por cada caso seleccionan 4 controles entre pacientes de las mismas características pero sin fracturas óseas. Se excluyen del estudio los pacientes con menos de tres años de seguimiento, antecedentes de alcoholismo, enfermedad de Paget, osteoporosis o los tratados con bifosfonatos.

Encuentran que los pacientes tratados durante más de 12-18 meses con glitazonas presentan un riesgo 2,4 veces mayor de

padecer fracturas (fundamentalmente de cadera y muñeca) comparado con los no tratados (OR 2,43 IC95% 1,49-3,95). Esta asociación se da tanto en los tratados con pioglitazona, como con rosiglitazona (OR 2,59 y 2,38 respectivamente). La asociación es independiente de la edad o del sexo del paciente y directamente proporcional a la dosis. Con otros ADO, por el contrario, los autores no observan este incremento.

1. Meier et al. Use of Thiazolidinediones and Fracture Risk. Arch Intern Med 2008; 168: 820-825 [Medline](#)
2. [Kahn S et al. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin or Glyburide Monotherapy. N Engl J Med 2006; 35: 2427-43](#)
3. Kahn S et al. Rosiglitazone associated fractures in Type 2 Diabetes: An Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) Diabetes Care 2008; 31 (5): 845-51 [Medline](#)
4. [AEMPS Ref: 2008/02. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Rosiglitazona y riesgo cardiovascular: nuevas contraindicaciones y restricciones de uso. 28 de enero de 2008](#)

Que hay que saber sobre las gliptinas

El *Regional Drug and Therapeutics Centre* ha publicado la evaluación de nuevos antidiabéticos orales comercializados pertenecientes a una nueva clase, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo 4 (DPP-4), sitagliptina¹ y vildagliptina². Estos fármacos actúan elevando los niveles de incretinas, promoviendo el aumento en la secreción de insulina y la caída de glucagón.

La sitagliptina ([Januvia](#)®) comercializada recientemente en España, está indicada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en terapia doble asociada a metformina, sulfonilureas o glitazonas y en terapia triple, en combinación con metformina+sulfonilurea, mientras que la vildagliptina ya viene formulada en combinación con metformina ([Eucreas](#)®) y no dispone de experiencia clínica en combinación triple con otros fármacos antidiabéticos. En terapia combinada se considera que ambas pueden ofrecer una posible opción terapéutica cuando fracasan los antidiabéticos orales de primera y segunda línea.

En ensayos clínicos la sitagliptina ha demostrado que mejora entre un 0,5%-0,6% la cifras de HbA_{1c} cuando se asocia con metformina; una reducción similar a la observada con la asociación glipizida+metformina. En el caso de la vildagliptina el control metabólico es más modesto.

Como suele pasar con la mayoría de estos nuevos fármacos, los ensayos clínicos han demostrado mayor efectividad de la sitagliptina en el control de variables de eficacia subrogadas (glucemia, HbA_{1c}, etc) frente a placebo, pero no frente a otros antidiabéticos orales ni en resultados básicos, como mortalidad o disminución de complicaciones micro o macrovasculares (variables clínicamente relevantes)³. Por lógica, tampoco se conoce totalmente el perfil de seguridad a medio o largo plazo de estos nuevos fármacos. Además, al ser la DPP-4 una enzima que participa en el sistema inmunitario, se desconoce los posibles efectos adversos que podría suponer esta inhibición a largo plazo⁴.

Dado que *a priori* no parece que aporte grandes ventajas a los tratamientos actuales, "esperar y ver" parece la opción más prudente.

1. [Regional Drug and Therapeutics Centre. New drug evaluation. Sitagliptin. August 2007.](#)
2. [Regional Drug and Therapeutics Centre. New drug evaluation. Vildagliptin. March 2008.](#)
3. [Ficha de evaluación de Sitagliptina CADIME 2008.](#)
4. [Ficha de evaluación de Januvia®. Servicio Navarro de Salud 2008](#)