

¿Es útil reducir la presión arterial sistólica por debajo de 120 mmHg en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con alto riesgo cardiovascular?

The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.

Análisis crítico: **R. Santamaría**
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

NefroPlus 2010;3(2):56-8

doi:10.3265/NefroPlus.pre2010.Jul.10545

■ Tipo de diseño y seguimiento

Estudio multicéntrico, prospectivo de intervención terapéutica. El seguimiento medio para el objetivo primario fue de 4,7 años (94,8% del seguimiento potencial).

■ Asignación

Aleatorizada.

■ Enmascaramiento

No enmascarado.

■ Ámbito

Participantes de 77 centros de Estados Unidos y Canadá.

■ Pacientes

Fueron incluidos en el estudio pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con hemoglobina $\geq 7,5\%$, mayores de 40 años con enfermedad cardiovascular o mayores de 55 años con evidencia anatómica de aterosclerosis, albuminuria, hipertrofia de ventrículo izquierdo o al menos dos factores de riesgo cardiovascular adicionales (dislipemia, obesidad, tabaquismo e hipertensión) y presión arterial sistólica (PAS) entre 130 y 180 mmHg, que estuvieran tomando tres o menos fármacos antihipertensivos y con una proteinuria inferior a 1 g/24 horas.

Los criterios de exclusión fueron: índice de masa corporal >45 kg/m² o creatinina sérica $>1,5$ mg/dl o edad >79 años o la existencia de otra enfermedad grave.

Fueron incluidos 4.733 pacientes, aleatorizados en dos grupos según el objetivo de presión arterial (PA) que debía alcanzarse: grupo de tratamiento convencional (GTC), con 2.371 pacientes, y grupo de tratamiento intensivo (GTI), con 2.362 pacientes.

■ Intervención

- GTC: objetivo de PAS menor de 140 mmHg. Los pacientes fueron monitorizados en el primer y cuarto mes y cada 4 meses en lo sucesivo.
- GTI: objetivo de PAS menor de 120 mmHg. Los pacientes fueron monitorizados una vez al mes durante 4 meses y cada 2 meses en lo sucesivo.

Se utilizaron estrategias convencionales en la práctica clínica

para alcanzar los objetivos, detalladas en Cushman et al. (*Am J Cardiol* 2007;99[Suppl]:44i-55i).

■ Variables de resultado

Variable principal:

- Objetivo compuesto de infarto agudo de miocardio no mortal, ictus no mortal o muerte por causa cardiovascular.

Variables secundarias:

- Combinación del objetivo primario con revascularización y hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva.
- Eventos mayores de enfermedad coronaria (evento coronario mortal, infarto de miocardio no mortal o angina inestable).
- Infarto de miocardio no mortal.
- Ictus mortal o no mortal.
- Ictus no mortal.
- Muerte por cualquier causa.
- Muerte de origen cardiovascular.
- Hospitalización o muerte por insuficiencia cardíaca.

■ Tamaño de la muestra

El cálculo del tamaño de la muestra fue realizado con una potencia del 94% para detectar una reducción del 20% en la tasa de la variable principal en el GTI comparado con el GTC, asumiendo un error alfa de 0,05, una tasa de la variable principal del 4% anual en el GTC y un seguimiento medio planeado de 5,6 años para los participantes que no tuvieran un evento.

■ Promoción

El estudio fue patrocinado por el *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI). Figuran como copatrocinadores la *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease* (NIDDK) y los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). Los autores hacen declaración de intereses. Los fármacos antihipertensivos fueron donados por Abbott Laboratories, AstraZeneca Pharmaceuticals, Glaxo-SmithKline Pharmaceuticals, King Pharmaceuticals, Sanofi-Aventis U.S. y Novartis Pharmaceuticals, y los esfigmomanómetros fueron donados por Omron Healthcare, declarando que no participaron en el diseño del estudio, análisis de los datos o la preparación del manuscrito.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Basalmente no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en edad (GTI $62,2 \pm 6,8$ años frente a GTC $62,2 \pm 6,9$ años; $p = 0,82$), distribución por sexo, raza, educación, eventos cardiovasculares previos (GTI 34,0% frente a GTC 33,3%; $p = 0,58$), insuficiencia cardíaca previa (GTI 4,7% frente a GTC 4,0%; $p = 0,28$), tabaquismo, peso, índice de masa corporal, PAS (mmHg) (GTI $139,0 \pm 16,1$ frente a GTC $139,4 \pm 15,5$; $p = 0,47$), presión arterial diastólica (PAD) (mmHg) (GTI $75,9 \pm 10,6$ frente a GTC $76,0 \pm 10,2$; $p = 0,87$), duración de la diabetes en años (mediana y rango intercuartílico (GTI 9 [5-15] frente a GTC 10 [5-15])); hemoglobina glicada (GTI $8,4 \pm 1,1\%$ frente a GTC $8,3 \pm 1,1\%$; $p = 0,08$), glucemia basal en ayunas (GTI $176,1 \pm 57,7$ mg/dl frente a GTC $173,2 \pm 57,7$ mg/dl; $p = 0,09$); creatinina sérica (GTI $0,9 \pm 0,2$ mg/dl frente a GTC $0,9 \pm 0,2$ mg/dl; $p = 0,98$); filtrado glomerular estimado (GTI $91,6 \pm 30,3$ ml/min/1,73 m² frente a GTC $91,7 \pm 27,1$ ml/min/1,73 m²; $p = 0,93$); cociente albúmina/creatinina en orina (mediana y rango intercuartílico, mg/g, GTI 14,6 [7,0-43,7] frente a GTC 14,0 [6,9-45,8]).

Fueron estadísticamente diferentes las concentraciones basales de colesterol total ($194,1 \pm 45$ mg/dl en GTI frente a $191,4 \pm 44,3$ mg/dl en GTC; $p = 0,04$) y colesterol LDL ($111,1 \pm 37,4$ mg/dl en GTI frente a $108,8 \pm 36,0$ mg/dl en GTC; $p = 0,03$).

Al final del primer año de seguimiento, la media de PAS/PAD alcanzada fue 119,3/64,4 y 133,5/70,5 mmHg en el GTI y GTC, empleando un promedio de 3,4 y 2,1 fármacos, respectivamente. Fueron estadísticamente diferentes los valores de triglicéridos (mg/dl), HDL (mg/dl) GTI $46,7 \pm 14,0$ frente a GTC $47,8 \pm 14,9$ ($p = 0,02$), creatinina sérica (mg/dl) GTI $1,1 \pm 0,4$ frente a GTC $1,0 \pm 0,5$ ($p < 0,001$), filtrado glomerular (ml/min/1,73 m²) GTI $74,8 \pm 25,0$ frente a GTC $80,6 \pm 24,8$ ($p < 0,001$), cociente albúmina/creatinina en orina (mediana y rango intercuartílico) GTI 12,6 (6,4-41,7) frente a GTC 14,9 (7,0-56,8) y porcentaje de pacientes con macroalbuminuria (%) GTI 6,6 frente a GTC 8,7 ($p = 0,009$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el resto de variables (tabla 1).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con alto riesgo para eventos cardiovasculares, la reducción de la PAS por debajo del objetivo de 120 mmHg no reduce la incidencia del objetivo compuesto de eventos cardiovasculares mayores mortales y no mortales en comparación con el objetivo de presión arterial de 140 mmHg.

COMENTARIOS DEL REVISOR

El trabajo analizado se encuadra dentro del proyecto *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) financiado por la *National Heart, Lung and Blood Institute* y realizado en 77 centros de Estados Unidos y Canadá. Los objetivos de este proyecto fueron analizar el efecto del tratamiento intensivo de la glucemia (estudio ACCORD-glycemia), presión arterial (ACCORD-BP) y lípidos (ACCORD-Lipids) sobre la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Las intervenciones terapéuticas realizadas en los estudios ACCORD-glycemia y ACCORD-Lipids no demostraron un beneficio clínico significativo^{1,2}.

El principal propósito del ensayo ACCORD-BP fue analizar si en pacientes con DM2, alcanzar una PAS inferior a 120 mmHg proporciona beneficios sobre la morbimortalidad cardiovascular en comparación con el objetivo de PAS inferior a 140 mmHg. Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos para conseguir los objetivos de PAS. La mayoría de los pacientes comenzaron el tratamiento con un IECA o ARA II junto a un diurético y debido a la naturaleza del estudio, el seguimiento no fue enmascarado, recibiendo medicación adicional según fuera preciso para alcanzar los objetivos establecidos.

Tras el primer año de tratamiento, la media de PAS en el grupo de tratamiento intensivo fue de 119 mmHg en comparación con 134 mmHg en el grupo de tratamiento convencional, que se mantuvieron hasta el final del estudio, con una discreta mayor probabilidad de eventos adversos en el grupo de tratamiento intensivo. Reconocido por los autores, el ensayo tenía un diseño no enmascarado que probablemente no afectó a los objetivos de presión arterial o al pronóstico, pero pudo haber afectado a la comunicación de los efectos adversos.

Tras un promedio de 4,7 años de seguimiento, la incidencia global de eventos cardiovasculares mortales y no mortales (objetivo principal del estudio) fue un 12% menor en el grupo de tratamiento intensivo en comparación con el grupo estándar, sin significación estadística. Una posible explicación a este hallazgo sería que la potencia estadística del estudio no fue adecuada, debido a que aunque inicialmente el ensayo fue diseñado asumiendo una tasa de eventos cardiovasculares del 4%, mientras que la tasa de eventos cardiovasculares observada durante el seguimiento fue del 2%. Los autores sugieren en la discusión que este hecho podría estar en relación con un adecuado manejo de los factores de riesgo cardiovasculares o en relación con los criterios de inclusión que dirigieron a los participantes con dislipemia al estudio ACCORD-Lipids, dejando a los participantes con menor riesgo en el grupo de ACCORD-BP.

■ **Tabla 1**

Variable	Grupo T. intensivo (GTI) (n = 2.362)	Grupo T. convencional (GTC) (n = 2.371)	
Variable principal	208 (1,87% por año)	237 (2,09% por año)	
RAR (%) (IC 95%)	1,2 % (-0,5 a 2,9%)		
RRR (%) (IC 95%)	12% (-6 a 27%)		
NNT (IC 95%)	85 (-212 a 36)		
VARIABLES SECUNDARIAS (GTI frente a GTC)			
Variable secundaria	Riesgo relativo	(IC al 95%)	
- Ictus mortal y no mortal	0,59	(0,39-0,89)	
- Ictus no mortal	0,63	(0,41-0,96)	
- Infarto de miocardio no mortal	0,87	(0,68-1,10)	
- Mortalidad por cualquier causa	0,07	0,85-1,35)	
- Mortalidad de causa cardiovascular	1,06	(0,74-1,52)	
- Objetivo primario más revascularización o insuficiencia cardíaca no mortal	0,95	(0,84-1,07)	
- Evento mayor de enfermedad coronaria	0,94	(0,79-1,12)	
- Insuficiencia cardíaca mortal o no mortal	0,94	(0,70-1,26)	
Efectos secundarios			
Efecto secundario	% casos GTI	% casos GTC	p
Hipotensión	0,7	0,04	<0,001
Bradiarritmia	0,5	0,13	0,02
Hipercalemia	0,4	0,04	0,01
Insuficiencia renal	0,2	0,04	0,12
Necesidad de diálisis	2,5	2,4	0,93
Potasio <3,2 mmol/l	2,1	1,1	0,01
Potasio >5,9 mmol/l	3,1	3	0,93
Creatinina >1,5 mg/dl varón	12,9	8,4	<0,001
Creatinina >1,3 mg/dl mujer	10,9	7,1	<0,001

En relación con los objetivos secundarios, no hubo diferencias significativas entre los grupos, excepto en la variable ictus, con una reducción de la incidencia del 41%. Si bien esta observación concuerda con hallazgos de otros ensayos, la incidencia del ictus fue baja y fue necesario tratar a 89 pacientes durante 5 años para prevenir un ictus, por lo que surge la cuestión de si el modesto beneficio cardiovascular de este ensayo merecería el esfuerzo extra, coste y riesgo de seguridad en alcanzar objetivos de PA menores.

En conclusión, el objetivo de PAS inferior a 120 mmHg en pacientes con DM2 no está apoyado por la evidencia de este estudio.

CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La principal conclusión del estudio ACCORD consiste en que no existe beneficio clínico significativo con el objetivo

de PA menor de 120/70 mmHg en pacientes con DM2, no respondiendo a la cuestión de cuál es el objetivo óptimo de control de la PA en estos pacientes.

CLASIFICACIÓN

Palabras clave: Hipertensión arterial. Diabetes mellitus. Tratamiento.

Nivel de evidencia: 1b.

Grado de recomendación: A.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, III, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.