

# ¿Un tratamiento intensivo de la presión arterial reduce el riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos de edad avanzada?

Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, et al.; STEP Study Group. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. *N Engl J Med.* 2021;385:1268-79.

Análisis crítico: **Beatriz Redondo Navarro**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo. Bizkaia


*NefroPlus* 2022;14(1):29-32

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.


## ■ Objetivo

Evaluar la eficacia del tratamiento intensivo de la presión arterial (PA) en la reducción del riesgo cardiovascular frente al tratamiento estándar.

## ■ Tipo de diseño


 Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto.

## ■ Asignación

 Aleatoria en proporción 1:1 para recibir tratamiento intensivo (objetivo: presión arterial sistólica [PAS] de 110-< 130 mmHg) o tratamiento estándar (objetivo: PAS 130-< 150 mmHg).

Se aleatorizó también a los 42 centros en proporción 1:1 para el control de los pacientes a través de aplicación o solo para seguimiento en consultas.

## ■ Enmascaramiento

 No. Los investigadores y los pacientes conocían a qué grupo se les asignaba.

## ■ Ámbito

 Multicéntrico, nacional: 42 centros en China.

## ■ Pacientes

### Criterios de inclusión

- Edad: 60-80 años.
- PAS: 140-190 mmHg en tres visitas de cribado o que estuviesen bajo tratamiento antihipertensivo.

### Criterios de exclusión (resumen)

- PAS  $\geq$  190 mmHg o presión arterial diastólica (PAD) < 60 mmHg.
- Historia de ictus hemorrágico o isquémico (no accidente isquémico transitorio [AIT] ni infartos lacunares).
- Hospitalización cercana por infarto agudo de miocardio (IAM), revascularización coronaria o descompensación de insuficiencia cardiaca (IC).

- Insuficiencia cardiaca III-IV de la New York Heart Association (NYHA), enfermedad cardiaca grave (valvular, hipertrófica, dilatada, reumática o congénita).
- Enfermedad renal crónica (ERC) G4-5.
- Diabetes mellitus (DM) mal controlada (hemoglobina glucosilada [HbA<sub>1c</sub>] > 8%), hepatopatía grave, deterioro cognitivo grave y enfermedades mentales.

## ■ Intervenciones y seguimiento

Tras aleatorizar, se programaron visitas en los meses 1, 2 y 3 del seguimiento, y posteriormente cada 3 meses hasta cumplir 48 meses. Se siguió la PA mediante medidas estandarizadas en consulta con esfigmomanómetros electrónicos oscilométricos. Se proveyó a todos los pacientes de un monitor automatizado de la PA validado, conectado a una aplicación móvil vía Bluetooth, que sirvió también para enviar recordatorios a los pacientes para incentivar la adherencia. Los pacientes o sus familiares realizaron la medida ambulatoria de la PA, como máximo 1 h después de despertarse, tras orinar y en ayunas; tras 5 min en posición sentada, se tomaron 3 medidas al menos con 1 min de separación entre ellas. Este procedimiento se realizó al menos 1 día a la semana durante el seguimiento y los resultados se incorporaban automáticamente al centro de datos.

Los fármacos utilizados inicialmente fueron olmesartán, 20 mg/día, o amlodipino, 5-10 mg/día. No se comenzó con hidroclorotiazida en ningún caso. Algunos pacientes continuaron tomando betabloqueante si el investigador consideró correcta su indicación. Los cambios de medicación se realizaron en consulta durante todo el seguimiento y se incrementó la dosis o se añadió otro fármaco de forma progresiva según los objetivos en cada visita.

## ■ Variables de resultado

### Variable principal

*Objetivo primario:* Compuesto de aparición de eventos: ictus, síndrome coronario agudo (IAM y hospitali-

zación por angina inestable), IC descompensada, revascularización coronaria, fibrilación auricular (FA) o muerte por causa cardiovascular.

#### Variables secundarias

- Cada componente del compuesto primario de forma individual.
- Muerte por cualquier causa.
- Eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE; compuesto de todos los componentes del objetivo primario, excepto ictus).

#### Eventos adversos

- Hipotensión (PAS < 110 mmHg o PAD < 50 mmHg).
- Mareo.
- Síncope y fracturas.
- Deterioro de la función renal, definido como:
  - Reducción de  $\geq 50\%$  del filtrado glomerular estimado (FGe) en pacientes con ERC de base (definida como FGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
  - Reducción de  $\geq 30\%$  del FGe en aquellos pacientes sin ERC de base, alcanzado un FGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en todos los casos.
  - Incremento de creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dl en hombres y  $\geq 1,3$  mg/dl en mujeres.
  - Alcanzar un FGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### ■ Tamaño muestral y análisis estadístico



Se calculó una muestra estimada de 8.000 pacientes (4.000 en cada grupo) que aportaría al ensayo una potencia estadística del 90% para detectar una reducción del riesgo del objetivo primario del 20% en el

grupo intensivo. Se estimó una tasa anual de eventos del objetivo primario de 2,5% en pacientes mayores de 60 años hipertensos de China. La eficacia de los criterios de valoración se evaluó mediante análisis por intención de tratar. Para el objetivo primario y los secundarios se utilizó el modelo de riesgos competitivos de Fine-Gray. La mortalidad por cualquier causa se analizó mediante el modelo de regresión de Cox. En el análisis solo se incluyó el primer evento ocurrido por paciente, independientemente de que este sufriera más eventos después. El análisis de los eventos adversos se hizo mediante modelos de regresión logística. Para el análisis del objetivo primario se preespecificaron los siguientes subgrupos: edad (< 70 años frente a  $\geq 70$  años), sexo, PAS dividida en terciles, presencia de DM, riesgo cardiovascular estimado a 10 años según la escala de Framingham (< 15% frente a  $\geq 15\%$ ) y uso de la aplicación de monitorización.

#### ■ Promoción y conflicto de intereses

Ensayo de iniciativa de los investigadores, con patrocinio del Hospital Fuwai y de la Academia China de Ciencias Médicas. El diseño del ensayo lo realizó el comité directivo del STEP Study Group. La Nanjing Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Company (Nanjing, China) donó las dosis de olmesartán y la China Resources Saikhe Pharmaceutical Company (Beijing, China) donó las dosis de amlodipino. Omron Healthcare donó los monitores de presión arterial. Se especifica que ninguna de estas empresas participó en el diseño del estudio o en el análisis de los datos.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal de los grupos

De los 9.624 pacientes candidatos a la inclusión, se aleatorizó a 8.511 pacientes para recibir tratamiento intensivo (4.243 pacientes) o tratamiento estándar (4.268 pacientes). En el seguimiento se perdieron 234 (2,7%) pacientes. Las características basales entre el grupo de tratamiento intensivo y el grupo de tratamiento estándar no mostraron diferencias en cuanto a edad (66,2 frente a 66,3 años), porcentaje de pacientes entre 60 y 69 años (el 75,9 frente al 75,8%), entre 70 y 80 años (el 24,1 frente al 24,2%), sexo (el 46,9% hombres frente al 46,1%), PA basal (146,1/82,7 frente a 146/82,3 mmHg), riesgo cardiovascular estimado a 10 años  $\geq 15\%$  (el 65,1 frente al 64,5%), enfermedad cardiovascular establecida (el 6,3 frente al 6,4%), diabetes (el 18,9 frente al 19,4%), ERC (el 2,4 frente al 2,3%), tabaquismo, niveles séricos de colesterol, uso de estatinas y antiagregación.

### Análisis de los grupos tras la intervención

En el grupo intensivo, la PAS y PAD media en consulta de todo el seguimiento fue 126,7 mmHg y 76,4 mmHg, respectivamente, frente a una media de 135,9 y 79,2 mmHg en el grupo control. La reducción media de PAS fue de 19,4 mmHg en el grupo intensivo y de 10,1 mmHg en el grupo estándar. En el grupo intensivo se alcanzó un objetivo de 110-< 130 mmHg en un total del 67,2, el 70,4 y el 77,2% de los pacientes tras 1, 2 y 3 años de seguimiento, respectivamente. A los 42 meses, este grupo tomaba una media de 1,9 antihipertensivos/día frente a 1,5/día en el grupo estándar. Al finalizar el ensayo, en el grupo intensivo el 41,9% tomaba una combinación de antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA-II)-calcioantagonista frente a monoterapia con ARA-II (7,1%), calcioantagonista (10,8%) o combinación de ARA-II-hidroclorotiazida (0,7%).

### Resultado principal o primario

El ensayo fue interrumpido prematuramente tras dos análisis intermedios consecutivos que mostraron un claro beneficio cardiovascular en el grupo de tratamiento intensivo.

Durante una mediana de seguimiento de 3,34 años (intervalo de confianza [IC] de 3,22-3,51) el grupo intensivo tuvo 147 eventos primarios (3,5% [1%/año]) frente a 196 del grupo estándar (4,6% [1,4%/año]), equivalente a una reducción absoluta del 1% y relativa del 26% (*hazard ratio* [HR] de 0,74, IC95% de 0,6-0,92;  $p = 0,007$ ).

En el análisis por subgrupos, la reducción del riesgo cardiovascular fue significativa en pacientes de 60-69 años frente a aquellos de 70-80 años, hombres frente a mujeres, PAS basal en el tercil superior frente al resto, en aquellos con mayor riesgo cardiovascular (escala de Framingham de alto riesgo  $\geq 15\%$ ), en los no diabéticos y en los que no utilizaron la aplicación de seguimiento.

### Variables secundarias

El grupo intensivo mostró menos tasa de ictus (HR de 0,67; IC95% de 0,47-0,97), síndrome coronario agudo (HR de 0,67; IC95% de 0,47-0,94) y descompensaciones de IC, pero no hubo diferencias significativas en el riesgo de revascularización coronaria, FA, mortalidad cardiovascular o por cualquier causa. La reducción de los MACE (HR de 0,72; IC95% de 0,56-0,93) fue significativa, sobre todo por la reducción de descompensaciones de IC (HR de 0,27; IC95% de 0,08-0,98).

### Efectos adversos

No hubo mayor incidencia de eventos adversos entre grupos, excepto la incidencia de hipotensión, que fue mayor en el intensivo (el 3,4 frente al 2,6%;  $p = 0,03$ ); tampoco en el número de pacientes con eventos renales entre ambos grupos ni globalmente ni tras análisis de los subgrupos de ERC basal frente a ERC no basal.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes de 60 a 80 años de origen chino, una reducción de la PAS de 110-130 mmHg mediante tratamiento intensivo comportó una menor incidencia de eventos cardiovasculares frente a un objetivo estándar de 130-150 mmHg, sin diferencias entre la mortalidad cardiovascular y global, y con un mayor riesgo de hipotensión sin mayor incidencia de deterioro de la función renal.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Los resultados de este ensayo clínico se suman a los mostrados por el ensayo SPRINT, con una reducción muy similar del evento primario cardiovascular (26 y 25%, respectivamente)<sup>1</sup>. La media de edad de los pacientes de ambos ensayos es comparable (66,2 años en el STEP y 67,9 años en el SPRINT), así como el porcentaje de mayores de 75 años (24,1 y 28,2%, respectivamente). A pesar de la inclusión de pacientes diabéticos en el ensayo STEP, la población parece más sana que la del SPRINT ya que solo el 6% tenía enfermedad cardiovascular previa (frente al 20,1% del SPRINT), 2% tenían ERC (28,3% en el SPRINT) y el índice de masa corporal era ligeramente mayor en el SPRINT (29,9 frente a 25,5 en el STEP), lo cual explica las diferencias en cuanto a resultados de ambas poblaciones. El tiempo de seguimiento corto de pacientes de alto riesgo cardiovascular, pero con escasa prevalencia de enfermedad cardiovascular establecida, parece haber permitido detectar un beneficio en cuanto a la reducción del compuesto cardiovascular de una forma similar; sin embargo, no ha permitido detectar diferencias significativas en cuanto a la mortalidad global y cardiovascular como sí hizo el ensayo SPRINT. Un dato interesante es que el control temprano de la PA en pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida ha sido efectivo en reducir el riesgo de ictus, objetivo secundario en el que el SPRINT falló en su población intervenida.

La evidencia en pacientes de  $\geq 70$  años no aparece tan concluyente como en aquellos de 60-69 años. Al excluir a pacientes con más de 80 años, con deterioro cognitivo y sin evaluación de fragilidad, este ensayo clínico no debe influir en el objetivo de tratamiento de pacientes con esas características.

La escasa presencia de ERC podría explicar la baja tasa de eventos renales en el grupo de tratamiento intensivo, así como la definición de dicho evento tanto en pacientes sin ERC como en aquellos con ERC, lo que puede haberlos infraestimado. El estudio no aporta datos sobre diferencia de eventos renales entre pacientes de 60-69 años y pacientes de 70-80 años.

Una novedad en este ensayo ha sido la automedicación ambulatoria de la PA tras entrenamiento del paciente, pero su uso no fue significativo para reducir la tasa de evento primario.

Por último, la generalización de los resultados a otras poblaciones no es posible por la inclusión de pacientes exclusivamente de origen chino (90% de etnia han).

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Una estrategia de control estricto de la presión arterial reduce el número de eventos cardiovasculares e ictus en pacientes entre 60 y 80 años de origen chino sin enfermedad renal crónica, con baja prevalencia de enfermedad cardiovascular, pero con alto riesgo cardiovascular estimado, sin que ello suponga ningún beneficio en cuanto a mortalidad cardiovascular ni global, y sin asociarse a un mayor número de eventos adversos durante el tiempo de seguimiento. Aquellos pacientes con alto riesgo cardiovascular sin enfermedad cardiovascular establecida son susceptibles de recibir una estrategia preventiva con control estricto de la PA.

Se trata de un estudio no generalizable a la población europea, pero que abre la puerta a plantear objetivos más estrictos de PA en pacientes que todavía no han necesitado derivación a especialistas por patología cardiovascular.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Subespecialidad:** Hipertensión arterial

**Tema:** Eventos cardiovasculares en hipertensión arterial

**Tipo de artículo:** Tratamiento

**Palabras clave:** Hipertensión arterial. Tratamiento intensivo. Mortalidad cardiovascular

**NIVEL DE EVIDENCIA:** 1

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** B

### Conflicto de intereses

La autora no refiere conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373:2103-16.