

¿Mejora la morbimortalidad cardiovascular con el control estricto de la presión arterial en pacientes con diabetes mellitus y enfermedad coronaria?

Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010;304:61-8.

Análisis crítico: **Rafael Marín**

Nefrología e Hipertensión Arterial. Centro Médico de Asturias. Oviedo

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2010.Nov.10704

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Análisis secundario y observacional del estudio INVEST. Estudio básico (Pepine, et al. *JAMA* 2003) que incluyó a 22.576 pacientes >50 años, hipertensos con enfermedad coronaria previa y que analizó de forma prospectiva y aleatorizada los efectos de un tratamiento combinado con verapamilo y trandolapril frente a atenolol e hidroclorotiazida. El objetivo primario fue una variable compuesta de mortalidad total, IAM no mortal e ictus no mortal. No hubo diferencias entre una y otra estrategia terapéutica. En este subestudio se analizan los 6.400 pacientes que basalmente tenían diabetes mellitus (DM). Mientras que el estudio básico tuvo un seguimiento medio de 2 años, este subestudio lo amplió otros 5 años más en relación con la variable mortalidad total, con los datos del Registro Nacional de Mortalidad, pero sólo para los pacientes de EE.UU. (n = 5.077).

■ Asignación

- Aleatoria por sistema informático en red. Fue el primer estudio de gran escala que se hizo vía Internet. Tanto los pacientes como sus médicos conocían el tipo de actitud terapéutica elegido. Los sucesivos escalones terapéuticos estaban previamente establecidos en cada grupo. La asignación se estratificó por raza (blanca, negra, asiática, hispánica y otras).

■ Enmascaramiento

- No enmascarado.

■ Ética y registro

Seguimiento de acuerdo con la Declaración de Helsinki y aprobado por los comités de ética de cada centro participante. Se obtuvo consentimiento informado por escrito de todos los pacientes participantes antes de la aleatorización. Registrado con el número NCT00133692.

■ Ámbito

- Los casos fueron seleccionados durante un período de 27 meses (de septiembre de 1997 a diciembre de 2000), en 862 centros de 14 países, la mayoría (17.131) de EE.UU. Los pacientes pertenecían al ámbito de atención primaria.

■ Pacientes

- En total, 6.400 hipertensos con antecedentes de enfermedad coronaria previa y que, además, tenían basalmente DM tipo 2 definida por diagnóstico clínico de sus médicos o por el uso de un tratamiento que incluía insulina, antidiabéticos orales o ambos, con edad >50 años, HTA que requería tratamiento farmacológico y cardiopatía isquémica diagnosticada en un plazo ≥ 3 meses antes del reclutamiento y definida por IAM, coronariografía con enfermedad de, al menos, un vaso, clínica de angina de pecho o datos complementarios sugestivos (al menos 2 signos) obtenidos por ECG, ecocardiograma o ecocardiograma de estrés con isótopos. Los criterios de exclusión fueron uso de betabloqueantes en el último año post-IAM, angina inestable, bradicardia sinusal, síndrome del seno, bloqueo A-V \geq segundo grado en ausencia de marcapasos, insuficiencia cardíaca grado IV de la NYHA, insuficiencia renal grave (creatinina sérica >4 mg/dl) e insuficiencia hepática.

■ Intervenciones

- En el INVEST básico hubo dos grupos diferenciados de tratamiento. En el primer escalón el grupo 1 recibió verapamilo. En el grupo 2, atenolol. En el segundo escalón terapéutico se añadían trandolapril al grupo 1 e hidroclorotiazida al grupo 2. Y en el tercer escalón, si era necesario, ambos. El objetivo terapéutico en ambos grupos fue PAS <130 mmHg y PAD <80 mmHg.

En los pacientes con DM el trandolapril podía formar parte de la terapéutica inicial en ambos grupos. En el presente subestudio, para el análisis de resultados se establecieron tres categorías de pacientes:

Categoría 1 (C1), control estricto PAS <130 mmHg.
Categoría 2 (C2), control usual PAS <140 mmHg.
Categoría 3 (C3), no controlados PAS ≥140 mmHg.

■ Variables de resultado

Variable primaria compuesta por mortalidad global, IAM no mortal e ictus no mortal.

El **objetivo principal** del estudio fue verificar la aparición de la variable principal en cada uno de las tres categorías de control de la PA.

Variables secundarias: análisis individualizado de cada uno de los epígrafes de la variable primaria y número total de episodios de IAM y de ictus (mortales y no mortales).

■ Tamaño de la muestra



En el INVEST básico se partió de la hipótesis que los dos tratamientos antihipertensivos iniciales tendrían un efecto antihipertensivo similar. Con 13.500 pacientes en cada grupo de tratamiento el interva-

lo de confianza para el riesgo era de ± 15%. Un tamaño muestral de 27.000 pacientes era adecuado para detectar diferencias del 20% en la proporción de eventos (Pepine, et al. *JACC* 1998).

El subestudio aquí analizado es de carácter puramente observacional. No había ningún tamaño de la muestra prevista de antemano. Además, la DM tipo 2 no fue una variable preespecificada.

■ Promoción

El INVEST básico estuvo financiado por becas de los Laboratorios Abbott y de la Universidad de Florida. El subestudio en diabéticos se financió a partir de una beca concedida por el *National Institute of Health* al primer firmante del trabajo. El esponsor (Abbott) no participó en el diseño del mismo, ni en la recogida, análisis o interpretación de los datos. Todos los autores declararon recibir fondos o becas de diversas instituciones públicas y de diversos laboratorios farmacéuticos, incluido Abbott.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Un 35,2% (n = 2.255) mostraron un control estricto de la PA (C1), un 30,8% (n = 1970) un control usual o aceptable (C2) y un 34% (n = 2.176), ausencia de control (C3). La edad media global fue de 66 años, con un 54% de mujeres. Los grupos no fueron homogéneos basalmente. Los datos diferenciales más importantes se exponen en la tabla 1. Los pacientes C3 tenían edad más avanzada, había un mayor predominio de mujeres y tenían una proporción más alta de patología vascular y renal.

Tabla 1. Características basales de los tres grupos según grado de control de la presión arterial

	Control estricto (n = 2.255)	Control aceptable (n = 1.970)	No control (n = 2.175)	p
Edad en años (DE)	65 (9)	66 (9)	67 (9)	<0,001
Mujeres, n (%)	1.116 (49)	1.065 (54)	1.274 (59)	<0,001
IMC (kg/m ²)	30 (6)	31 (6)	31 (6)	<0,001
PAS/PAD (mmHg)	144 (19)/85 (12)	149 (17)/85 (12)	159 (19)/86 (12)	<0,001
				<0,001
Raza caucásica (%)	896 (40)	902 (46)	996 (46)	<0,001
Hipertrofia VI, n (%)	596 (26)	437 (22)	522 (24)	= 0,004
IAM previo, n (%)	797 (35%)	645 (33 %)	735 (34%)	0,19
IC grados I-III previa, n (%)	199 (8,8)	134 (6,8)	188 (8,6)	= 0,03
ACV previo, n (%)	184 (8,2)	168 (8,5)	236 (11)	= 0,004
Insuficiencia renal ^a , n (%)	79 (3,5)	47 (2,49)	108 (5,0)	<0,001
Hipolipemiantes, n (%)	989 (44)	846 (43)	856 (39)	= 0,006
Antiagregantes, n (%)	1.386 (61)	1.150 (58)	1.264 (58)	= 0,04

^a Definida por aumento de la creatinina <4 mg/dl.

Al igual que en el INVEST básico, no hubo diferencias en la variable principal relacionadas con la terapéutica inicial (verapamilo o atenolol) asignada.

Las dosis medias de los fármacos utilizados fueron más bajas en el grupo de control estricto (verapamilo 274 mg/día, atenolol 69 mg/día, trandolapril 3,4 mg/día, hidroclorotiazida 28 mg/día) y más altas en el grupo con inadecuado control (345 mg/día, 96 mg/día, 4,6 mg/día y 33 mg/día, respectivamente). En el grupo de control estricto el 50% recibía tres o más antihipertensivos. En el grupo con control inadecuado esta cifra fue >63%. Hasta un 75% de los pacientes de cualquiera de los tres grupos recibió un IECA.

Objetivo primario

La variable compuesta de dicho objetivo se verificó en el 12,7% de los pacientes en la categoría C1, en el 12,6% en la C2 y en el 19,8% en la C3. No hubo diferencias entre las dos primeras categorías de pacientes, pero el valor de p para la tendencia entre las tres categorías fue <0,001 (tabla 2).

Tabla 2. Resultados de la variable principal y de las variables secundarias

Variable	Control de la PAS						p
	Control estricto		Control habitual		No control		
	Eventos % (IC 95%)	Eventos 100 pacientes/año	Eventos % (IC 95%)	Eventos 100 Pacientes/año	Eventos % (IC 95%)	Eventos 100 Pacientes/año	
Principal	12,7 (11,3-14,1)	4,98	12,6 (11,2-14,1)	4,66	19,8 (18,1-21,5)	7,46	<0,001
Mortalidad total	11,0 (9,7-12,3)	4,27	10,2 (8,9-11,5)	3,71	15,4 (13,8-16,9)	5,59	<0,001
IAM no mortal	1,3 (0,8-1,8)	0,50	1,7 (1,1-2,2)	0,61	3,1 (2,4-3,8)	1,14	= 0,008
Ictus no mortal	1,0 (0,6-1,4)	0,38	1,3 (0,8-1,8)	0,48	2,4 (1,7-3,0)	0,89	= 0,001
IAM totales	4,8 (3,9-5,7)	1,87	5,1 (4,1-6,0)	1,86	8,5 (7,3-9,7)	3,15	<0,001
Ictus totales	1,5 (1,0-2,0)	0,59	1,7 (1,1-2,2)	0,61	3,2 (2,5-4,0)	1,19	<0,001

Objetivos secundarios

La mortalidad total fue del 11% con el control estricto y del 10,2% con en el usual (HR ajustada 1,20; IC 95%, 0,99 a 1,45; p = 0,06). Sin embargo, la mortalidad total en el conjunto de pacientes de EE.UU. que tuvieron un seguimiento adicional de 5 años mostró una mortalidad superior con el control estricto (22,8%) que con el control usual (21,8%), HR ajustada 1,15; IC 95%, 1,01 a 1,32; p = 0,04 (tabla 2).

La proporción de IAM y de ictus no mortales fue continuamente creciente desde la C1 a la C3 y lo mismo ocurrió con el número total de ambos eventos. En todos los casos la tendencia para las diferencias entre dichas categorías fue significativa (p <0,01), siendo especialmente destacada la diferencia entre la C3 y las otras categorías.

Los pacientes con una PAS final <110 mmHg tuvieron una mortalidad total superior que los que tenían una PAS 125-130 mmHg; HR 2,18; IC 95%, 1,17 a 4,09; p = 0,02.

Efectos secundarios

No se citan, quizá, porque en este subestudio no se hace referencia a la tolerabilidad de los fármacos utilizados.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes con DM, HTA y enfermedad coronaria, un control estricto de la PA no proporciona un mayor beneficio sobre la patología cardiovascular que el control habitual.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Diversos estudios han contribuido a considerar que la DM tipo 2 es, por sí misma, un equivalente de enfermedad coronaria. Aunque este concepto es objeto de controversia, se acepta que el paciente con HTA y DM tipo 2 tiene un elevado riesgo cardiovascular (CV). En el último decenio, las guías terapéuticas tanto en Europa como en EE.UU. han recomendado que el objetivo de control en estos pacientes debe ser una PA <130/80 mmHg^{1,2}. Sin embargo, apenas existen evidencias, basadas en estudios aleatorizados, que apoyen que la PAS se debería reducir hasta valores <130 mmHg.

El trabajo aquí analizado es un estudio observacional que aprovecha la amplia población de pacientes con DM tipo 2 incluidos en el estudio INVEST para analizar si determinados objetivos de PA se relacionan a medio-largo plazo con la mortalidad total y con la morbilidad CV.

Los resultados demuestran claramente que una reducción de la PA <140/90 mmHg o <130/80 mmHg se asocia con una reducción muy significativa de la variable principal compuesta (mortalidad total e ictus o IAM no mortales) y también de estos mismos eventos considerados por separado (variables secundarias). Pero lo más interesante reside en el análisis comparativo entre los niveles de PA <130/80 mmHg o <140/90 mmHg. Aquí la variable principal no mostró diferencias, por lo que ambos objetivos serían efectivos de forma similar.

El dato más destacado es que la mortalidad total con el objetivo de control menos estricto (<140/90 mmHg) tendía a ser menor y que este resultado se confirmaba de forma significativa en el subgrupo de pacientes de EE.UU. con seguimiento durante 5 años más. Otro dato a resaltar fue que dicha mortalidad global se incrementó significativamente con valores de PAS <110 mmHg.

El trabajo tiene importantes limitaciones por ser un estudio puramente observacional. Los autores utilizan uno de los grandes estudios de intervención terapéutica para realizar un análisis secundario sobre una variable no preespecificada: reconocer hasta qué nivel debe reducirse la PA en pacientes diabéticos de alto riesgo. Es, por tanto, un estudio *post hoc* que analiza objetivos de morbilidad sobre tres categorías de PAS final que no se habían establecido de modo aleatorio previamente. Llama la atención que no se ofrecen datos sobre la mortalidad cardiovascular y que no se citan los efectos adversos. No sabemos si los pacientes con niveles de PA más bajos tuvieron síntomas relacionados con hipotensión o si tuvieron un empeoramiento de su función renal.

En resumen, los resultados, aunque ajustados a las características basales, deben ser aceptados con prudencia y algunas reservas. Además, sólo pueden ser aplicados a hipertensos diabéticos que tienen enfermedad coronaria y edad avanzada.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

En pacientes con HTA, DM tipo 2 y enfermedad coronaria previa no parece evidente que un objetivo de control estricto (PA <130/80 mmHg) sea más efectivo que el objetivo habitual (PA <140/90 mmHg), e incluso a medio plazo podría asociarse con un incremento de la mortalidad total.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Nefrología clínica.

Subtema: Hipertensión arterial y diabetes mellitus.

Tipo de artículo: Tratamiento.

Palabras clave: Ensayo clínico. Diabetes mellitus. Hipertensión arterial. Riesgo cardiovascular elevado. Enfermedad coronaria. Control de presión arterial sistólica.

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil.

Sistema GRADE (www.gradeworkinggroup.org).

NOTAS CLÍNICAS

La recomendación de reducir la PAS hasta, al menos, a un valor <130 mmHg aparece en el informe del JNC-7 del año 2003. Se apoyaba en los datos de algunos estudios como el HOT, UKPDS y el ABCD³⁻⁵. En el estudio HOT, el subgrupo de pacientes con DM tipo 2 adscrito a un objetivo de PAD <80 mmHg tuvo una reducción de la morbimortalidad CV. Sin embargo, la PA final obtenida fue sólo de 139,7/81,1 mmHg. Además, eran de menor riesgo CV pues sólo un 6% tenían cardiopatía isquémica. En el UKPDS el grupo de diabéticos con control estricto obtuvo una disminución de la patología CV, pero la PA final fue de 144/82 mmHg. El estudio ABCD (*Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes*) fue un ensayo con un reducido número de pacientes (n = 470) más jóvenes que los del INVEST y sólo la mitad con enfermedad CV previa. Se comparó un control intensivo (PA final 132/78 mmHg) con otro moderado (PA final 138/86 mmHg). Tampoco hubo diferencias en las complicaciones microangiopáticas ni macroangiopáticas pero, aquí sí, la mortalidad global fue inferior.

El reciente metanálisis de Zanchetti⁶ demostró que no existían evidencias para indicar una disminución de la PA <130/80 mmHg en pacientes con DM tipo 2. Citaba algunas paradojas en los estudios de estos pacientes: las diferencias en la reducción del riesgo CV, comparando los tratamientos activos con el placebo, fueron mayores cuando la PAS alcanzó niveles alrededor de 140 mmHg que cuando se logró la cifra de 130 mmHg. Los datos sirvieron para que la Actualización de la Guía Europea de Hipertensión publicada en noviembre de 2009 propusiera un descenso de la PA en diabéticos a cifras entre 130 y 139/80-89 mmHg⁷.

Tras la publicación de la citada Actualización se ha publicado el estudio ACCORD, que supone otra fuente importante de información. En el ACCORD básico se aleatorizaron 10.251 pacientes diabéticos con riesgo vascular moderado-alto (edad media 62 años) a recibir terapia intensiva (objetivo de HbA_{1c} <6%) o estándar (objetivo HbA_{1c} 7,0-7,9%). El *ACCORD blood-pressure trial*⁸ fue un estudio secundario, pero preespecificado, para analizar si un descenso de la PAS <120 mmHg era más efectivo que el estándar <140 mmHg. El objetivo primario fue el mismo del estudio básico, una variable compuesta por mortalidad CV, IAM no mortal e ictus no mortal. La media de seguimiento fue de 4,7 años. Tras un año de seguimiento la PAS en el grupo intensivo fue de 119,3 mmHg y de 133,5 mmHg en el estándar. La tasa anual de eventos del objetivo primario fue del 1,87% en el grupo intensivo y del 2,09% en el estándar (p = 0,20). Respecto a la mortalidad global, la tasa anual fue del 1,28 y del 1,19%, respectivamente (p = 0,55). La tasa anual de ictus fue de 0,32 y 0,53 (p = 0,01). La proporción de efectos adversos graves atribuibles al tratamiento antihipertensivo fue del 3,3% en el grupo intensivo frente al 1,3% en el estándar (p <0,001). Los autores concluyen que en pacientes con DM tipo 2 y elevado riesgo CV un control de la PAS hasta valores <120 mmHg frente a un control hasta valores <140 mmHg no reduce la morbimortalidad CV. La limitación más importante del estudio es que tuvo un diseño abierto que podría haber afectado al control de la PA o al informe sobre efectos adversos. También, que el objetivo de PA no era la variable principal del trabajo.

Los resultados del estudio ONTARGET, los del *ACCORD blood-pressure* y, en menor medida, el subestudio en diabéticos del INVEST aquí comentado, muestran resultados similares sobre el tema del grado de reducción de la PAS y la morbimortalidad vascular. Confirman que en pacientes con riesgo CV elevado (incluidos los diabéticos) no se cumple el principio clásico de que a mayor reducción de la PAS mayor prevención de la enfermedad CV. En concreto, en hipertensos diabéticos con riesgo CV elevado la recomendación clásica de un objetivo de control de la PA <130/80 mmHg ya no debería ser aceptada. Parece suficiente con proponer un objetivo de reducción de la PAS a 130-139 mmHg e insistir en el control integral del resto de factores de riesgo a menudo asociados (control glucémico, hiperlipemia, obesidad, etc.).

No obstante, podría ser útil realizar en pacientes diabéticos hipertensos un estudio prospectivo de diseño específico que proponga diversos grados de control y que lo haga diferenciando la presencia o no de algunas patologías comúnmente asociadas como la enfermedad CV o la enfermedad renal crónica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HL, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.

3. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62.
4. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-49.
5. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 2):B54-64.
6. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009;27:923-34.
7. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
8. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.