



¿The lower the better otra vez?. Reflexiones a partir del estudio SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*).

Dr. Vicente Giner Galvañ, MD PhD.
Unidad de Hipertensión y Riesgo Cardiometabólico.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Mare de Déu dels Lliris.
Alcoy (Alicante).

Una constante en la práctica clínica de la Medicina es la búsqueda de parámetros y objetivos numéricos, de cifras absolutas que nos permitan establecer de forma clara y sencilla si nuestras acciones son correctas o no. Los clínicos, dada la complejidad y heterogeneidad de los pacientes que tratamos, los necesitamos, y necesitamos además que sean parámetros claros y fáciles de recordar para la toma rápida de decisiones. Este ha sido uno de los temas probablemente de mayor discusión en la patología cardiovascular en las últimas décadas, donde la lógica nos ha llevado a propugnar, basados en datos epidemiológicos y biológicos, el llevar hasta valores considerados de normalidad tanto parámetros glucémicos como tensionales y lipídicos, si bien varios ensayos clínicos no han hecho si no poner en duda esta idea de normalización como equivalente de máximo beneficio. En hipertensión arterial (HTA) hemos llegado a un punto donde la respuesta a una pregunta tan básica como es hasta dónde bajar la presión arterial (PA) ha llevado a guías de práctica clínica de reconocido prestigio a modificaciones cuanto menos significativas en sus recomendaciones en periodos tan cortos de tiempo que sólo han servido para sembrar la duda del clínico.

El 9 de noviembre han sido presentados en el congreso anual de la *American Heart Association* a la vez que publicado en la versión electrónica de *New England Journal of Medicine* los resultados del estudio SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*)¹, estudio que ha intentado dilucidar si reducciones de presión arterial sistólica (PAS) por debajo de los valores actualmente recomendados de 140 mmHg aportan algún

beneficio en el manejo de hipertenso de riesgo cardiovascular (RCV) incrementado. Es un ensayo clínico patrocinado por el *National Heart, Lung, and Blood Institute of the National Institutes of Health* norteamericanos que ha incluido 9.361 mayores de 50 años no diabéticos, con una PAS basal entre 130 y 180 mmHg y RCV incrementado definido por la presencia de enfermedad vascular clínica excluyendo ictus previo (criterio presente en un 16,7 % de los pacientes incluidos) o subclínica (5,3 % de pacientes) o riesgo según escala de Framingham ≥ 15 % (20,1 % de los participantes), insuficiencia renal crónica (Filtrado glomerular estimado MDRD 20-60 mL/min/1,73 m²) (28,4%), y/o edad superior a 75 años (28,2 %). Los pacientes fueron aleatorizados a alcanzar un objetivo tensional estricto (PAS <120 mmHg) o convencional (PAS <140 mmHg). Para ello el médico responsable tenía libertad para utilizar los fármacos antihipertensivos (antiHTA) que considerase, si bien los recomendados en primera línea fueron clortalidona y en caso de insuficiencia renal avanzada diuréticos de asa, así como beta bloqueantes adrenérgicos en caso de cardiopatía isquémica, siendo el calcio antagonista recomendado amlodipino, y contando con la posibilidad de administrar azilsartán. Se definió como objetivo primario el compuesto por IAM, síndrome coronario agudo sin IAM, ictus, insuficiencia cardíaca descompensada, o muerte cardiovascular. En agosto de este año se detectaron diferencias marcadas entre grupos de tratamiento, por lo que, tras 3,26 años de los cinco inicialmente estimados de seguimiento, se decidió detener el estudio.

Los valores de PAS promedio a lo largo del seguimiento fueron de 121,5 y 134,6 mmHg, y, como era de esperar, la media de antiHTA empleados de 1,8 y 2,8 por paciente, estable en el tiempo y sin diferencias en cuanto al tipo de antiHTA empleado entre grupos ni número de estos al inicio, que fue de 1,8/paciente. Hubo reducciones significativas del 25 % (NNT 61) a favor del control estricto en el objetivo principal así como para insuficiencia cardíaca (reducción del 38%) y mortalidad tanto global (reducción del 27 %, NNT 90) como vascular (reducción del 47%), siendo destacable que los beneficios aparecieron para el objetivo primario tras el primer año y para mortalidad a partir del segundo año de tratamiento. A destacar una mayor incidencia de efectos adversos (EA) en el grupo de control estricto: empeoramiento de la función

renal (4,1 vs. 2,5 %), hiponatremia (3,8 vs. 2,1 %), hipokaliemia (2,4 vs. 1,6 %), hipotensión (2,4 vs. 1,4 %) y síncope (2,3 vs. 1,7 %). No hubo diferencias significativas al considerar diferentes subgrupos ni en los efectos beneficiosos ni en los adversos. Los autores concluyen que en hipertensos no diabéticos de riesgo incrementado reducciones por debajo de 140 mmHg son beneficiosas. Pero nos advierten igualmente de que, a pesar de este beneficio, hay que vigilar los potenciales EA a nivel individual, y a nivel colectivo valorar el impacto que alcanzar objetivos tensionales más estrictos pudiera tener en tanto en cuanto, a pesar de un uso de mayor número de antiHTA en el ensayo clínico, apenas la mitad de pacientes alcanzó el objetivo de PAS <120 mmHg, siendo esperable un gran impacto en consumo de recursos en caso de recomendarse de forma generalizada objetivos más estrictos de PA.

A raíz del SPRINT, ¿Podemos hablar de nuevos objetivos tensionales?, ¿Volvemos en consecuencia al anterior *The lower the better*?, ¿Debemos cambiar nuestro quehacer diario?. En HTA estamos acostumbrados a que tras un gran ensayo clínico como el SPRINT raramente surjan evidencias claras e indiscutibles... incluso a que se multipliquen las dudas y los interrogantes. Lo primero para intentar sacar nuevas enseñanzas es comparar la información del nuevo ensayo (aún incompleta y procedente de una sola publicación) con la disponible en búsqueda de una coherencia y consistencia global que ayude a llegar a conclusiones. Los propios autores del SPRINT comparan con un ensayo mimético aunque enfocado a población diabética y en gran parte responsable del abandono del ya citado lema "*The lower the better*", el ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), ensayo clínico que no evidenció beneficios con reducciones tensionales semejantes a las propuestas en el SPRINT y que de forma paralela valoró el beneficio de objetivos glucémicos más estrictos. ¿La causa de tan dispares resultados?. Evidentemente la primera respuesta es argumentar el tipo de población incluida dado que el colectivo diabético es de complejidad específica y no incluido en el SPRINT. No obstante, hemos de considerar que si bien el análisis inicial de los datos del ACCORD no evidenció beneficios en una reducción más estricta de PAS combinada con un control igualmente estricto de la glucemia, el intervalo de confianza del efecto sobre el objetivo primario compuesto no excluyó un beneficio del 27 %, en

línea con el beneficio obtenido en el SPRINT (recordemos que la potencia estadística del ACCORD fue menor al incluir la mitad de pacientes que el SPRINT y con menor RCV absoluto). Añadamos a ello que un análisis posterior sólo de los datos de presión arterial del ACCORD confirmó el beneficio de un control estricto con los mismos objetivos y valores de PAS final comparables al SPRINT (riesgo relativo 0,67 con IC95 de 0,50-0,91)². Pocos días antes que el SPRINT, vio la luz en la versión electrónica de *The Lancet* un metanálisis que incluyó 45.000 pacientes de 19 de los 4.300 estudios detectados en la bibliografía comparando objetivos tensionales, y que para valores finales de PA de 133/76 mmHg vs. 144/81 mmHg hallaba un -14 % de eventos CV globales (IC95 4-22) y de forma aislada (IAM: -13 % con IC95 0-24. Ictus: - 22 % con IC95 10-32. Albuminuria: -10 % con IC95 3-16. Progresión de retinopatía: - 19 % con IC95 0-34), hallazgo en línea por el obtenido por el SPRINT salvo para ictus, diferencia explicable por el bajo número de estos habidos en el SPRINT. El beneficio se dio tanto en diabéticos como no diabéticos así como en los diversos aspectos de morbilidad y mortalidad cardiovasculares como hemos visto. A destacar que, como en el SPRINT la incidencia de EA fue mayor en el brazo de control estricto. También destacan los autores la escasa información que sobre EA suelen notificar los ensayos clínicos que comparan objetivos tensionales³. En cuanto al efecto especialmente beneficioso observado para insuficiencia cardíaca en el SPRINT y la potencial fortaleza del mismo más allá de la coincidencia con el ya mencionado metanálisis de Xie et al³, están los resultados de ensayos del calado del SHEP, SYST-EUR y HYVET, donde el beneficio de la reducción tensional fue especialmente marcado para esta patología y no tanto para ictus, lo que probablemente tenga relación con la rigidez arterial e incremento de la presión del pulso.

¿Deben estos resultados cambiar los objetivos terapéuticos cuando mañana nos sentemos en nuestra consulta?. Muy probablemente no... o al menos no de forma global. Y es que la clave de la clínica es la heterogeneidad tanto individual como de órganos y sistemas, una heterogeneidad a la que debemos aplicar unos resultados obtenidos desde la homogeneidad controlada que es un ensayo clínico. La cuestión es pasar de lo general a lo individual, del ensayo clínico a la práctica clínica. Pensemos

que, por protocolo, en el SPRINT quedarían excluidos colectivos con elevada prevalencia dentro de la HTA y que en principio escaparían a la aplicación de los hallazgos obtenidos. De entrada los menores de 50 años. También los diabéticos (aunque con los matices expresados anteriormente en cuanto a potencial beneficio) o pacientes con ictus previo. Tampoco contamos con nueva evidencia para el manejo de un colectivo extenso en la población hipertensa, especialmente prevalente en nuestro país, como son los mayores de 79 años, en especial referido a la tolerabilidad de bajadas tensionales más estrictas que las actualmente propugnadas en las principales guías de práctica clínica, que coinciden en afirmar la inexistencia de evidencias en este colectivo y en la prudencia de aconsejar objetivos tensionales muy por encima de los 140 mmHg. Todas coinciden también en la importancia del análisis individual de la funcionalidad y fragilidad, tan frecuente en este tipo de pacientes, tan propensos a la hipotensión y la deshidratación, y donde el único estudio disponible dejó claro que por encima de los valores tensionales es el estado funcional el parámetro que determina el pronóstico vital de los ancianos⁴. Al respecto de los ancianos, cuya sensibilidad incrementada a los EA está claramente incrementada⁵, no olvidemos el significativo incremento de estos registrados con la intensificación del tratamiento antiHTA evidenciado tanto en el SPRINT¹ como en el metanálisis de Xei et al³, y ello a pesar de que fueron pocos los participantes que llegaron a los objetivos tensionales preestablecidos. De hecho la única referencia que a la funcionalidad se hace en el SPRINT es para indicar como criterio de exclusión la de todo paciente institucionalizado. Parece, por tanto, que a tenor de los colectivos no testados ya podemos indicar que de forma generalizada no tenemos argumentos a favor de cambiar los objetivos tensionales de los hipertensos.

No olvidemos tampoco dentro de la dificultad que implica la generalización de resultados el tipo de esquema terapéutico empleado en el SPRINT, el cual fácilmente podemos relacionar con el tipo de la mayoría de EA registradas y que podríamos plantear hubieran podido ser diferentes en caso de haberse empleado otros esquemas terapéuticos. Evidentemente, el abordaje farmacológico del SPRINT es “puramente norteamericano” y según directrices del JNC VIII, donde los diuréticos tienen el

máximo protagonismo. Las implicaciones son claras en la extrapolación a un ambiente “más europeo”, donde los bloqueadores del sistema renina angiotensina son los fármacos más ampliamente empleados. El tipo de antiHTA empleado muy probablemente ha podido influir no sólo en el perfil de EA, sino que también ha podido explicar los beneficios vistos en insuficiencia cardíaca.

Probablemente, llevado a la práctica clínica, y a la espera de contar con un conocimiento más pormenorizado de los resultados, este ensayo nos habla de la necesidad de un mejor ajuste individualizado de los objetivos tensionales, una individualización que debe ir más allá del paciente para considerar cada territorio vascular, en tanto en cuanto sabemos que reducciones beneficiosas para un territorio pueden no serlo tanto para otro. Baste recordar igualmente la conveniencia de implementar herramientas de ajuste más fiables de la terapia antiHTA como la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA). A nivel metodológico, e inmersos ya en el siglo XXI, igual está llegando el momento donde, a remolque de la tecnología de los *big data* y progresiva universalización de los sistemas electrónicos portátiles de monitorización de constantes, se haya acabado la necesidad de poner en marcha costosos ensayos clínicos basados en la obtención de grandes muestras representativas en lugar de analizar directamente toda la población objeto de estudio.

Tengamos en cuenta finalmente el impacto presupuestario que puede llegar a implicar la generalización de objetivos tensionales más estrictos. Sólo en EEUU según datos del NAHNES 2007-2012 se estima que el 7,6 % de los 16,8 millones de adultos y el 16,7 % de los 8,2 millones tratados con fármacos antiHTA reunirían los criterios de inclusión del SPRINT. Ello significaría que cerca de 9.000.000 de norteamericanos no estarían en objetivo tensional. Se habla también de que 25.000.000 de adultos norteamericanos mayores de 50 años tendrían un RCV incrementado y cifras de PAS superiores a 120 mmHg. Imaginemos los recursos a movilizar, no sólo en implementación de fármacos, sino de visitas y monitorización de EA que supondría la generalización de los hallazgos del SPRINT. Probablemente habríamos de perfilar mejor los pacientes subsidiarios de obtener un beneficio inequívoco de adoptar esta estrategia.

En definitiva, los resultados del SPRINT nos indican un potencial beneficio en reducciones tensionales más estrictas en pacientes de elevado RCV entre 50 y 75 años, donde, en todo caso deberemos asumir la necesidad del empleo temprano de la combinación de fármacos y al mismo tiempo intensificar la monitorización de los potenciales secundarismos y donde probablemente los ajustes individualizados se vean favorecidos por la implementación de la MAPA. Una vez más, y como ya enseñara en su época Hipócrates, una vez más la evidencia confirma que la esencia de la actuación médica radica en la individualización.

Bibliografía

1. The SPRINT ResearchGroup. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.
2. Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, et al. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care*. 2014; 37 (6): 1721-28.
3. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, Woodward M, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015. Publicado *on line* el 6 de noviembre de 2015 en [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00805-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00805-3).
4. Gómez-Huelgas R, Giner-Galvañ V, Mostaza JM, Cuende JI, de Miguel-Yanes JM, Rovira E, Sánchez-Fuentes D, et al for the SEMI Working Group. Unanswered clinical questions in the management of cardiometabolic risk in the elderly: a statement of the Spanish Society of Internal Medicine. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014; 14: 193.
5. Giner V, Esteban MJ, Ragheb A, Tomás L. Complicaciones inmediatas derivadas del tratamiento antihipertensivo. A propósito de los estudios MEDIDA y HYVET. *Med Clin (Barc)*. 2010; 134 (14): 657-9.