

COMENTARIO EDITORIAL

Repercusión del riesgo cardiovascular en la relación entre efectos favorables y nocivos del tratamiento intensivo de la hipertensión

María G. Crespo-Leiro^{a,b,c}, Eduardo Barge-Caballero^{a,b,c}, Gonzalo Barge-Caballero^{a,b,c}

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes, afectando aproximadamente a 1 billón de individuos adultos a nivel mundial (1) y al 33% de la población adulta española (2). Además, ha sido identificado como el principal factor asociado con reducción de la supervivencia y pérdida de años de vida ajustados por discapacidad (3).

Varios ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento de la HTA reduce la incidencia de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca (4,5), pero la cifra objetivo a alcanzar continúa en la actualidad siendo objeto de controversia. Las recientemente publicadas guías sobre la prevención, detección, evaluación y tratamiento de la HTA en adultos de la American College of Cardiology (ACC) y la American Heart Association (AHA) (6), establecen un punto de corte para el diagnóstico de HTA estadio 1 de 130/80 mmHg si la medición es realizada en la consulta, y recomiendan el inicio de tratamiento cuando a ello se asocia un riesgo de enfermedad cardiovascular estimado a 10 años (RECV) $\geq 10\%$ (7). Esta cifra supone una reducción sustancial desde los 140/90 mmHg establecidos con anterioridad como criterio diagnóstico de HTA estadio 1 en otras guías de práctica clínica y que también marcaban el objetivo general de tratamiento (8-10). Evidencia reciente respecto a este tema (11-13) ha llevado a que se produzca el cambio de paradigma, siendo los resultados del ensayo clínico SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) (14) los que probablemente hayan contribuido en una mayor medida.

El estudio SPRINT fue publicado en el año 2015 e incluyó a 9361 individuos con presión arterial sistólica (PAs) ≥ 130 mmHg y alto riesgo cardiovascular, pero que no padecían diabetes, que fueron randomizados a alcanzar un objetivo de PAs < 120 mmHg (grupo de tratamien-

to intensivo) o un objetivo de PAs < 140 mmHg (grupo de tratamiento estándar). Los individuos incluidos en el primer grupo presentaron una reducción del 25% del objetivo primario, un combinado de infarto de miocardio u otro tipo de síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca o muerte de causa cardiovascular, y una reducción del 27% de la mortalidad total. Esto implica que, durante el periodo de seguimiento del estudio, que fue de una mediana de 3.26 años, fue necesario tratar con una estrategia de control intensiva de la PAs a 61 individuos para evitar un evento del objetivo primario y a 90 individuos para evitar una muerte por cualquier causa. Resulta interesante destacar que la población incluida en este estudio presentaba una edad media de 68 años, siendo el 28% del total ≥ 75 años. Los beneficios de la estrategia intensiva se mantuvieron en todos los grupos de edad, demostrándose en un subanálisis del ensayo que el número necesario de pacientes ≥ 75 años a tratar para evitar un evento del objetivo primario y una muerte por cualquier causa (28 y 41, respectivamente) fueron significativamente más bajos que los observados en la cohorte global (15). Por tanto, los resultados del estudio SPRINT proporcionaron evidencia respecto al beneficio de un objetivo de PAs más bajo que lo recomendado hasta ese momento en la mayoría de pacientes con HTA, especialmente en los más ancianos, grupo etario en el que la evidencia disponible justificaba tolerar cifras de PAs hasta 150 mmHg (16-18). Basándose en ella, las guías de práctica clínica sobre HTA de la ACC/AHA redujeron el objetivo de PAs en pacientes hipertensos con un RECV $\geq 10\%$ a cifras < 130 mmHg, independientemente de la edad. El haber escogido como punto de corte la cifra de 130 mmHg en vez de 120 mmHg se justifica en dichas guías por el hecho de que el método de medición de la PA utilizado en el estudio SPRINT ofrecía valores entre 7-10 mmHg más bajos que los obtenidos en una consulta durante la prácti-

^aUnidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco. Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III. ^cInstituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC).

ca clínica habitual (6). Por el contrario, y teniendo en cuenta que el SPRINT es el único ensayo clínico que justifica la búsqueda de objetivos de PAS < 130 mmHg en pacientes de edad avanzada, algunas guías de práctica clínica como la publicada en 2017 por la American College of Physicians (ACP) / American Academy of Family Physicians (AAFP), continúan recomendando una PAS < 150 mmHg en pacientes hipertensos \geq 60 años y otorgan al objetivo < 140 mmHg en pacientes hipertensos \geq 60 años y alto riesgo cardiovascular un bajo grado de recomendación con un pobre nivel de evidencia (19).

Por otra parte, los beneficios observados en el estudio SPRINT fueron alcanzados a expensas de un incremento significativo de eventos adversos importantes (insuficiencia/daño renal aguda/o, alteraciones electrolíticas, síncope e hipotensión) en el grupo de tratamiento intensivo en comparación con el grupo de tratamiento estándar (4.7% vs. 2.5%, RR 1.88; $p < 0.001$), manteniéndose esta diferencia también en los individuos \geq 75 años. Indudablemente, estos resultados han influido en que algunos expertos recomienden una estrategia de control intensiva de la PAS únicamente en aquellos pacientes hipertensos que asocian un alto riesgo cardiovascular y tras una cuidadosa valoración del balance riesgo-beneficio (20).

En este artículo, Phillips et al. (21) realizaron un subanálisis del estudio SPRINT para tratar de identificar a aquellos individuos en los que el beneficio de instaurar una estrategia de control intensiva de la PAS superase al riesgo de efectos secundarios, lo que supondría obtener una información de gran relevancia para la toma de decisiones en la práctica clínica diaria. Para ello, estratificaron la cohorte global del estudio SPRINT en cuartiles de RECV (primer cuartil: < 11.5%, segundo cuartil: 11.5% - 18.1%, tercer cuartil: 18.2% - 28.9% y cuarto cuartil: > 28.9%) y en cada uno de ellos evaluaron, utilizando el modelo de regresión de Cox, si la instauración de una estrategia de control intensiva de la PAS frente a una estrategia de control estándar se asociaba con la aparición de los eventos incluidos en el objetivo primario, con la mortalidad total o con la aparición de eventos adversos importantes. Además, los autores elaboraron un modelo predictivo basado en regresión multiplicativa de Poisson para determinar la ratio beneficio/daño en cada cuartil de RECV, entendiendo beneficio como una reducción de los eventos del objetivo primario y/o de la mortalidad total y daño como un aumento de los eventos adversos importantes.

La primera observación importante de este subanálisis es que en todos los cuartiles de RECV la instauración de una estrategia de control intensiva de la PAS se asoció con una reducción absoluta del riesgo de los eventos incluidos en el objetivo primario y de la mortalidad total, si bien estas reducciones eran más marcadas cuanto mayor era el porcentaje de RECV. De todos modos, parece que la reducción de la PAS < 120 mmHg (lo que en la práctica clínica real se traduce en reducciones < 130 mmHg) es beneficiosa independientemente del riesgo cardiovascular del individuo. En cuanto a la aparición de eventos adversos importantes, éstos fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento intensivo en comparación con el grupo de tratamiento estándar al evaluar los cuartiles de mayor riesgo (tercero y cuarto), principalmente la hipotensión, las alteraciones electrolíticas y la insuficiencia/daño renal aguda/o. Sin embargo, es probable que el resultado más relevante de este estudio sea la demostración de un incremento significativo de las ratios beneficio/daño de forma paralela al aumento del RECV (0.50 ± 15 , 0.78 ± 0.26 , 2.13 ± 0.73 y 4.80 ± 1.86 , respectivamente; $p < 0.001$). Es decir, parece que en aquellos individuos con un RECV < 18.2% la instauración de una estrategia de control intensiva de la PAS resulta más perjudicial que beneficiosa mientras que en aquellos con un RECV \geq 18.2% ocurre precisamente lo contrario. Otra aportación importante de este subanálisis a la controversia existente sobre el tratamiento intensivo de la HTA es que de los 2343 pacientes \geq 75 años incluidos, el 97.1% se encontraban en el tercer o cuarto cuartil, es decir, tenían un RECV \geq 18.2%; esto sugiere que, en la gran mayoría de los pacientes hipertensos dentro de este grupo etario, los beneficios de la instauración de un tratamiento intensivo de la HTA van a superar a los daños.

Por tanto, y a pesar de las importantes limitaciones que pueda tener, este subanálisis del estudio SPRINT aporta cierto grado de evidencia para tratar de aclarar la controversia actual respecto a la instauración de una estrategia de control intensiva de la PAS y quizás contribuya a facilitar la toma de decisiones en la práctica clínica.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dra María G. Crespo-Leiro. Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. As Xubias, 84. 15006 La Coruña. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-23.
2. Banegas JR, Graciani A, de la Cruz JJ, et al. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: A nationwide population-based study. *Hypertension* 2012;60:898-905.
3. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224-60.
4. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other

- blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;356:1955-64.
5. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739-45.
6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/Apha/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(19):e127-e248.
7. Goff DC Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63 25 pt B:2935-59.
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC 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* 2013;31:1281-357.
9. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-20.
10. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37(29):2315-2381.
11. Sundström J, Arima H, Jackson R, et al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension. *Ann Intern Med* 2015;162:184-9.
12. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: Updated review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:435-43.
13. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - update overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016;34:613-22.
14. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. The SPRINT Research Groups. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
15. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive versus standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2673-82.
16. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-64.
17. SEHP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-64.
18. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
19. Qaseem A, Wilt TJ, Rich R, et al. Pharmacologic treatment of hypertension in adults aged 60 years or older to higher versus lower blood pressure targets: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med* 2017;166:1-26.
20. Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, et al. Hypertension Canada's 2016 Canadian hypertension education program guidelines for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol* 2016;32:569-88.
21. Phillips RA, Xu J, Peterson LE, et al. Impact of cardiovascular risk on the relative benefit and harm of intensive treatment of hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1601-10.