

# Estudio SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial)

José Juan Alemán Sánchez

Médico de familia. Centro de Salud de Tacoronte. Unidad de Investigación, Hospital Universitario Nuestra Señora Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

La hipertensión arterial (HTA) se considera la principal causa de muerte y discapacidad en los países desarrollados<sup>1</sup>. Los tratamientos farmacológicos actuales han demostrado una gran efectividad para reducir las cifras de presión arterial (PA) y las tasas de eventos vasculares. Hasta hace escasos años (en algunos casos hasta el año 2013), las principales guías de HTA recomendaban como cifras objetivo de PA niveles de PA sistólica (PAS)/PA diastólica (PAD) de 130/80-85 mmHg para pacientes de alto riesgo, en particular para pacientes con enfermedad cerebrovascular, enfermedad coronaria, enfermedad renal y diabetes; sin embargo, estas mismas guías han modificado estas recomendaciones para establecer como cifras objetivo 140/90 mmHg en estas poblaciones de pacientes<sup>2-4</sup>. Actualmente existe un consenso mayoritario en establecer la cifra objetivo de PAS en 140 mmHg; no obstante, existen controversias sobre los posibles efectos beneficiosos y el balance riesgo/beneficio en reducir las cifras de PAS por debajo de este umbral. Diversos estudios han observado beneficios residuales, pero significativos, en reducir las cifras de PAS a niveles próximos a 120 mmHg, mostrando especialmente una reducción en la incidencia de ictus, demencia y progresión de enfermedad renal crónica (ERC).

Con la pretensión de dilucidar estos extremos, las instituciones estadounidenses National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) y National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) del National Institutes of Health (NIH) acordaron diseñar y llevar a cabo con fondos propios un ensayo clínico ex profeso: el Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT), cuya fase de reclutamiento se inició en noviembre de 2010. Este estudio sería el primero en explorar el efecto de una estrategia de intervención antihipertensiva intensiva en pacientes sin diabetes o ictus. El estudio ACCORD-HTA (publicado el mismo año en que se inicia el reclutamiento del SPRINT), aunque aportó resultados negativos en la variable principal de estudio en pacientes diabéticos, no descartó beneficios sustanciales en determinados sub-

grupos, si bien mostró un incremento del riesgo de efectos adversos secundarios a los fármacos hipotensores<sup>5</sup>. Efectivamente, el estudio ACCORD exploraba si una estrategia terapéutica dirigida a la reducción de la PAS a < 120 mmHg es más eficaz en la reducción de eventos cardiovasculares (ECV) que una estrategia dirigida a lograr una PAS < 140 mmHg en pacientes diabéticos. El estudio encontró una reducción no significativa de ECV en el grupo tratado intensivamente (*hazard ratio* [HR]: 0,88 [0,73-1,06]), aunque hay que recordar que la menor tasa de eventos ocurridos frente a la tasa esperada contribuyó a no lograr la significancia estadística. Estos resultados contrastan con los observados en estudios previos, donde una terapia más intensiva frente a otra menos intensiva ha mostrado beneficios significativos (UKPDS, HOT-DM, SHEP, Syst-Eur), si bien es importante destacar que ninguno de estos ensayos probó el mismo nivel de intensidad de la reducción de la PA empleado en el ACCORD. Por contra, y de forma consistente con resultados de ensayos anteriores, el ACCORD sí halló una reducción significativa en la incidencia de accidente cerebrovascular en el grupo tratado intensivamente (HR: 0,59 [0,39-0,89]), aunque la incidencia de efectos adversos graves fue significativamente mayor.

Por otro lado, en el estudio INVEST (exclusivamente de prevención secundaria en cardiopatía isquémica en pacientes diabéticos y publicado también en 2010), los pacientes que lograron una PAS entre 130 y 140 mmHg tuvieron mejores resultados que aquellos que lograron una PAS > 140 mmHg, pero aquellos con PAS < 130 mmHg no obtuvieron ningún beneficio y presentaron una mayor tasa de mortalidad<sup>6</sup>.

A finales de 2010 comenzó el ensayo SPRINT, y la primera noticia surgió el pasado mes de septiembre, cuando se anunció que el estudio había sido detenido antes de concluir el período de tiempo establecido según protocolo, motivado por razones éticas ante los beneficios obtenidos

en la rama de intervención intensiva. Se avanzó entonces que el estudio ya había podido comprobar que el tratamiento de PAS basado en un objetivo de 120 mmHg (comparado con un objetivo de 140 mmHg) reduce en un 30 % el riesgo de muerte y de enfermedad cardiovascular, incluidas la insuficiencia cardíaca y el infarto de miocardio. Además, el estudio había demostrado que, en general, es menor el riesgo de muerte en el grupo cuyo tratamiento se basa en una meta de PAS de 120 mmHg. En función de estos nuevos hallazgos, la parte de este estudio relacionada con la investigación de los objetivos de PA no siguió adelante.

Posteriormente, el pasado día 9 de noviembre se realizó la presentación oficial del estudio en el congreso anual de la American Heart Association (AHA), celebrado en Orlando y donde fue considerado el estudio de mayor impacto en esta edición. De forma simultánea, y como ya empieza a ser habitual, se publicaron los resultados del estudio SPRINT en el *The New England Journal of Medicine*, junto con dos editoriales y un artículo de comentario («Perspective»), lo que nos orienta acerca de la importancia que el editor y su equipo de redacción han otorgado a este estudio<sup>7-10</sup>. Al día siguiente, como era previsible, ningún foro médico dejó de abordar con importantes titulares la noticia y, como también era previsible, *The New York Times* se hizo eco de los resultados del estudio unas horas después de su presentación en el congreso de la AHA<sup>11</sup>, al cual le siguieron otros medios de comunicación periodísticos.

La importancia de la noticia, que trasciende más allá de la comunidad científica, radica en que los efectos observados con la intervención intensiva sobre la PA en sujetos hipertensos hace que se replanteen nuevamente las cifras de PA objetivo, apuntando, pues, la necesidad de modificar sustancialmente las actuales recomendaciones de las cifras objetivo de PA en los pacientes con HTA, en particular en aquellos de alto riesgo vascular, incluyendo a aquellos con enfermedad cardiovascular previa, ERC y mayores de 75 años.

El estudio SPRINT es un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado doble ciego que explora el efecto de reducir las cifras de PAS por debajo de las actuales recomendaciones, comparando la incidencia de ECV de una estrategia de intervención intensiva (PAS < 120 mmHg) frente una estrategia estándar (PAS < 140 mmHg). La hipótesis primaria era que la tasa de incidencia de ECV es menor en la rama de intervención intensiva. La muestra final de pacientes fue de 9361 pacientes, reclutados en Estados Unidos y Puerto Rico entre los meses de noviembre de 2010 y marzo de 2013. Los criterios de inclusión y exclusión fueron los que se detallan a continuación.

### Criterios de inclusión:

- Edad  $\geq$  50 años.
- PAS:
  - 130-80 mmHg con ninguno o con un fármaco.
  - 130-170 mmHg con más de dos fármacos.
  - 130-160 mmHg con más de tres fármacos.
  - 130-150 mmHg con más de cuatro fármacos.
- Riesgo vascular (uno o más de los siguientes):
  - Presencia de enfermedad vascular clínica o subclínica (excepto ictus).
  - ERC, definida como filtrado glomerular (FG) estimado): 20-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
  - Framingham Risk Score (FRS) estimado a 10 años de ECV  $\geq$  15 % (no necesario con ECV o ERC establecida).
- Edad  $\geq$  75 años.

**Criterios de exclusión:** ictus, diabetes, insuficiencia cardíaca (síntomas o fracción de eyección < 35 %), proteinuria > 1 g/día, ERC con FG estimado < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (MDRD [Modification of Diet in Renal Disease]) y mala adherencia.

### Las variables de estudio fueron:

- Variable principal: combinada de infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo y muerte vascular.
- Otras variables de estudio:
  - Resultados renales:
    - Con ERC: combinado de ERC terminal o disminución del 50 % del FG.
    - Sin ERC: progresión a ERC, ERC terminal o disminución del 30 % del FG hacia un valor < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
  - Resultados cerebrales:
    - Incidencia de demencia, modificaciones cognitivas y cambios en la estructura cerebral.

Hay que recordar que se trata de un estudio independiente, financiado con fondos públicos del NHLBI y del NIDDK-NIH.

Los participantes elegibles se asignaron a un objetivo de PAS < 140 mmHg (grupo de tratamiento estándar) o < 120 mmHg (grupo de tratamiento intensivo). Para los participantes del grupo de tratamiento estándar, los medicamentos se ajustaron para alcanzar una PAS de 135 a 139 mmHg, con reducción de dosis si la PAS era < 130 mmHg en una sola visita o < 135 mmHg en las visitas consecutivas realizadas en dos años.

Todos los principales fármacos antihipertensivos se incluyeron en el estudio y se proporcionaron sin coste algu-

no para los participantes. Los investigadores también podían prescribir otros medicamentos antihipertensivos no proporcionados por el estudio. El protocolo recomendaba, sin imponerlo, el uso de los fármacos con mayor evidencia en la reducción de ECV, incluidos los diuréticos tiazídicos (recomendados como agentes de primera línea), diuréticos del asa (para participantes con ERC avanzada) y  $\beta$ -bloqueantes (para las personas con enfermedad coronaria).

En un año, la PAS media fue de 121,4 mmHg en el grupo de tratamiento intensivo y de 136,2 mmHg en el grupo de tratamiento estándar. La intervención se detuvo después de una mediana de seguimiento de 3,26 años, debido a una significativa menor tasa de la variable primaria combinada en el grupo de tratamiento intensivo frente a la del grupo de tratamiento estándar (el 1,65 % por año frente al 2,19 % por año; HR con el tratamiento intensivo: 0,75; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,64-0,89;  $p < 0,001$ ). La mortalidad total también fue significativamente menor en el grupo de tratamiento intensivo (HR: 0,73; IC del 95 %: 0,60-0,90;  $p = 0,003$ ). Eventos adversos graves de hipotensión, síncope, alteraciones electrolíticas y disfunción o fracaso renal agudo fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento intensivo.

Los números necesarios a tratar para evitar un evento primario, muerte por cualquier causa y muerte cardiovascular durante la mediana de 3,26 años del ensayo fueron 61, 90 y 172, respectivamente.

### ¿QUÉ IMPLICACIONES CLÍNICAS PUEDE TENER EL ESTUDIO SPRINT EN NUESTRA PRÁCTICA CLÍNICA?

Aunque la evidencia epidemiológica sugiere que la reducción de la PAS reduce los ECV en casi todos los adultos con riesgo incrementado, por razones de salud pública y de práctica clínica es más eficiente el tratamiento antihipertensivo en los sujetos de alto riesgo, población que, por otro lado, es la más estudiada y en la que la intervención se ha mostrado mucho más eficaz. Esta población se beneficiará en mayor medida en el sentido de que un mayor número de eventos pueden evitarse por individuo tratado.

Por otra parte, y a modo de presunción, los resultados obtenidos en una población heterogénea de alto riesgo presentan una mayor posibilidad de tener validez externa, al menos en términos de reducción de riesgos relativos.

El estudio SPRINT se ha centrado en tres grupos de alto riesgo cardiovascular: sujetos con ECV clínica (excluyendo ictus), con ERC (FG estimado: 20-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y

sujetos sin ECV clínica pero con alto riesgo cardiovascular estimado según el FRS (atendiendo a factores como el tabaquismo, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad, niveles altos de lipoproteínas de baja densidad, etc.) o edad. Por contra, se excluyen tres grupos de alto riesgo: pacientes con diabetes, pacientes con poliquistosis renal y pacientes que han sufrido un ictus. Los pacientes con diabetes se han estudiado en el ACCORD, y los pacientes con ictus previo y poliquistosis renal son objeto de ensayos actualmente en marcha.

El diseño metodológico y ejecución del estudio ha sido perfectamente apropiado para el propósito que se persigue, y la suspensión precoz de la intervención no parece que sobrestime los beneficios dado el gran número de eventos observados.

Algunas variables del perfil de paciente y los procedimientos de toma de PA y seguimiento no son las habituales en el «mundo real», pero los resultados observados son razonablemente aplicables a la población hipertensa de alto riesgo cardiovascular. Se ha de recordar que la fracción de mortalidad cardiovascular atribuible a la HTA multiplica por más de tres la de otros factores, como el tabaco o el sedentarismo<sup>12</sup>, y es materialmente imposible disponer de un ensayo clínico aleatorizado o metaanálisis específico para cada perfil de paciente. La intervención de la HTA ha sido de las más exitosas en las últimas décadas, con una clara repercusión positiva en la salud pública. Los resultados mostrados son congruentes con la fisiopatología mecánica de la HTA (aunque se echa en falta conocer los resultados de las variables clínicas ajustados por presión aórtica central, pero el diseño del estudio no permite este análisis).

Por otro lado, los resultados del estudio SPRINT son, en cierto modo, congruentes con los resultados de un reciente metaanálisis realizado al otro lado del Atlántico y publicado en la revista *The Lancet* unos días antes de la publicación de los resultados del SPRINT<sup>13</sup>. Este metaanálisis tenía por objetivo conocer los efectos cardiovasculares y renales de una intervención antihipertensiva intensiva frente a una intervención menos intensiva. Se incluyeron datos de 19 ensayos clínicos con 44 989 participantes y 2496 ECV mayores, y se demostró que la reducción intensiva de la PA se asocia con un menor riesgo de la variable combinada de ECV mayores (reducción del riesgo relativo del 14 % [IC del 95 %: 4-22]), así como de accidente cerebrovascular (22 % [de 10-32]) e infarto de miocardio (13 % [de 0-24]). La PA media alcanzada en el grupo de tratamiento intensivo fue 133/76 mmHg, en comparación con 140/81 mmHg en el grupo de tratamiento menos intensivo. Los autores concluyen que existen beneficios adicionales en una reducción de PA más intensiva, incluso para aquellos con PAS por debajo de 140 mmHg.

Tendremos que esperar para ver el impacto del SPRINT en las principales guías de HTA, pero algunas «acreditadas figuras» avanzan que muy probablemente se modifiquen las cifras objetivo de PAS en la población hipertensa de alto riesgo

cardiovascular a un nivel de 130 mmHg (la mayoría de los pacientes del SPRINT no lograron el objetivo de 120 mmHg, cifra que, por otro lado, exige la utilización de un mayor número de fármacos y, por ende, mayores efectos adversos)<sup>10</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, 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.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, 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 the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press* 2013;22:193-278.
3. National Institute for Health and Care Excellence. The clinical management of primary hypertension in adults: clinical guideline 127. London: NICE; 2011.
4. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, 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(5):507-20.
5. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
6. Mitka M. Aggressive lipid, hypertension targeting yields no benefit for some with diabetes. *JAMA* 2010;303:1681-3.
7. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
8. Drazen JM, Morrissey S, Campion EW, Jarcho JA. A SPRINT to the Finish. *N Engl J Med* 2015;373:2174-5.
9. Perkovic V, Rodgers A. Redefining Blood-Pressure Targets-SPRINT Starts the Marathon. *N Engl J Med* 2015;373:2175-8.
10. Chobanian AV. Time to reassess blood-pressure goals. *N Engl J Med* 2015. [Epub ahead of print.]
11. The New York Times. Data on benefits of lower blood pressure brings clarity for doctors and patients. Disponible en: URL: <http://www.nytimes.com/2015/11/10/health/data-on-benefits-of-lower-blood-pressure-brings-clarity-for-doctors-and-patients.html>. Último acceso: 17 de diciembre de 2015.
12. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127:143-52.
13. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015. pii: S0140-6736(15)00805-3. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00805-3. [Epub ahead of print.]