

Recopilación de comentarios de artículos del blog de la redGDPS: <http://redgedaps.blogspot.com>

Mateu Seguí Díaz

Médico de familia. Unidad Básica de Salud Es Castell. Menorca

El tratamiento intensivo de la presión arterial aumenta la protección vascular en pacientes de riesgo

El Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT), como comentamos, está removiendo muchos conceptos en relación con los valores de presión arterial (PA) a partir de los cuales se debe tratar farmacológicamente al paciente con hipertensión arterial (HTA). En ese caso con unas ciertas características, del mismo modo que el Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD-BP) lo hizo en su día en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) o el International Verapamil SR-Trandolapril (INVEST) en pacientes con DM2 y enfermedad coronaria. Los umbrales puestos recientemente por las principales guías de práctica clínica, ya sea la de The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) o la del Eighth Joint National Committee (JNC 8) estadounidense, que propugnaba 150/90 mmHg a los de más de 60 años y 140/90 mmHg en más jóvenes, están siendo cuestionados, cuando hasta no hace mucho las recomendaciones en pacientes con enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (AVC) o renal se encontraban alrededor de 130/85 mmHg. Sin embargo, se señala que la mitad de todos los eventos atribuibles a la HTA ocurre en pacientes con PA sistólica (PAS) por debajo del umbral de 140 mmHg, y la mayoría cuando existe un evento previo. Los cambios de aumentar el umbral generados en las recomendaciones de las guías de práctica clínica se deben a los resultados del ACCORD-BP. Un ensayo clínico aleatorizado (ECA) sobre 4733 pacientes con DM2 que comparó un grupo con tratamiento intensivo frente a otro con tratamiento convencional (PA < 120 mmHg frente a PA < 140 mmHg) sin encontrar diferencias significativas en las tasas de eventos cardiovasculares (ECV) al reducir 14 mmHg de PAS.

La revisión sistemática que comentamos tiene que ver con esta discusión, centrada en el umbral de 140 mmHg de PAS, de si un tratamiento más intensivo está asociado con mayores reducciones en ECV y eventos renales, y si esto es eficaz y seguro. Se hizo una búsqueda sistemática en Medline,

Embase y la Cochrane Library de ECA publicados entre enero del 1950 y el 3 de noviembre del 2015. Todos los ECA hicieron un seguimiento de al menos seis meses, y en la aleatorización existió un grupo de tratamiento intensivo frente a otro convencional de la PA en tratamiento farmacológico, con distintos objetivos de PA o diferentes cambios en la PA con respecto al inicio, incluyendo a pacientes con HTA de alto riesgo cardiovascular o enfermedad renal. En el metaanálisis de la PA se utilizó el riesgo relativo (RR) de sufrir ECV (infarto de miocardio, AVC, insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular), así como la mortalidad no vascular o por cualquier causa, enfermedad renal terminal (ERT), efectos adversos como albuminuria y progresión de la retinopatía en ECA con pacientes con DM2. De 4300 artículos identificados, se valoraron 2979 resúmenes y se identificaron 95 publicaciones que, al aplicar los criterios de inclusión, quedaron en 19 ECA que incluyeron a 44989 individuos, en los que 2496 ECV (14 ECA), 1762 muertes por cualquier causa (19 ECA) y 514 ERT (8 ECA) se documentaron durante una media de 3,8 años de seguimiento (rango 1,0-8,4 años). De estos ECA, 5 (6960 pacientes) solo eran con pacientes con DM2, 6 ECA con pacientes con enfermedad renal (2809), 1 ECA con niños con enfermedad renal y HTA (385 individuos), 2 ECA con pacientes con DM2 sin HTA (609 individuos) y 17 ECA (44380 pacientes) con pacientes con HTA, enfermedad vascular, enfermedad renal, diabetes y otros factores de riesgo cardiovascular. El metaanálisis mostró que tras la aleatorización los pacientes de tratamiento intensivo tuvieron una PA media de 133/76 mmHg, frente a 140/81 mmHg del tratamiento menos intensivo o convencional. El grupo de tratamiento intensivo alcanzó un RR de reducción de ECV mayores del 14 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 4-22), de infarto de miocardio un 13 % (IC del 95 %: 0-24), de AVC un 22 % (IC del 95 %: 10-32), de albuminuria un 10 % (IC del 95 %: 3-16) y de progresión de la retinopatía un 19 % (IC del 95 %: 0-34). Sin embargo, no afectó de manera clara a la insuficiencia cardíaca en un 15 % (IC del 95 %:

11-34), muerte cardiovascular en un 9 % (IC del 95 %: -11 a -26), mortalidad total en un 9 % (IC del 95 %: -3 a -19) o la ERT en un 10 % (IC del 95 %: -6 a -23). La reducción de los ECV mayores fue consistente en los diferentes grupos de pacientes. La reducción adicional de la PA tuvo claros beneficios incluso en los pacientes con PAS inferior a 140 mmHg. Según esto, y contradiciendo estudios como el ACCORD-BP, los beneficios absolutos fueron mayores en aquellos ECA que tenían a pacientes con enfermedad cardiovascular, enfermedad renal o DM2. En cuanto a los eventos adversos asociados a reducción de la PA, solo se documentaron en 6 ECA, en los que se encontró una tasa de eventos del 1,2 % por año en el grupo del tratamiento intensivo, comparado con el 0,9 % en el menos intensivo: RR de 1,35 (IC del 95 %: 0,93-1,97). La hipotensión grave fue más frecuente en el grupo de tratamiento intensivo, con un RR de 2,68 (IC del 95 %: 1,21-5,89; $p = 0,015$), pero el exceso absoluto de

riesgo fue pequeño (el 0,3 % frente al 0,1 % por persona y año de la duración del seguimiento).

Según este, el tratamiento farmacológico intensivo generaría una mayor protección vascular que los tratamientos convencionales o menos intensivos. Los pacientes de alto riesgo tuvieron beneficios adicionales, incluso aquellos con PAS por debajo de 140 mmHg.

De acuerdo con este metaanálisis, los beneficios absolutos del tratamiento farmacológico intensivo de la PA en pacientes de alto riesgo son importantes.

- 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* 2016;387(10017):435-43.

No existen diferencias en la pérdida de peso entre dieta baja en grasas o en hidratos de carbono

El aumento de la epidemia de obesidad en el mundo occidental ha hecho surgir todo tipo de dietas para perder peso, unas con más acierto que otras a corto plazo, pero con un parecido resultado a largo plazo. De ello hemos hablado en otras ocasiones.

Tradicionalmente, las dietas bajas en grasas (DBG) han sido las dietas más populares, las recomendadas por las guías de práctica clínica y ciertas sociedades científicas; sin embargo, han surgido desde no hace muchos años otras dietas con baja cantidad de hidratos de carbono (DBHC) y, por tanto, altas en grasas y proteínas. Estas últimas, altas en proteínas, se han puesto de moda y se han hecho muy populares por su rápida respuesta ponderal y comodidad. No obstante, las grasas saturadas acompañantes y el tipo de proteínas han generado cierta controversia sobre si podrían generar riesgos para la salud. De ello hemos hablado en otros posts.

Abundando en estas cuestiones, traemos aquí una revisión sistemática de la literatura que compara estudios de las DBHC frente a las DBG en el objetivo de la pérdida de peso. Se hizo una búsqueda a través de Medline/PubMed sobre ensayos clínicos aleatorizados entre enero de 2001 y octubre de 2014 con palabras clave que incluían «low carbohydrate diet» y «obesity», estudios que compararan ambas dietas y que tuvieran como objetivo primario los cambios en el peso corporal en pacientes mayores de 18 años con sobrepeso u obesidad, índice de masa corporal $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ y un período de al menos seis meses de seguimiento.

Las DBHC, o restrictivas en hidratos de carbono (HC) (menos de 20 a 50 g/día), afectan directamente a las concentraciones de insulina y glucagón e inciden sobre el peso básicamente al reducir las reservas grasas y aumentar su oxidación. A su vez, la disminución de las concentraciones de insulina elevan la cetosis (por eso se llaman dietas cetogénicas) y con ello disminuyen la sensación de hambre. Cuando la ingesta es inferior a 200 g/día de HC, se está por encima del nivel a partir del cual se producen los cuerpos cetónicos. Las DBHC son altas en concentraciones de proteínas y de grasas, y es en las que se basan las populares dietas Atkins, South Beach, etc. Estas últimas contienen alrededor de 21 g de HC y permiten comer en sus primeras fases y sin límite carne roja, pescado, pollo, huevos, queso, mantequilla, etc., pero muy poca fruta o ensaladas. En estas, el 60 % de las calorías son de las grasas con un contenido de colesterol superior a 1000 mg, lo que ha generado amplias discusiones, pues las guías de práctica clínica recomiendan una ingesta de grasa inferior al 30-35 % de las calorías y un límite de colesterol de 300 mg/día. Estas últimas recomendaciones son las que sustentan la base de las DBG, ajustando la ingesta de grasa saturada a no más de un 10 % de la ingesta calórica, cambiando los alimentos lácteos por descremados, las carnes por vegetales, etc. Todas estas dietas incluyen una restricción energética a la vez que la restricción de grasas ($\leq 30 \%$).

De la literatura científica se identificaron 1405 artículos. Tras su lectura quedaron en 1004 y tras aplicar los criterios de inclusión se quedaron en 17 estudios que se introdujeron en el metaanálisis. Según estos, a los seis meses la pérdida media de peso en los parti-

cipantes de la DBHC fue de $-1,39$ kg (intervalo de confianza del 95 %: $-2,319$ a $-0,558$) frente a los participantes que utilizaron la DBG ($p < 0,001$). A los 12 meses, la diferencia entre ambas fue aún más pequeña, solo de $-0,769$ kg (intervalo de confianza del 95 %: $-1,361$ a $-0,178$), pero estadísticamente significativa ($p < 0,010$). Estas diferencias fueron atenuándose con el tiempo.

Concluyen que las DBHC pueden ayudar a los pacientes con sobrepeso u obesidad a perder peso; sin embargo, las dife-

rencias en la reducción del peso en comparación con las dietas estándar tipo DBG son pequeñas y tienden a igualarse con el tiempo. Por tanto, la diferencia en el objetivo de pérdida de peso es parecido a lo largo del tiempo. Otra cosa es la mayor o menor facilidad o dificultad en su mantenimiento a lo largo del tiempo.

- Alexandraki I, Palacio C, Mooradian AD. Relative merits of low-carbohydrate versus low-fat diet in managing obesity. *South Med J* 2015;108(7):401-16.

El Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT), redacción por el Dr. José Juan Alemán Sánchez

La hipertensión arterial se considera la principal causa de muerte y discapacidad en los países desarrollados. 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 hipertensión recomendaban como cifras objetivo de presión arterial sistólica/diastólica (PAS/PAD) los umbrales 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. Actualmente, existe un consenso mayoritario en establecer la cifra objetivo de PAS en 140 mmHg; no obstante, hay controversia 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 disminución en la incidencia de ictus, demencia y progresión de enfermedad renal crónica (ERC).

Con la pretensión de dilucidar estos extremos, el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) y el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK) del National Institutes of Health (NIH) acordaron diseñar y llevar a cabo con fondos propios un ensayo clínico *ad hoc*: 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, aunque aportó resultados negativos en la variable principal de estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, no descartó beneficios sustanciales en determinados subgrupos, si bien mostró un incremento del riesgo de efectos adversos secun-

darios a los fármacos hipotensores. Estos resultados contrastaron 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); aun así, 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 consecuente con ensayos anteriores, el ACCORD sí encontró una reducción significativa en la incidencia de accidente cerebrovascular en el grupo tratado intensivamente: *hazard ratio* (HR) de 0,59 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,39-0,89), aunque la incidencia de efectos adversos graves fue significativamente mayor.

El 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 eventos cardiovasculares de una estrategia de intervención intensiva (PAS < 120 mmHg) frente a una estrategia estándar (PAS < 140 mmHg). La hipótesis primaria era que la tasa de incidencia de ECV es menor en el grupo de intervención intensiva. La muestra final de pacientes fue de 9361 pacientes, reclutados en EE. UU. y Puerto Rico entre los meses de noviembre de 2010 y marzo de 2013. Los criterios de inclusión fueron: edad ≥ 50 años, PAS de 130-80 mmHg con 0 o 1 fármaco; PAS de 130-170 mmHg con más de 2 fármacos, PAS de 130-160 mmHg con más de 3 fármacos, PAS de 130-150 mmHg con más de 4 fármacos y riesgo vascular (uno o más de los siguientes): presencia de enfermedad vascular clínica o subclínica (excepto ictus); ERC con filtrado glomerular estimado (FGe) de 20-59 ml/min/1,73 m²; Framingham Risk Score (FRS) estimado a 10 años de ECV ≥ 5 % (no necesario si hay ECV o ERC establecida) y edad ≥ 75 años. Los criterios de exclusión fueron: ictus, diabetes, insuficiencia cardíaca (síntomas o fracción de eyección inferior al 35 %), proteinuria mayor de 1 g/día, ERC con FGe inferior de 20 ml/min/1,73 m² (Modification of Diet in Renal Disease) y mala adherencia. Las variables de estudio fueron, como varia-

ble principal, combinada de infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo y muerte vascular. Otras variables de estudio fueron:

- Resultados renales:
 - Con ERC: combinado de ERC terminal o disminución del 50 % del FGe.
 - Sin ERC: progresión a ERC, ERC terminal o disminución del 30 % del FGe hacia un valor inferior a 60 ml/min/1,73 m².
- Resultados cerebrales: incidencia de demencia, modificaciones cognitivas y cambios en la estructura cerebral.

Los participantes elegibles fueron asignados 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 inferior a 130 mmHg en una sola visita o inferior a 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 alguno 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 eventos cardiovasculares, incluidos los diuréticos tiazídicos (recomendados como agentes de primera línea), diuréticos del asa (para participantes con ERC avanzada) y β -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 de 0,75; IC del 95 %: 0,64–0,89; $p < 0,001$). La mortalidad total también fue significativamente menor en el grupo de tratamiento intensivo (HR de 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 autores concluyen que, en los pacientes de alto riesgo cardiovascular pero sin diabetes, un objetivo de PAS < 120 mmHg, comparado con uno < 140 mmHg, proporciona menores tasas de eventos cardiovasculares mortales y no mortales, así como de mortalidad total, aunque con una significativa mayor tasa de efectos adversos. Los números necesarios a tratar para evitar un evento primario, muerte por

cualquier causa y muerte cardiovascular durante una mediana de 3,26 años del ensayo fueron 61, 90 y 172, respectivamente. Por otro lado, los resultados del SPRINT son, en cierto modo, consecuentes 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. 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 eventos cardiovasculares mayores, y se demostró que la reducción intensiva de la PA se asocia con un menor riesgo de la variable combinada de eventos cardiovasculares mayores (reducción del riesgo relativo del 14 % [IC del 95 %: 4–22]), así como de accidente cerebrovascular (22 % [IC del 95 %: 10–32]) e infarto de miocardio (13 % [IC del 95 %: 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.

El SPRINT se ha centrado en tres grupos de alto riesgo cardiovascular: sujetos con ECV clínica (excluyendo ictus), con ERC (FGe: 20–59 ml/min/1,73 m²) 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 diabéticos, pacientes con poliquistosis renal y pacientes que han sufrido un ictus. Los pacientes diabéticos se han estudiado en el ACCORD y los pacientes con ictus previo y poliquistosis renal son objeto de ensayos actualmente en marcha.

Tendremos que esperar al 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).

- SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373(22):2103–16.
- 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* 2016;387(10017):435–43.