

## ¿Existen diferentes dianas de presión arterial para la prevención de los eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2?

Bangalore S, Kumar S, Lobach I, et al. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose. Observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799-810.

Análisis crítico: **Vicente Barrio Lucia**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Dec.11268

### ■ Delimitación del tema en estudio

La mayoría de las guías clínicas de hipertensión arterial (HTA) recomienda reducir las cifras de presión arterial (PA) < 140/90 mmHg, y alcanzar una diana más agresiva, PA < 130/80 mmHg, para aquellos pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) o glucosa alterada en ayunas (GAA), aunque hay pocos datos que sustenten esta recomendación. Además, los resultados del reciente y amplio ensayo clínico ACCORD<sup>1</sup> no muestran beneficios cardiovasculares (CV) de unas menores cifras de PA en población con DM2.

### ■ Criterios de selección de estudios

Se realizó una búsqueda en las bases de datos PUBMED, EMBASE y CENTRAL entre 1965 y octubre de 2010 de ensayos clínicos controlados (ECC) de tratamiento antihipertensivo en DM2 o GAA que incluyeran al menos 100 pacientes y 1 año de seguimiento, alcanzaran una PA sistólica (PAS) < 135 mmHg en el grupo de tratamiento intensivo y < 140 mmHg en el estándar, con una diferencia entre los grupos de al menos 3 mmHg, ya que es la mínima requerida para mostrar diferencias en tasas de eventos CV, y registraran eventos macro y microvasculares.

### ■ Fuentes de datos y evaluación de la calidad

Dos autores evaluaron de forma independiente la inclusión de los ensayos, su riesgo de presentar sesgos de acuerdo con las recomendaciones de la colaboración Cochrane<sup>2</sup> (generación de la secuencia de aleatorización, ocultación de la asignación, enmascaramiento de participantes e investigadores, datos de resultado incompletos, comunicación selectiva de resultados y otras fuentes de sesgo) y extrajeron los datos.

### ■ Extracción de datos y síntesis

Para el análisis, se definió como control intensivo de PA cifras de PAS < 135 mmHg, y control estándar, PAS < 140 mmHg. Se evaluaron los eventos macrovasculares (mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca, angina

de pecho y revascularización) y los microvasculares (microalbuminuria, nefropatía establecida, ERC terminal y/o diálisis, doblar cifra de creatinina, neuropatía periférica y retinopatía), así como los acontecimientos adversos severos, es decir, aquellos que pusieran en peligro la vida o causaran daño permanente, requirieran hospitalización o motivaran abandono del tratamiento.

### ■ Análisis estadístico

Análisis por intención de tratar de acuerdo con recomendaciones de PRISMA<sup>3</sup>. Se estimó la heterogeneidad con el estadístico  $I^2$ , considerando  $I^2 < 25\%$  bajo e  $I^2 > 75\%$  alto. Se utilizó el método de Peto para estimar la *odds ratio*, ya que es la mejor opción cuando hay pocos eventos en cada ensayo. Se utilizó el test de Begg y Egger y el gráfico del embudo para estimar el sesgo de publicación. Se realizó una metarregresión para explorar la relación entre PAS y resultados, utilizando como componente de la varianza la máxima verosimilitud residual y análisis bootstrap con test de Monte Carlo con  $10^4$  permutaciones aleatorias.

### ■ Análisis de sensibilidad y de subgrupos

Se efectuó mediante métodos bayesianos menos dependientes del tamaño de los ensayos, de las distribuciones de probabilidad y del modelo de efectos aleatorios, utilizando el código BUGS para implementar el modelo con el programa WinBUGS 1.4.3. Se realizaron análisis de sensibilidad con los siguientes subgrupos: ensayos con alto y bajo riesgo de sesgo, ensayos cuyo objetivo primario era reducción de PA y ensayos que incluían o no a pacientes con GAA. Se estimó la diferencia entre los subgrupos de acuerdo con los test de interacción, considerando un valor de  $p < 0,10$  significativo.

### ■ Promoción y conflicto de intereses

No consta la financiación de forma explícita en la publicación. El último autor reconoce haber recibido honorarios como consultor y becas de investigación de varios laboratorios farmacéuticos.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Características de los ensayos

Se recogen 13 ECC que incluyeron a 37.736 participantes, 19.042 (50,5%) en el grupo de control intensivo de PA y 18.694 (49,5%) en el de control estándar, con una media ponderada de seguimiento de  $4,8 \pm 1,3$  años. De los 13 ensayos, sólo 5 respondían al diseño de control estricto de PA y sólo 4 se consideraron con alto riesgo de sesgo, de acuerdo con los criterios previamente establecidos.

### Eventos macrovasculares (tabla 1)

Tabla 1. Eventos macrovasculares

	Tto. intensivo	Tto. estándar	Tto. intensivo	Tto. estándar
	PAS < 135 mmHg		PAS < 130 mmHg	
<b>Mortalidad global</b>	895/12294	980/11916	240/6392	233/6428
OR (IC 95%) peso %	0,87 (0,79 a 0,95) 79,3		1,04 (0,86 a 1,25) 20,7	
	0,90 (0,83 a 0,98) p = 0,09 en test de interacción			
<b>Mortalidad CV</b>	387/11025	435/11130	85/5222	77/5260
OR (IC 95%) peso %	0,90 (0,78 a 1,03) 83,3		1,11 (0,82, 1,52) 16,7	
	0,93 (0,82 a 1,06) p = 0,22 en test de interacción			
<b>Infarto de miocardio</b>	211/5693	236/5792	160/5474	174/5507
OR (IC 95%) peso %	0,92 (0,76 a 1,11) 57,3		0,92 (0,74 a 1,15) 42,7	
	0,92 (0,80 a 1,06) p = 0,99 en test de interacción			
<b>Insuficiencia cardíaca</b>	167/6436	169/6062	107/5222	105/5260
OR (IC 95%) peso %	0,82 (0,66 a 1,02) 60,7		1,03 (0,78 a 1,35) 39,3	
	0,90 (0,75 a 1,06) p = 0,20 en test de interacción			
<b>Ictus</b>	389/1209	410/11736	45/5474	86/5507
OR (IC 95%) peso %	0,90 (0,78 a 1,03) 85,6		0,53 (0,38 a 0,75) 14,4	
	0,83 (0,73 a 0,95) p = 0,005 en test de interacción			

CV: cardiovascular; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; PAS: presión arterial sistólica.

El control intensivo de PA se asocia con una reducción del 10% de mortalidad comparado con el grupo de control estándar, a expensas principalmente de los ensayos con dianas de PAS > 130 y < 135 mmHg, con un test de interacción significativo (p = 0,09) y un efecto estimado de signo contrario, sin heterogeneidad ni sesgo en el análisis.

Para la mortalidad CV, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca, no hay diferencia entre los 2 grupos, aunque el estimador del efecto favorece el tratamiento intensivo, a expensas de los ensayos con dianas de PAS > 130 y < 135 mmHg, con test de interacción no significativos, con heterogeneidad baja o moderada y sin sesgos en el análisis. No hubo diferencias entre los grupos para la angina ni la revascularización.

Para el ictus, se observó una reducción del 17% del riesgo en el grupo de tratamiento intensivo comparado con el estándar, con un beneficio aún mayor, hasta el 47%, en los ensayos con diana de PAS < 130 mmHg (p = 0,005 en test de interacción), con heterogeneidad ausente o baja y sesgo insignificante en el análisis.

Estos resultados fueron similares en un análisis de sensibilidad utilizando un modelo bayesiano de efectos aleatorios, con un descenso del riesgo del 11% para la mortalidad por cualquier causa y del 30% para el ictus, sin diferencias entre los grupos para el resto de los eventos macrovasculares.

**Eventos microvasculares (tabla 2)****Tabla 2. Eventos microvasculares**

	Tto. intensivo	Tto. estándar	Tto. intensivo	Tto. estándar
	PAS < 135 mmHg		PAS < 130 mmHg	
<b>Nefropatía establecida</b>	203/5858	243/5854	186/2599	278/2614
OR (IC 95%) peso %	0,83 (0,68 a 1,0) 51,3		0,64 (0,53 a 0,78) 48,7	
	0,73 (0,64 a 0,84) p = 0,06 en test de interacción			
<b>Retinopatía</b>	0,93 (0,83 a 1,05)			
<b>Neuropatía</b>	1,26 (0,98 a 1,62)			

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; PAS: presión arterial sistólica.

Para la aparición de microalbuminuria, el control intensivo se asoció con una reducción del riesgo del 17% comparado con el estándar [*odds ratio* (OR) 0,83, intervalo de confianza (IC) 95% 0,77 a 0,89]. Igualmente, para la nefropatía establecida, el control intensivo se asoció con una reducción del riesgo del 27% comparado con el estándar, con un beneficio mayor, hasta el 36%, en el grupo de ensayos con diana de PAS < 130 mmHg (p = 0,06 en test de interacción), aunque existió heterogeneidad moderada (I<sup>2</sup> = 61,3%) en este análisis. Otras medidas de nefropatía como ERC terminal y/o diálisis o doblar cifra de creatinina, que se comunican en muy pocos estudios, no mostraron diferencias entre los grupos. Además, ninguna de estas variables de resultado alcanzó significación estadística en el análisis de sensibilidad utilizando un modelo bayesiano de efectos aleatorios.

Para las variables de retinopatía y neuropatía, no hubo diferencias entre los grupos con heterogeneidad baja o moderada y con resultados similares en función de la diana de PAS (p > 0,15 en test de interacción). El análisis de sensibilidad con un modelo bayesiano de efectos aleatorios confirmó estos resultados.

**Metarregresión y análisis de subgrupos**

Para la mayoría de los eventos macro y microvasculares, excepto para el ictus, las cifras de PAS más bajas no se asociaron con mejores resultados. Sin embargo para el ictus, el riesgo se redujo en un 3% (IC 95% 1 a 7) por cada 1 mmHg de descenso de la PAS. Se obtuvieron resultados similares en el análisis de sensibilidad con un modelo bayesiano de efectos aleatorios. El análisis con los subgrupos prefijados no modificó de forma sustancial los resultados previos.

**Acontecimientos adversos**

En los pocos estudios que comunicaron la incidencia de acontecimientos adversos severos (AES), el tratamiento intensivo se asoció con un incremento del 20% de AES (OR 1,20, IC 95% 1,08 a 1,32) que fue de mayor magnitud, hasta 40% de AES (OR 1,40, IC 95% 1,19 a 1,64) en aquellos ensayos con diana de PAS < 130 mmHg. Hubo heterogeneidad significativa (I<sup>2</sup> = 78,8%) en este análisis.

**■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES**

De acuerdo con la evidencia actual, una diana de PAS de entre 130 y 135 mmHg es aceptable para los pacientes con DM2 o GAA. Sin embargo, con un control más agresivo (PAS < 130 mmHg), se observa heterogeneidad, ya que mientras que el riesgo de ictus sigue decreciendo, no se obtiene beneficio en el riesgo de otros eventos macro o microvasculares (cardíaco, renal o retiniano) y el riesgo de efectos adversos aumenta.

**■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES**

Los resultados del presente metanálisis cuestionan, al igual que los resultados de los recientes ensayos clínicos ACCORD<sup>4</sup> y ADVANCE<sup>5</sup> incluidos en el presente estudio, la conveniencia de reducir las cifras de PA < 130/80 mmHg en pacientes con diabetes mellitus y HTA, como recomiendan las guías clínicas. En efecto, y a excepción del territorio cerebrovascular, y probablemente también renal (aunque faltan datos para confirmar esta afirmación), la reducción de cifras de PAS < 130 mmHg en esta población no reduce el riesgo de eventos macrovasculares (mortalidad global, CV y eventos cardíacos) y aumenta de for-

ma importante la incidencia de acontecimientos adversos severos. Estos hallazgos tienen justificación fisiopatológica por la existencia de una curva en J para la morbimortalidad en pacientes hipertensos por descenso del flujo coronario con descensos de la PA diastólica < 90 mmHg en presencia de hipertrofia ventricular izquierda y/o disfunción ventricular<sup>6</sup>.

Las conclusiones del presente metanálisis se refrendan por los resultados de un análisis observacional *post-hoc* del ensayo ONTARGET<sup>7</sup> en población de alto riesgo CV y/o con DM2 y lesión de órgano diana que confirma la heterogeneidad del beneficio en el control de la PA, ya que mientras que la incidencia de los eventos cerebrovasculares y renales (aparición *de novo* de micro o macroalbuminuria y/o regresión de albuminuria a normoalbuminuria) se reduce paralelamente al descenso de PA hasta cifras < 130/80 mmHg, no ocurre lo mismo en los riesgos ajustados de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y/o mortalidad cardiovascular, en los que el descenso de las cifras de PA < 140/90 mmHg no aporta beneficios en esta población.

En cualquier caso, este metanálisis también presenta las siguientes limitaciones:

- No todos los ensayos incluidos comunicaron todas las variables analizadas.
- En el análisis de regresión, la variable PAS alcanzada se trató como variable continua, por lo que no se establecen claros puntos de corte.
- Se incluyen estudios en los que el control de las cifras de PA no era el objetivo principal.
- No se tienen en cuenta las diferentes estrategias terapéuticas utilizadas (medicación, etc.) para alcanzar las cifras diana de PAS, ni se ajusta por comorbilidades.
- Sólo se tiene en cuenta la PAS alcanzada, no otros factores que pueden afectar a la supervivencia.
- La definición de AES no es uniforme y no todos los ensayos los comunican con detalle para poder profundizar en el análisis.

Sin embargo, el mayor problema proviene sin duda de que la evidencia que sugiere la ausencia de beneficio del control más estricto de las cifras de PA para los eventos cardíacos se deriva de estudios observacionales y/o de análisis *post-hoc* de ECC, y por tanto es difícil de distinguir, incluso con ajustes en el análisis estadístico, si las diferencias en los resultados son consecuencia de la indicación de tratamiento o del propio tratamiento, lo que se conoce como confusión o sesgo por indicación. A este respecto, cabe señalar los resultados de un reciente metanálisis de 147 ECC en HTA<sup>8</sup> que concluye que las reducciones porcentuales de eventos coronarios e ictus fueron similares en pacientes con y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular previa hasta cifras de PAS < 110 mmHg y de PA diastólica < 70 mmHg. Por tanto, necesitaremos los resultados de ECC que aborden directamente esta cuestión para resolver la controversia existente en el momento actual sobre la diana óptima de PA en población de alto riesgo CV.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Subespecialidad:** Riesgo cardiovascular.

**Tema:** Hipertensión arterial.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus. Hipertensión arterial. Mortalidad. Mortalidad cardiovascular. Eventos macrovasculares. Eventos microvasculares. Dianas de presión arterial. Prevención.

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Moderado.

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Débil.

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
2. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.0.0. West Sussex, UK: The Cochrane Collaboration; 2008.

3. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2009;151(4):W65-94.
4. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-85.
5. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.
6. Polese A, De Cesare N, Montorsi P, Fabbicchi F, Guazzi M, Loaldi A, et al. Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle. *Circulation* 1991;83:845-53.
7. Mancia G, Schumacher H, Redon J, Verdecchia P, Schmieder R, Jennings G, et al. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Circulation* 2011;124:1727-36.
8. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.