

## RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

### Control intensivo de la presión arterial frente a control convencional en hipertensos con riesgo cardiovascular elevado.

SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2103-16.

**Abreviaturas:** **ACV:** accidente cerebrovascular; **CV:** cardiovascular; **DE:** desviación estándar; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo; **FGe:** Filtración Glomerular estimada (en ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); **HR:** hazard ratio; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **IC:** intervalo de confianza; **MortCV:** mortalidad por causa cardiovascular; **NND:** número necesario a tratar para dañar a 1 paciente más que sin tratar; **NNT:** número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo; **RRR:** reducción relativa del riesgo; **SAC:** síndrome agudo coronario.

**NOTA:** Nosotros calculamos e informamos los beneficios y riesgos hasta RAR y NNT, con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%), tanto por "incidencias crudas acumuladas" como a partir de los HR que proporcionan los investigadores, utilizando en ambos casos la calculadora para variables dicotómicas disponible en [evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora\\_var\\_dicot.xls](http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_dicot.xls)

### I. INTRODUCCIÓN.

Los ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento de la hipertensión reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, sigue siendo incierto el punto o tramo de corte de la presión arterial sistólica por debajo del cual hay un mejor balance de beneficios y riesgos que por encima.

### II. LO PROYECTADO.

**A) OBJETIVO.** Comparar los beneficios y daños del tratamiento de la presión arterial sistólica con fármacos, persiguiendo un control intensivo (menos de 120 mm Hg) frente a perseguir un control convencional (menos de 140 mm Hg) en personas hipertensas mayores de 49 años.

**Duración planificada:** 4-6 años.

### B) TIPO DE ESTUDIO.

ECA controlado con terapia convencional, abierto, multicéntrico (122 clínicas desde 5 redes de centros clínicos). Nivel de significación 5% (2 colas), potencia 80% para detectar 20% de reducción relativa del riesgo (RRR) de la variable principal [**MortCV, SAC o Insuficiencia cardíaca**], esperando una incidencia en el grupo de control de 2,2%/año (para un tiempo de seguimiento de 4 años, cuyo total sería 8,8%). Con estos requisitos, y esperando un 2% de pérdidas, hace falta una muestra de 4078 por grupo. Sin embargo, los investigadores, utilizaron 4683 por grupo.

Las diferencias de supervivencia al evento (en los beneficios y efectos adversos) se hicieron mediante análisis de Kaplan Meier, y las diferencias entre ambas curvas de supervivencia se calculan mediante test log-rank. El HR y sus IC 95% se calculan mediante el modelo de Cox, lo cual permite los análisis de subgrupos y los ajustes por covariables.

El estudio estaba programado para pararse en un tiempo "t<sub>p</sub>" en el caso de cumplir el requisito de un valor de p inferior al obtenido mediante las ecuaciones de gasto de LeMet y O'Brien Fleming para ese tiempo "t<sub>p</sub>".

### C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

**1º Criterios de inclusión:** Los participantes tenían que cumplir los siguientes criterios: una edad de al menos 50 años, una presión arterial sistólica de 130 a 180 mm de Hg, y además un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares por una o más de las siguientes condiciones: a) enfermedad cardiovascular distinta de ACV; b) enfermedad renal crónica, con exclusión de la enfermedad poliquística del riñón, con una filtración glomerular estimada (FGe) de 20 a 60

ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; c) un riesgo del 15% en 10 años de enfermedad cardiovascular según la escala de Framingham; o d) edad de 75 años o más.

**2º Criterios de exclusión:** Pacientes con diabetes mellitus; ictus; enfermedad renal poliquística; FGe < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> enfermedad renal terminal; algún evento o procedimiento cardiovascular en los 3 meses previos; insuficiencia cardíaca sintomática en los 6 meses previos o FEVI < 35%; condición médica con una esperanza de vida menor de 3 meses.

#### D) VARIABLES A MEDIR.

**1º Variables de beneficios:** Las mostramos al final en la **tabla 1**.

**2º Variables de efectos adversos:** Las mostramos al final en la **tabla 1** de resultados por incidencias acumuladas.

### III. LO CONSEGUIDO.

#### A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

**1º ¿Se efectuó la aleatorización?:** Sí, estratificada por centro clínico.

**2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?:** No se especifica, pero suponemos que sí porque les llega la asignación ya estratificada.

**3º Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control.**

**a) Grupo de tratamiento intensivo:** 4678 pacientes con un objetivo de PAS < 120 mm Hg.

**b) Grupo de tratamiento estándar:** 4683 pacientes con un objetivo PAS < 140 mm Hg.

**4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?:** Sí, como a continuación se resume. Edad: 67,9 años (DE 9,4); Varones: 35,6%; Con ≥ 75 años: 28,2%; Enfermedad renal crónica 28,3%; Enfermedad CV: subclínica 5,3%, clínica 16,7%; Promedio puntuación en la escala de Framingham en 10 años: 20 (DE 10,9); Con puntuación en la escala de Framingham en 10 años >15%: 61,3%; Media de tres mediciones de Presión arterial: 139,7/79,1 mmHg; Con PAS ≥ 145 mmHg: 34%, de 145-132: 32,5%; ≤ 132: 33,5%; Creatinina sérica 1,07 mg/dl; FGe: promedio de todos 71,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (DE 20,6), en el subgrupo con FGe ≥ 60 el promedio de FGe fue 81,2 ml/min, en el subgrupo con FGe < 60 el promedio de FGe fue 47,8 ml/min; Ratio albúmina en mg /creatinina en g: 42,5. MEDICACIONES: Estatinas: 43,6%; Aspirina: 51%; Antihipertensivos: 90,6%; Promedio de antihipertensivos por participante: 1,8. ESTATUS DE FUMADOR: Nunca: 44%; Exfumador: 42,5%; Fumador actual: 13,3%.

**5º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?:** NO, porque para ambos es abierto **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** Sí, porque es un diseño PROBE<sup>1</sup>.

#### B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

**1º Pauta de tratamientos y cuidados:**

Después de que los participantes se sometieron a aleatorización, sus regímenes antihipertensivos de referencia se ajustaron en función de la asignación de los grupos. Todas las principales clases de agentes antihipertensivos fueron incluidos en el estudio y se proporcionaron sin costo alguno para los participantes. Los investigadores también podrían recetar otros medicamentos antihipertensivos (no incluidos en el estudio). El protocolo recomienda, pero no exige, el uso de clases de fármacos con la evidencia más fuerte para la reducción de los eventos cardiovasculares, incluyendo diuréticos tiazídicos (alentado como

<sup>1</sup> PROBE: Prospective Randomized Open trial with Blinded Evaluation of outcomes design.

agente de primera línea), diuréticos del asa (para los participantes con enfermedad renal crónica avanzada) y los B-Bloqueantes (para aquellos con enfermedad coronaria).

Los participantes fueron supervisados mensualmente durante los primeros 3 meses, y cada 3 meses a partir de entonces.

Los medicamentos para los participantes en el grupo de tratamiento intensivo se ajustaron sobre una base mensual para conseguir una presión sanguínea sistólica de menos de 120 mm Hg. Para los participantes en el grupo de tratamiento estándar, los medicamentos se ajustaron para conseguir una presión arterial sistólica de 135 a 139 mm Hg, y la dosis se redujo si la presión arterial sistólica era de menos de 130 mm Hg en una sola visita o inferior a 135 mm Hg en dos visitas consecutivas.

El ajuste de dosis se basó en una media de tres mediciones de la presión arterial en la consulta médica con el paciente sentado y después de 5 minutos de descanso. Las mediciones se realizaron con el uso de un sistema automatizado (Modelo 907, Omron Healthcare). Esta no es la práctica habitual.

El promedio de fármacos tomado en el grupo intensivo fue de 2,8 fármacos/ persona en el grupo de tratamiento intensivo y 1,8 fármacos/ persona en el grupo de tratamiento estándar.

**2º Tiempo de seguimiento conseguido:** Mediana de seguimiento 3,26 años.

**3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?:** Sí, a los 3,26 años porque cumplieron la preespecificada  $p$  en este tiempo menor a la  $p$  crítica obtenida en la función de gasto de LeMets y O' Brien Fleming. Significa que el beneficio de un grupo respecto al otro tiene una probabilidad menor a la crítica esperada por el azar.

**4º Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas:** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los abandonos de tratamiento, pues hubo 224/4678 (4,79%) vs 242/4683 (5,17%),  $p= 0,39$ , ni en las pérdidas, pues hubo 111/4678 (2,37%) vs 134/4683 (2,86%),  $p= 0,14$ .

**5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...):** Por intención de tratar.

## C) RESULTADOS.

**1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables de beneficios y efectos adversos:** Las mostramos al final en la **tabla 1** de resultados por incidencias acumuladas. No mostramos nuestros cálculos de las RAR y los NNT desde los HR que informan los investigadores, porque resultan redundantes, ya que son similares los obtenidos por incidencias acumuladas.

También mostramos **tabla 2** un análisis de los subgrupos  $\geq 75$  años y  $< 75$  años únicamente en las variables de beneficios<sup>2</sup>.

**2º Variables intermedias y/o de laboratorio:** Desde un promedio de PA sistólica de 139,7 mm Hg en el inicio, tras los 3,26 años de seguimiento, en el grupo de tratamiento intensivo se redujo hasta un promedio de 121,5 y en el grupo de tratamiento estándar hasta un promedio de 134,6.

**3º ¿Se hizo análisis de sensibilidad?:** Sí, en los varios análisis de subgrupos.

## IV. CONFLICTOS DE INTERESES Y CALIDAD DEL ESTUDIO.

**A) CONFLICTOS DE INTERESES:** El estudio fue financiado por el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre de Estados Unidos (National Heart, Lung and Blood Institute, NHLBI), cuyo Comité de Dirección diseñó el estudio y recolectó los datos (esto último junto con los investigadores).

---

<sup>2</sup> Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR on behalf of the SPRINT Research Group. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged  $\geq 75$  Years: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 May 19. doi: 10.1001/jama.2016.7050.

Tres de los investigadores declararon sus conflictos de intereses por haber recibido pagos de industria farmacéutica. Los diecisiete restantes declararon no haber recibido pagos de la industria farmacéutica, y sí de los Institutos públicos de salud.

#### B) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

¿Pregunta clara y precisa?: <b>Sí</b>
¿Se efectuó una aleatorización correcta?: <b>Sí</b> , estratificada por centros.
¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: <b>Sí</b>
¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?: <b>Sí</b>
¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento? <b>No, No (es abierto)</b> ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: <b>Sí</b>
¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: <b>No</b> , pero se paró correctamente según la penalización de la p (LeMets y O'Brien Fleming)
¿Se tienen en cuenta los abandonos y/o pérdidas para análisis de sensibilidad?: <b>Sí</b>
¿Se hacen los cálculos por "intención de tratar (ITT)", y/o por protocolo (PP)?: <b>por ITT</b>
¿Los resultados son consistentes después de los análisis de sensibilidad?: <b>Estimamos que sí</b>

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia MODERADA. Justificamos la rebaja por ser un diseño PROBE, y por la parada prematura.

#### V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

Los autores señalan que estos resultados no pueden generalizarse para las poblaciones no incluidas en el estudio, como las personas con diabetes, con ictus previo y los menores de 50 años.

Nosotros añadimos que tampoco puede generalizarse la forma en la que se tomó la presión sanguínea en el SPRINT. La presión arterial es una variable biológica excepcionalmente volátil: la presión arterial cambia en respuesta a la actividad, el estrés y su entorno, como estar en un consultorio médico. En resumen, cómo se mide importa. Para el estudio, la presión arterial se tomó como un promedio de tres mediciones durante una visita al consultorio mientras el paciente estaba sentado y después de cinco minutos de descanso silencioso sin miembros del personal en la sala. Si bien esta puede ser una forma ideal de medirlo, eso no es lo que sucede en la mayoría de los consultorios médicos. Una PA sistólica de 130 en el estudio de SPRINT puede ser equivalente a 140, o incluso algo más, en un consultorio donde se toma con más premura.

Con todo, incluso con estas particularidades, nosotros estimamos que los resultados del SPRINT deben ser combinados en una revisión sistemática con los demás ensayos clínicos que comparan el tratamiento intensivo frente al tratamiento convencional.

#### VI. CONCLUSIONES.

En **personas de 68 años (DE 9,4), varones en un 35%, con Enfermedad renal crónica 28%, Enfermedad cardiovascular 17%, Presión arterial 140 (DE 15,6) / 78 (DE 12), y puntuación Framingham en 10 años de 20 (DE 10)**, el tratamiento intensivo (objetivo < 120 mm Hg) con 2,8 antihipertensivos/ persona, frente al tratamiento estándar (< 140 mm Hg) con 1,8 antihipertensivos/ persona durante 3,26 años, encontró:

**1) Una diferencia estadísticamente significativa a favor del intensivo en: a) Insuficiencia cardíaca**, con un **NNT 402 (279 a 1016) por año**, equivalente a un NNT 123 (75 a 370) en 3,26 años; **b) Mortalidad cardiovascular**, con un **NNT 546 (380 a 1581) por año**, equivalente a un NNT 167 (98 a 617) en 3,26 años; y **c) Mortalidad por todas las causas**, con un **NNT 278 (183 a 771) por año**, equivalente a un NNT 85 (51 a 263) en 3,26 años. Estos efectos se mantienen en sendos

subgrupos de  $\geq 75$  años y de  $> 75$  años en Insuficiencia cardíaca y en Mortalidad cardiovascular, pero sólo el subgrupo de  $\geq 75$  años lo mantiene en Mortalidad por todas las causas.

2) Una diferencia estadísticamente significativa en contra del intensivo en: **a) Insuficiencia renal aguda**, con un **NND 200 (122 a 411) por año**, equivalente a un NND 61 (43 a 112) en 3,26 años; y **b) Hipotensión**, con un **NND 346 (184 a 993) por año**, equivalente a un NND 106 (67 a 263) en 3,26 años.

2) No diferencia estadísticamente significativa en contra del intensivo en: a) **Infarto de miocardio**; b) **Síndrome agudo coronario**; c) **Accidente cerebrovascular**; d) **Síncope**; e) **Bradicardia**; f) **Electrolitos anormales**; g) **Traumatismo por caída**.

En cuanto a las variables intermedias, desde un promedio de PA sistólica de 139,7 mm Hg en el inicio, tras los 3,26 años de seguimiento, en el grupo de tratamiento intensivo se redujo hasta un promedio de 121,5 y en el grupo de tratamiento estándar hasta un promedio de 134,6.

**Tabla 1: Variables de Beneficios y Efectos adversos en personas de 68 años (DE 9,4), varones en un 35%, con Enfermedad renal crónica 28%, Enfermedad cardiovascular 17%, Medición ideal de la Presión arterial 140 (DE 15,6) / 78 (DE 12), y puntuación Framingham en 10 años de 20 (DE 10).**

ECA SPRINT, mediana de seguimiento 3,26 años	Intensivo; n= 4678	Estándar, n= 4683	Medidas del efecto por incidencias acumuladas POR AÑO				NNT (IC 95%) en 3,26 años
	% Eventos/ año	% Eventos/ año	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%) POR AÑO	NNT (IC 95%) POR AÑO	Potencia	
<b>Beneficios</b>							
Infarto de miocardio	0,64%	0,76%	0,84 (0,64-1,09)	0,12% (-0,07% a 0,27%)	808 (367 a -1417)	25,74%	248 (99 a -482)
Síndrome agudo coronario	0,26%	0,26%	1 (0,65-1,55)	0% (-0,14% a 0,09%)	-357085 (1081 a -696)	2,53%	-109535 (263 a -262)
Accidente cerebrovascular	0,41%	0,46%	0,89 (0,63-1,24)	0,05% (-0,11% a 0,17%)	1924 (592 a -890)	10,29%	590 (153 a -316)
Insuficiencia cardíaca	0,41%	0,66%	0,62 (0,45-0,85)	0,25% (0,1% a 0,36%)	402 (279 a 1016)	85,18%	123 (75 a 370)
Mortalidad cardiovascular	0,24%	0,43%	0,57 (0,38-0,85)	0,18% (0,06% a 0,26%)	546 (380 a 1581)	79,43%	167 (98 a 617)
Mortalidad total	1,02%	1,38%	0,74 (0,6-0,91)	0,36% (0,13% a 0,55%)	278 (183 a 771)	83,29%	85 (51 a 263)
<b>Efectos adversos</b>							
Insuficiencia renal aguda	1,27%	0,77%	1,65 (1,32-2,07)	-0,5% (-0,82% a -0,24%)	-200 (-411 a -122)	99,26%	-61 (-112 a -43)
Hipotensión	0,72%	0,43%	1,67 (1,23-2,26)	-0,29% (-0,54% a -0,1%)	-346 (-993 a -184)	91,84%	-106 (-263 a -67)
Síncope	0,70%	0,52%	1,34 (1,01-1,78)	-0,18% (-0,41% a 0%)	-563 (-37854 a -243)	51,65%	-173 (-29632 a -87)
Bradicardia	0,57%	0,48%	1,19 (0,88-1,62)	-0,09% (-0,3% a 0,06%)	-1083 (1692 a -335)	20,13%	-332 (431 a -121)
Electrolitos anormales	0,94%	0,70%	1,35 (1,05-1,72)	-0,24% (-0,51% a -0,04%)	-411 (-2716 a -197)	66,11%	-126 (-762 a -69)
Traumatismo por caída	0,69%	0,72%	0,96 (0,73-1,24)	0,03% (-0,18% a 0,19%)	3123 (521 a -567)	5,23%	958 (140 a -197)

**Abreviaturas:** ACV: accidente cerebrovascular; CV: cardiovascular; HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; SAC: síndrome agudo coronario.

<b>Tabla 2: Análisis de los subgrupos ≥ 75 años y &lt; 75 años únicamente en las variables de beneficios.</b>							
ECA SPRINT, mediana de seguimiento 3,26 años	Intensivo; n= 4678	Estándar, n= 4683	Medidas del efecto por incidencias acumuladas POR AÑO				NNT (IC 95%) en 3,26 años
	% Eventos/ año	% Eventos/ año	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%) POR AÑO	NNT (IC 95%) POR AÑO	Potencia	
Infarto de miocardio	0,64%	0,76%	0,84 (0,64-1,09)	0,12% (-0,07% a 0,27%)	808 (367 a -1417)	25,74%	248 (99 a -482)
SG ≥ 75 años	0,86%	1,23%	0,7 (0,46-1,06)	0,37% (-0,07% a 0,66%)	270 (151 a -1434)	40,06%	83 (38 a -467)
SG < 75 años	0,55%	0,57%	0,95 (0,67-1,35)	0,03% (-0,2% a 0,19%)	3722 (530 a -493)	4,53%	1142 (136 a -178)
Síndrome agudo coronario	0,26%	0,26%	1 (0,65-1,55)	0% (-0,14% a 0,09%)	-357085 (1081 a -696)	2,53%	-109535 (263 a -262)
SG ≥ 75 años	0,40%	0,40%	1 (0,51-1,95)	0% (-0,38% a 0,19%)	-166559 (520 a -265)	2,53%	-51092 (111 a -110)
SG < 75 años	0,21%	0,21%	1 (0,56-1,78)	0% (-0,16% a 0,09%)	-534187 (1090 a -611)	2,52%	-163861 (245 a -244)
Accidente cerebrovascular	0,41%	0,46%	0,89 (0,63-1,24)	0,05% (-0,11% a 0,17%)	1924 (592 a -890)	10,29%	590 (153 a -316)
SG ≥ 75 años	0,63%	0,79%	0,8 (0,48-1,31)	0,16% (-0,25% a 0,41%)	618 (244 a -407)	14,47%	190 (59 a -151)
SG < 75 años	0,32%	0,33%	0,97 (0,61-1,55)	0,01% (-0,18% a 0,13%)	11320 (786 a -558)	3,26%	3472 (189 a -212)
Insuficiencia cardíaca	0,41%	0,66%	0,62 (0,45-0,85)	0,25% (0,1% a 0,36%)	402 (279 a 1016)	85,18%	123 (75 a 370)
SG ≥ 75 años	0,82%	1,30%	0,63 (0,41-0,95)	0,49% (0,07% a 0,76%)	205 (131 a 1484)	60,73%	63 (33 a 647)
SG < 75 años	0,25%	0,40%	0,61 (0,38-0,99)	0,15% (0% a 0,25%)	646 (403 a 23411)	52,55%	198 (100 a -21847)
Mortalidad CV	0,24%	0,43%	0,57 (0,38-0,85)	0,18% (0,06% a 0,26%)	546 (380 a 1581)	79,43%	167 (98 a 617)
SG ≥ 75 años	0,42%	0,67%	0,62 (0,35-1,11)	0,26% (-0,08% a 0,44%)	392 (227 a -1304)	36,44%	120 (54 a -427)
SG < 75 años	0,17%	0,33%	0,53 (0,3-0,92)	0,15% (0,03% a 0,23%)	646 (437 a 3761)	63,23%	198 (107 a 2028)
Mortalidad total	1,02%	1,38%	0,74 (0,6-0,91)	0,36% (0,13% a 0,55%)	278 (183 a 771)	83,29%	85 (51 a 263)
SG ≥ 75 años	1,70%	2,49%	0,68 (0,51-0,91)	0,79% (0,22% a 1,21%)	127 (82 a 451)	74,34%	39 (22 a 161)
SG < 75 años	0,75%	0,94%	0,8 (0,6-1,06)	0,19% (-0,06% a 0,38%)	524 (265 a -1752)	34,43%	161 (71 a -588)
MortCV, IAM, otros SAC o InsufCard	1,59%	2,09%	0,76 (0,65-0,9)	0,5% (0,22% a 0,73%)	202 (136 a 463)	90,87%	62 (39 a 154)