

PREGUNTA CLÍNICA Nº 15

¿CUÁLES SON LAS CIFRAS DE PA OBJETIVO EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE DIABÉTICO HIPERTENSO?

Fecha de edición: Enero 2014

RESUMEN

1. Introducción.

En la GPC anterior se recomendaba que los pacientes con HTA esencial y DM 2 sin nefropatía deberían recibir tratamiento para disminuir su presión arterial (PA) hasta conseguir una presión arterial diastólica (PAD) <80 mmHg (B) y una presión arterial sistólica (PAS) <140 mmHg (D). Para la recomendación de la cifra diana de PAD se basa en los estudios UKPDS 38 (1) en el que manejaron cifras objetivo más elevadas de las que se plantean actualmente (PA <150/85 vs <180/105) y en un análisis de subgrupo no preespecificado de pacientes diabéticos del estudio HOT(2) en el que compararon cifras de PAD <80 vs <90 y apreciaron una disminución de mortalidad CV pero no de mortalidad total. También se hacía una referencia a un metanálisis de ECAs, en el que se sugiere que un control más estricto de la PA beneficia más a población diabética(3).

Consideramos que es fundamental clarificar cuál es la cifra diana a conseguir en personas diabéticas, dado el impacto poblacional que tendría una recomendación a favor de un control intensivo ya que probablemente requeriría la combinación de varios fármacos con el consiguiente aumento, tanto de la complejidad del manejo como de efectos adversos y costes.

2. Resumen respuesta en GPCs base.

Existe acuerdo entre las GPC base y la GPC a actualizar en lo referente a la PAD <80 como cifra diana; no así con la PAS en la que unas fuentes recomiendan que sea <140 mmHg y otras <130 mmHg en las personas diabéticas. NICE puntualiza y recomienda el control más estricto, es decir, PAS <130 mmHg en los diabéticos con enfermedad vascular cerebral, microalbuminuria o retinopatía. La evidencia en la que se basan para hacer la recomendación es de calidad baja y necesita actualizarse.

3. Resumen de la evidencia.

Hemos encontrado una revisión de Cochrane(4), 3 RS (5-7) y 4 ECA(8-11) que responden a esta pregunta. Dos de los ECA(9, 10) son subestudios del ACCORD y otro (11) del ADVANCE. Las RS no incluyen los mismos ECAs por tener diferentes objetivos que se traducen en diferentes criterios de inclusión. En la tabla 1 podemos ver aquellos ECA incluidos en cada RS que hacen referencia a cifras diana de PA.

TABLA 1.- ECAs incluidos en las RS

ECA incluidos	Reboldi 2011	Bangalore 2011	McBrien 2012	Cochrane 2013
UKPDS 38	x	--	--	--
ABCD-H	x	--	x	x
HOT-DM	x	--	x	x

ABCD-N	x	x	x	x
SANDS	--	x	--	--
ABCD-2V	--	x	x	x
ACCORD	x	x	x	x

Aunque las recomendaciones de esta actualización las basamos en la RS de Cochrane a continuación resumimos los hallazgos de todas las RS evaluadas.

Bangalore 2011(5): es una RS de buena calidad que hace referencia exclusivamente a la cifra diana de PAS. Incluye estudios con población diabética o aquellos en que los diabéticos constituyen un subgrupo, con $n > 100$. Su objetivo es conocer si es mejor conseguir cifras de $PA \leq 135 \text{ mmHg}$ o $\leq 140 \text{ mmHg}$ en cuanto a disminución de complicaciones macro o microvasculares. Concluye, tras incluir todos los ECA independientemente de estar o no diseñados para determinar cifras diana de PA, que conseguir una $PA \leq 135 \text{ mmHg}$ se traduce en una disminución significativa del 10% en mortalidad y de 17% en ACV, sin disminución significativa de mortalidad CV ni de IAM. Cabe destacar el efecto en ACV se consigue gracias a los estudios en los que la PAS es $< 130 \text{ mmHg}$ ya que cuando tiene en cuenta exclusivamente conseguir < 135 pero > 130 el efecto deja de ser significativo.

Obtener cifras $< 130 \text{ mmHg}$ aporta un descenso de ACV de 47% pero con un aumento también significativo de efectos adversos con OR 1,40 (1,19-1,64). Este descenso en ACV es mayor todavía con $PA < 120 \text{ mmHg}$. Los autores también hacen un análisis de subgrupos entre los cuales nos aportan un estimador común de aquellos estudios específicamente diseñados para comparar cifras diana, siendo el de mayor peso el ACCORD, y detectan que ya no hay diferencias en mortalidad aunque en ACV sigue siendo significativo con OR 0,54 (0,37-0,78) que equivale a NNT 78 (57-164)

En cuanto a complicaciones microvasculares encuentra diferencias a favor del control intensivo en microalbuminuria OR 0,83 (0,77-0,89), disminución de nefropatía en 27% pero con presencia de heterogeneidad y sin diferencias en nefropatía terminal neuropatía o retinopatía.

Reboldi 2011 (7): es una RS de calidad que incluye el mismo tipo de población que la anterior. Su objetivo principal es analizar la eficacia de distintos fármacos vs placebo o comparador activo en prevención de complicaciones macro y microvasculares y aunque recomienda disminuir la PA no define una cifra diana. Sí nos aporta datos de metarregresión por la que concluye que el ACV disminuye un 13% por cada 5mmHg de disminución de PA pero en presencia de heterogeneidad. No hay beneficio sobre IAM. Este efecto beneficioso desaparece si tiene en cuenta exclusivamente los ECA de alta calidad o aquellos en los que la población diabética no constituye un subgrupo.

McBrien 2012 (6) es una RS de calidad cuyo objetivo sí que es analizar si conseguir cifras diana $\leq 130/80 \text{ mmHg}$ vs control estándar de $\leq 140-160/85-100 \text{ mmHg}$ disminuye complicaciones macrovasculares. Concluye que el control intensivo aporta poco beneficio. No existen diferencias a favor del control intensivo en la disminución de mortalidad ($I^2 47,8\%$), ni en disminución de IAM pero sí en disminución de ACV con OR 0,65 (0,48-0,86). De los 5 ECAs incluidos en esta RS y 3 (ABCD-H, ABCD-N y ABCD-2V se desestimaron en la GPC a actualizar por su baja calidad. La RS destaca que todos los ECA incluidos están financiados por la industria excepto el estudio **ACCORD (8)** que tiene financiación mixta. Hemos querido destacar este ECA por ser el de mayor tamaño muestral, por estar específicamente diseñado para responder a esta pregunta y por ser el que mayor peso tiene en el metanálisis. El objetivo de dicho estudio era comparar cifras diana de PAS 120 mmHg vs. 140 mmHg y tras obtener unas cifras de PA 119/64 mmHg vs 134/70 mmHg y con un seguimiento medio de 4,7 años no encuentra diferencias significativas para la variable principal (IAM no fatal o ACV o Mortalidad CV). Tampoco en cada componente salvo en ACV con OR 0,58 (0,39-0,88) traducida en una pequeña disminución absoluta de riesgo de 1,1%. La media de fármacos en el grupo de control intensivo fue 3,4 con aumento significativo de efectos adversos serios 3,3% vs 1,7%, entendiendo como serios, aquellos con riesgo de perder la vida o que causan discapacidad permanente o requieren hospitalización.

Dos subestudios prediseñados del ACCORD(9, 10) tampoco encuentran diferencias significativas en enfermedad renal ni en progresión de retinopatía ni en necesidad de fotocoagulación o vitrectomía.

Finalmente hemos querido reseñar el estudio de **Holman RR, 2008(12)** porque es un estudio de cohortes que aporta datos a 10-20 años de 884 diabéticos de los originales 1148 del estudio UKPDS 38 que se aleatorizaron para control intensivo o estándar de PA y concluye que a largo plazo no existen ya diferencias en ECV pero destaca que a los 2 años de finalizar el ECA dejaron de existir también las diferencias en las cifras de PA.

Recientemente se ha publicado la RS de la Cochrane (4) cuyo objetivo principal fue identificar la evidencia que evaluara los efectos en morbilidad y mortalidad de la reducción de la PA por debajo de 130/85 mmHg frente a objetivo de 140-160/90-100 mmHg. Es la revisión que se ha incorporado al perfil de GRADE. Como objetivos secundarios se ha evaluado los cambios en la media de las PAS y PAD alcanzados y los abandonos del tratamiento por efectos adversos. La RS se basa en los mismos estudios que la de McBrien. Se excluye el estudio UKPDS por considerar demasiado elevadas las cifras de PA objetivo del grupo control.

Sólo el estudio ACCORD(8), cuyos resultados ya se han comentado previamente, evalúa cifras objetivo de PAS. La única diferencia se obtiene en la variable ACV (fatal y no fatal) con baja calidad de evidencia a costa de un aumento de los efectos secundarios.

No existen diferencia en las variables de resultado en el grupo de control estricto de PAD (evidencia de baja calidad).

4. De la evidencia a la recomendación.

Balance beneficios y riesgos:

Los beneficios del descenso de la PA (posible disminución de ACV sin modificarse la mortalidad cardiovascular ni general) no compensan los riesgos (aumentos de efectos secundarios) e inconvenientes (aumento del nº de fármacos).

Opinión de los pacientes:

No disponemos de estudios cualitativos en esta área. Es esperable divergencia de opiniones en cuanto a preferencias de los pacientes ante la incertidumbre de los beneficios en una sola variable frente al carga de enfermedad y polimedición.

Recursos:

Aunque no existen estudios de evaluación económica en nuestro medio que lo hayan cuantificado el control estricto conlleva un aumento del gasto en medicación.

Balance de las consecuencias:

La uniformidad en las cifras de PA en el conjunto de la población hipertensa simplifica el seguimiento para pacientes y profesionales.

Razonamiento justificación de la recomendación:

Aparentemente el descenso estricto de la PAS mostrado en un único ensayo sugiere un modesto beneficio en el ACV sin conseguir efectos en el resto de variables cardiovasculares ni en la mortalidad cardiovascular. Este beneficio conlleva un aumento de los efectos secundarios y de los inconvenientes (aumento del número de fármacos).

Recomendación:

Se sugiere utilizar en las personas con diabetes las mismas cifras objetivo que en el resto de población hipertensa (140/90mmHg).

Consideraciones para la implementación:

Estas nuevas cifras cambian la anterior recomendación por lo que será una recomendación prioritaria. Además la recomendación de las mismas cifras que en la población no diabética facilita la implementación.

Así mismo hay que modificar este indicador en los contratos programa y de gestión clínica.

Factibilidad:

Es factible en nuestro medio.

Evaluación y prioridades para la investigación:

ECA's específicamente diseñados para determinar cifras diana de PA, que sean de calidad y con tamaño muestral

suficiente para detectar diferencias significativas en variables duras sobre el impacto de diferentes cifras de PA.

5. Bibliografía.

1. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998 Sep 12;317(7160):703-13. PubMed PMID: 9732337. Pubmed Central PMCID: PMC28659. Epub 1998/09/11. eng.
2. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998 Jun 13;351(9118):1755-62. PubMed PMID: 9635947. Epub 1998/06/23. eng.
3. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2005 Jun 27;165(12):1410-9. PubMed PMID: 15983291. Epub 2005/06/29. eng.
4. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2013;10:CD008277. PubMed PMID: 24170669. Epub 2013/10/31. eng.
5. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli F. 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 [10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016337]. 2011 [cited 123]. 24:[Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/123/24/2799>].
6. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, Barnieh L, Clement F, Hemmelgarn BR, et al. Intensive and Standard Blood Pressure Targets in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012. p. 1-8.
7. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens*. 2011 Jul;29(7):1253-69. PubMed PMID: 21505352. Epub 2011/04/21. eng.
8. 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 Apr 29;362(17):1575-85. PubMed PMID: 20228401. Epub 2010/03/17. eng.
9. Ismail-Beigi F CT, O'Connor PJ, Karl D, Calles-Escandon J, Hramiak I, Genuth S, Cushman WC, Gerstein HC, Probstfield JL, Katz L, Schubart U, Group. AS. Combined intensive blood pressure and glycemic control does not produce an additive benefit on microvascular outcomes in type 2 diabetic patients. 2012.
10. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010 Jul;363(3):233-44. PubMed PMID: 20587587. eng.
11. de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, Pillai A, Patel A, Cass A, et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Apr;20(4):883-92. PubMed PMID: 19225038. Pubmed Central PMCID: PMC2663832. Epub 2009/02/20. eng.
12. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1565-76. PubMed PMID: 18784091. Epub 2008/09/12. eng.