



Revista de nefrología, diálisis y trasplante

ISSN: 0326-3428

ISSN: 2346-8548

asodcial@linea.com.ar

Sociedad Argentina de Nefrología

Argentina

Wassermann, Alfredo

¿Será suficiente el Estudio SPRINT para revisar las guías de hipertensión arterial?

Revista de nefrología, diálisis y trasplante, vol. 38,
núm. 03, 2018, Septiembre-Noviembre, pp. 206-217

Sociedad Argentina de Nefrología
Argentina

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=564262467008>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UAEH
redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

ARTÍCULO DE REVISIÓN**¿SERÁ SUFICIENTE EL ESTUDIO SPRINT PARA REVISAR LAS GUÍAS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL?***IS SPRINT STUDY ENOUGH TO REVIEW HYPERTENSION GUIDELINES?*

Alfredo Wassermann

Director Médico, Fundación para el Estudio, la Prevención y el Tratamiento de la Enfermedad Vascular Aterosclerótica (FEPREVA), Buenos Aires, Argentina

Rev Nefrol Dial Traspl. 2018; 38 (3): 206-17

RESUMEN

El Estudio de Intervención sobre la Presión Arterial Sistólica (SPRINT: The Systolic Blood Pressure Intervention Trial) evaluó si el objetivo terapéutico de llevar la presión arterial sistólica (PAS) a <120 mm Hg podría reducir los eventos cardiovasculares (ECV) comparado con el objetivo <140 mm Hg. El estudio estuvo promovido y financiado por varias áreas del Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos y con la colaboración de la Administración de Veteranos de Estados Unidos. Los resultados mostraron beneficios en el grupo con tratamiento intensivo con reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad que excedían el incremento de eventos adversos, tanto en la población total como en los participantes con enfermedad renal crónica. Los subestudios en participantes con hipertrofia ventricular izquierda, diastólicas bajas, deterioro cognitivo y calidad de vida mostraron resultados similares. Varios estudios epidemiológicos muestran que un 30% del riesgo cardiovascular ocurre en personas cuya PAS está entre 115 y 140 mm Hg. Estas características influyeron para que las nuevas guías elaboradas por varias sociedades científicas de Estados Unidos modificaran la clasificación de los niveles de presión arterial y las recomendaciones terapéuticas, generando una controversia que aún continúa. Esta revisión describe algunos concep-

tos que consideramos relevantes para el enfoque individual del paciente, remarcando la necesidad de obtener: a) registros confiables y reproducibles de la presión arterial y, b) mejorar el cuidado de las personas que tienen niveles de presión arterial, indicando incremento del riesgo cardiovascular independientemente de la clasificación adoptada para los niveles de la presión arterial.

PALABRAS CLAVE: presión arterial sistólica; riesgo cardiovascular; guías; recomendaciones terapéuticas; SPRINT; enfermedad renal crónica

ABSTRACT

The aim of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) was to evaluate whether setting the therapeutic goal for systolic blood pressure (SBP) at <120 mm Hg could reduce cardiovascular events (CVD) compared to the target <140 mm Hg. The study was promoted and funded by several areas at the US National Institute of Health and the collaboration of the US Veterans Administration. The results showed benefits in the intensive treatment group with a reduction in the incidence of cardiovascular events and mortality that exceeded the increase in adverse events, both in the total population and in the participants with chronic kidney disease. The substudies aimed to left ventricular hyper-

trophy, low diastolic blood pressure, cognitive impairment, and quality of life showed similar results. Several epidemiological studies showed that 30% of cardiovascular risk occurs in people whose SBP is between 115 and 140 mm Hg. These characteristics influenced the new guidelines developed by several scientific societies in the USA to modify the classification of blood pressure levels and therapeutic recommendations, generating a controversy that still continues. This review describes some concepts that we consider relevant for the patient's individual approach, highlighting the need to obtain a) reliable and reproducible measurements of blood pressure and b) improving the care of people who have blood pressure levels indicating increased cardiovascular risk independently of the classification adopted for blood pressure levels.

KEYWORDS: systolic blood pressure; cardiovascular risk; guides; therapeutic recommendations; SPRINT; chronic kidney disease

El Estudio de Intervención sobre la Presión Arterial Sistólica (SPRINT: The Systolic Blood Pressure Intervention Trial) evaluó si el objetivo terapéutico de llevar la presión arterial sistólica (PAS) <120 mm Hg podría reducir los eventos cardiovasculares (ECV) comparado con el objetivo <140 mm Hg. A los fines de este estudio, los ECV fueron definidos como el conjunto de infarto no fatal, síndrome coronario agudo que no resultara en un infarto, stroke no fatal, insuficiencia cardíaca descompensada no fatal y muerte por enfermedad cardiovascular. El SPRINT incluyó 9.361 pacientes (3.333 mujeres), 2.648 con enfermedad renal crónica (ERC), 1.877 con antecedentes cardiovasculares, 3.962 pertenecientes a minorías y 2636 ≥75 años de edad. Los criterios de inclusión requerían edad ≥ a 50 años, PAS ≥130 mm Hg (con o sin tratamiento previo) con un rango que dependía de la cantidad de drogas antihipertensivas que recibía el participante en la evaluación inicial. Además, los participantes debían tener al menos una de las siguientes condi-

ciones: a) incremento del riesgo cardiovascular definido por enfermedad cardiovascular clínica o subclínica; b) enfermedad renal crónica (FGe 20-59 ml/min/1,73m²); c) score de Framingham ≥15% o d) ≥75 años. Se excluyeron los pacientes con diabetes y antecedentes de stroke.⁽¹⁾ El estudio estuvo promovido y financiado por varias áreas del Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos y con la colaboración de la Administración de Veteranos de Estados Unidos.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a objetivo de PAS <120 o <140 mm Hg para los grupos en tratamiento intensivo (GI) o estándar (GE) respectivamente. Se entregaban gratuitamente a los pacientes las drogas de los principales grupos antihipertensivos, incluyendo diuréticos tiacídicos (sugiriendo utilizar clortalidona, la cual adicionalmente se recomendaba como droga de inicio), calcioantagonistas (principalmente amlodipina), iECA y ARA2. Los investigadores podían seleccionar otras drogas si resultaban necesarias, tales como diuréticos de asa en enfermedad renal avanzada y betabloqueantes en coronarios. El estudio estuvo planificado a 6 años de seguimiento, pero concluyó prematuramente con un seguimiento promedio de 3,26 años, al alcanzarse una diferencia estadísticamente significativa en el indicador conjunto. Además de los subgrupos ≥75 años y ERC, el SPRINT consideró varios subestudios entre los cuales se destacan la evaluación de los resultados por nivel de PAD y de la evolución del deterioro cognitivo, la calidad de vida y la hipertrofia ventricular izquierda (HVI). Haber predeterminado estos subestudios permite validar sus resultados para la generación de evidencia.

En el estudio principal el GI alcanzó PAS promedio 121,4 mm Hg y el GE 136,2 mm Hg. La tasa anual del indicador conjunto fue 1,65% en el GI vs. 2,19% en el GE (Relación de Riesgos) [RR] 0,75, intervalo de confianza del 95% [IC95%] 0,64 a 0,89; P<0,001). La mortalidad global mostró diferencias similares (RR:0,73; IC95% 0,60 a 0,90; P=0,003). Los eventos adversos como hipotensión e injuria renal aguda fueron más frecuentes en el GI, aunque no las caídas.

En cantidades absolutas, los 4.678 pacientes asignados a GI presentaron 57 (1,22%) eventos adversos más que el GE, pero se beneficiaron con 148 (3,16%) eventos menos sumando todos los indicadores, incluyendo 55 (1,18%) muertes menos por todas las causas. Lamentablemente, interrumpir un estudio cuando la diferencia entre grupos alcanza significación estadística nos impide saber que pasaría en el tiempo mucho más prolongado durante el cual un paciente recibe tratamiento antihipertensivo en la atención habitual.

Considerando el grupo total, veremos con especial interés la incidencia de eventos renales. El indicador primario fue la cantidad de eventos de injuria renal aguda (IRA). Los indicadores secundarios incluyeron la severidad de la IRA y el nivel de recuperación de la función renal después del evento.⁽²⁾ Se consideró creatinina basal al valor más reciente previo al evento. Ocurrieron 179 eventos en el GI y 109 en el GE, (3,8% vs 2,3%; HR, 1,64; IC95%, 1,30 a 2,10; $P < 0,001$). De 288 participantes con IRA, 248 (86,1%) tuvieron un evento único. No hubo diferencias significativas al ser categorizados por estadios KDIGO.⁽³⁾ La resolución completa o parcial se observó en 169 (90,4%) y 9 (4,8%) de 187 eventos del GI y en 86 (86,9%) y 4 (4,0%) de 99 eventos en el GE.

Los pacientes sin HVI inicial asignados a GI desarrollaron menor tasa de HVI, y quienes la presentaban al inicio mostraron mayor tasa de regresión. Sin embargo, este efecto favorable sobre la HVI no pudo explicar la mayor parte de la reducción en los ECV asociada a GI comparado con GE.⁽⁴⁾

En el GI se redujeron significativamente los eventos de insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD) en todos los subgrupos. Los pacientes que presentaron ICAD tuvieron un marcado incremento de ECV subsecuentes, destacando la importancia de implementar estrategias destinadas a su prevención, especialmente la reducción de la PA.⁽⁵⁾

Otro análisis categorizó 3 grupos por terciles en el nivel de PAS inicial (tercilo 1 [T1], <132 ; tercilo 2 [T2], $132-145$; y tercilo 3 [T3], >145 mm Hg). Los participantes con PAS más eleva-

das fueron más frecuentemente mujeres y pacientes mayores, tenían mayor riesgo cardiovascular y menor utilización de drogas antihipertensivas, estatinas y aspirina (mala adherencia al tratamiento). La PAS alcanzada fue mayor en T2 y T3 comparado con T1. El T3 alcanzó menor tasa de cumplimiento de objetivos, coincidiendo con la peor adherencia. La reducción del indicador primario fue del 30% en T1, 23% en T2, y 17% en T3. La reducción del riesgo para eventos adversos no difirió entre los grupos. Los beneficios del tratamiento intensivo no se modificaron por el nivel inicial de la PAS, por cuanto los autores concluyen que el objetivo de PAS menor debería mantenerse independientemente del mismo.⁽⁶⁾

En los individuos ≥ 75 años el GI resultó en tasas significativamente menores para eventos CV fatales y no fatales y para la mortalidad general. El GI mostró mayor tasa, aunque estadísticamente no significativa, para hipotensión, síncope y anomalías hidroelectrolíticas.⁽⁷⁾ En este grupo se observó un incremento de injuria renal aguda, de intensidad leve y con recuperación completa en la mayor parte de los casos.⁽⁸⁾ El descenso intensivo de la PAS incrementó el riesgo para eventos renales, pero los beneficios sobre ECV y mortalidad general sobrepasan este riesgo.⁽⁷⁾

Los niveles menores de PAD basal se asociaron con mayor riesgo para eventos cardiovasculares, pero el beneficio del tratamiento intensivo fue independiente de los niveles previos de PAD.⁽⁹⁾ Un subestudio no preespecificado, y consecuentemente de menor valor para generar evidencia, concluyó que los pacientes con mayor presión del pulso tenían mayor riesgo, e incrementaban significativamente el riesgo para eventos adversos con el tratamiento intensivo.⁽¹⁰⁾ La PAD promedio en el GI fue 62 mm Hg, 5 mm Hg menos que en el GE, y aun así los ECV fueron 30% menores.⁽¹¹⁾ Otro análisis mostró que en pacientes con ERC el rango de PAD 70-79 mm Hg resultaba en la mejor relación riesgo-beneficio para ECV.⁽¹²⁾

El 28,3% de los pacientes incluidos en el SPRINT ($N=2646$) tenían ERC definida como un filtrado glomerular estimado (FGe) <60 ml/min/1,73 m², de ellos, 890 (9,5%) tenían un FGe

basal <45 ml/min/ $1,73$ m². Los participantes con FGe <20 ml/min/ $1,73$ m², proteinuria ≥ 1 g/día o equivalente o poliquistosis renal autosómica dominante fueron excluidos. En los participantes con ERC basal no hubo diferencias significativas entre GI y GE para el indicador conjunto renal definido como ERC terminal o una reducción $\geq 50\%$ en el FGe. Luego de los 3,26 años de seguimiento promedio el indicador cardiovascular primario en los pacientes con ERC ocurrió en 112 pacientes en el GI y en 131 del GE, (HR, 0,81; IC95%, 0,63 a 1,05). El GI también tuvo menor tasa de mortalidad general (HR, 0,72; IC95%, 0,53 a 0,99). Los efectos no fueron diferentes en los pacientes con o sin ERC (P para la interacción $\geq 0,30$). El indicador conjunto renal ocurrió en 15 pacientes del GI y 16 del GE (HR, 0,90; IC95%, 0,44 a 1,83), la reducción del FGe fue marginalmente mayor en el GI en los 6 meses iniciales (20,47 vs 20,32 ml/min/ $1,73$ m² por año; P=0,03). La tasa global de eventos adversos serios no difirió entre los grupos, por cuanto los autores concluyeron que el objetivo de PAS <120 mm Hg en pacientes con ERC con hipertensión y sin diabetes reducía las tasas de ECV y mortalidad general sin incrementar la incidencia de eventos adversos.⁽¹³⁾

En los 6.662 participantes cuyo FGe basal fue ≥ 60 ml/min/ $1,73$ m², se evaluó incidencia de ERC definida como una disminución $>30\%$ alcanzando FGe <60 ml/min/ $1,73$ m² cada 3 meses. La diferencia en el FGe promedio ajustado entre GI y GE fue $-3,32$ ml/min/ $1,73$ m² (IC95%, $-3,90$ a $-2,74$ ml/min/ $1,73$ m²) a 6 meses, $-4,50$ ml/min/ $1,73$ m² (IC95%, $-5,16$ a $-3,85$ ml/min/ $1,73$ m²) a 18 meses, permaneciendo estable posteriormente. La incidencia de ERC fue de 3,7% en el GI y de 1,0% en el GE a los 3 años de seguimiento (RR, 3,54; IC95%, 2,50 a 5,02). En este grupo sin ERC inicial, la tasa del indicador conjunto de ECV o muerte fue 4,9% y 7,1% a 3 años (RR, 0,71; IC95%, 0,59 a 0,86). Los autores concluyeron que el riesgo de incidencia de ERC estaban sobrecompensados por los beneficios en los ECV y muerte cardiovascular.⁽¹⁴⁾

Dado que el SPRINT había sido diseñado primariamente para definir objetivos terapéuticos,

era previsible que influyera en las guías que fueran elaboradas posteriormente. Sin embargo, no era tan previsible que las guías redactadas en forma conjunta por varias entidades de Estados Unidos vinculadas a la hipertensión y al riesgo cardiovascular modificaran la clasificación de los niveles de presión arterial.⁽¹⁵⁾ Estos dos aspectos generaron diversas controversias que probablemente persistan durante un cierto tiempo. Esta controversia no es nueva, ya que las cifras para clasificar los niveles de PA han variado anteriormente.

Pickering se refirió a la controversia en una publicación de 1972: “Un gran esfuerzo se ha dedicado a investigar la línea divisoria entre normotensión e hipertensión (...). Existen dos falacias fundamentales. La primera es que la línea divisoria es tan solo un artificio. La segunda, es que los registros de la presión arterial obtenidos en el consultorio no tienen gran precisión y de ninguna manera son representativos de los niveles de presión arterial en otros momentos (habituales en la vida del paciente)”.⁽¹⁶⁾ Presentaré algunas premisas que permitirán revisar estas dos falacias con la perspectiva del SPRINT y un tercer interrogante aún vigente que el SPRINT no ha intentado resolver.

El SPRINT y la falacia de la medición de la presión arterial

La controversia vinculada a la metodología para la medición de la PA generada por el SPRINT y las diferencias con respecto a la utilizada por otros estudios y principalmente con la práctica cotidiana requiere especial atención. Todos los centros participantes utilizaron el equipo OMRON 907XL que permite programar dos o tres mediciones y los intervalos para realizarlas en ausencia de un observador. Algunos comentarios referían que las mediciones realizadas de esta manera resultaban inferiores a los registros habituales en consultorio obtenidos en otros estudios,⁽¹⁷⁾ a pesar que en todos los estudios clínicos se utilizan metodologías para la medición de la PA que difieren de la utilizada en la práctica clínica. Sin embargo, la presencia o ausencia de un observador no era requerida en el protocolo, aunque el

equipo lo permitiera. Una encuesta administrada a los investigadores permitió obtener cuatro grupos de acuerdo a la estrategia de medición. En un grupo de 4.082 pacientes en 38 centros, los investigadores siempre habían realizado los registros en ausencia de un observador; en el segundo grupo de 2.247 pacientes en 25 centros los registros nunca se realizaron sin observador; en el tercer grupo de 1.746 pacientes en 19 centros, los participantes estuvieron sin observador en el período de reposo previo a los registros pero acompañados durante la medición y en el cuarto grupo, integrado por 570 participantes en 6 centros, estuvieron sin observador exclusivamente durante el registro, pero no durante el período de reposo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, concluyendo los autores que el GI redujo los ECV independientemente de la presencia del observador durante los registros.

⁽¹⁸⁾ Otro estudio realizado independientemente del SPRINT, aunque con el mismo tensiómetro,

confirmó que las mediciones realizadas en presencia o ausencia de un observador no tenían diferencias significativas.⁽¹⁹⁾

Por otra parte, la metodología utilizada en diversos estudios difiere muy ampliamente tanto en equipos como en la técnica. El MRFIT utilizó esfigmomanómetros de mercurio “random zero”, ocultando el valor real de la medición al operador.⁽²⁰⁾ En varios estudios se utilizaron posteriormente esfigmomanómetros mercuriales, actualmente de uso restringido. Actualmente todos los ensayos clínicos utilizan equipos electrónicos validados y controlados. En todos los casos se requería cumplir con premisas para obtener registros confiables (**Tabla 1**). Desde hace varios años las guías sugieren utilizar tensiómetros automáticos, aunque en la práctica cotidiana la determinación utilizando tensiómetros aneroides no validados con método palpatorio-auscultatorio sigue siendo frecuente.⁽²¹⁻²⁶⁾

Tabla 1. Técnica para el registro de la presión arterial

- El paciente debe tener la vejiga vacía, estar sentado en una silla, en reposo de al menos 5 minutos, respaldado, ambos pies en el piso, el brazo sin ropas apoyado a la altura del corazón, sin conversar (hablar o escuchar).
- Los equipos preferidos son los automáticos de brazo, validados y calibrados, utilizando manguito adecuado a las dimensiones del brazo.
- El observador debe estar pasivo y sin conversar para generar un ambiente tranquilo y sin ruidos ambientales.
- Se realizarán varias mediciones (al menos 3). Cuando la diferencia entre las mediciones supere 8 mm Hg en la PAS o 4 mm Hg en la PAD se realizarán mediciones adicionales hasta alcanzar mediciones estables.
- El comparador estándar es el Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial, realizado con equipos validados y calibrados, parametrizado de acuerdo a las recomendaciones vigentes y con la técnica adecuada.
- Debería estimularse el uso de monitores domiciliarios validados y calibrados, de brazo, brindando al paciente el entrenamiento necesario para utilizar la técnica idéntica a la del consultorio
- La mayoría de los equipos automáticos pueden dar errores en pacientes con fibrilación auricular u otras arritmias. Algunos equipos están diseñados para evitar este error.

Errores posibles con registros con técnica inadecuada

- Manguito inadecuado: incremento de 2 a 10 mm Hg
- Manguito sobre la ropa: incremento de 5 a 50 mm Hg
- Brazo suspendido o mal apoyado: incrementa hasta 10 mm Hg
- Piernas cruzadas: incremento de 2 a 8 mm Hg
- No apoyar la espalda o los pies: incremento hasta 6 mm Hg
- Vejiga llena: incrementa hasta 10 mm Hg
- Conversar (tanto hablar como escuchar): incremento hasta 10 mm Hg.

Con datos de: 15, 21-24

La medición de la PA en consultorio (PAC) ha sido considerada la piedra angular para el diagnóstico y manejo de la HA, ya que diversos estudios epidemiológicos relacionan los niveles elevados de PA con incremento del riesgo CV y los estudios de intervención hallaron beneficios con el tratamiento antihipertensivo.⁽²⁵⁾ Sin embargo, la PAC no es equivalente a los registros de PA realizados en los ensayos clínicos, y adicionalmente no detecta pacientes con HA de consultorio o enmascarada.

Una revisión de los estudios que realizaron mediciones en consultorio y en domicilio muestra que en los estudios SPRINT, AASK, CRIC y HOPE los niveles de PAS obtenidos en consultorio fueron consistentemente menores a la PAS ambulatoria diurna, y que las mediciones rutinarias en los consultorios obtenían niveles mayores que las realizadas de acuerdo a las guías que establecen pautas que se cumplen cuando se realizan protocolos de investigación.⁽²⁶⁾

Un estudio comparó las mediciones rutinarias, las realizadas con la metodología del SPRINT (consideradas grado de investigación) y un MAPA. En promedio, los registros de grado de investigación fueron menores que los rutinarios (12,7 mm Hg para PAS y 12,0 mm Hg para PAD), y que los diurnos del MAPA (7,9 y 11,7 mm Hg respectivamente). Los registros rutinarios tenían mayor dispersión que los de grado de investigación y MAPA, mientras que estos últimos se comparaban mejor entre sí. Los registros con grado de investigación y diurnos del MAPA fueron predictivos de HVI, pero los registros PAC no lo fueron.⁽²⁷⁾ Como las mediciones rutinarias suelen no realizarse de acuerdo a las guías no resultan predictivas del nivel de riesgo, por lo que las nuevas guías recomiendan mejorar la calidad de las mediciones, la utilización de monitores electrónicos automáticos y considerar la PAC como detección, pero el MAPA y MDPA como diagnóstico (Guía USA).⁽¹⁵⁾ Podemos preguntarnos entonces cual es el valor real de la medición inadecuada de la PA en cualquier escenario, con cuyo valor se toman decisiones diagnósticas y terapéuticas.

El SPRINT y las falacias de la definición de hipertensión y de los objetivos terapéuticos estrictos

Para la época en la que Pickering comentaba la falacia de la línea divisoria en la definición de hipertensión, el informe de la Encuesta Nacional de Salud de Estados Unidos, precursora de la serie NHANES, tomaba el nivel de corte sugerido por la Organización Mundial de la Salud: $\geq 160/95$ mm Hg que se mantuvo prolongadamente.⁽²⁸⁻²⁹⁾ En la figura podemos ver la evolución de las estadísticas de salud que se realizan periódicamente en Estados Unidos, midiendo el nivel de conocimiento, tratamiento y control de la HA en series sucesivas. Las correspondientes a 1960-62 tenían como definición y objetivo terapéutico 160/95 mm Hg. A partir de la serie 1976-80 hubo un período de superposición con las cifras 140/90 mm Hg como nivel de corte, que finalizó en la serie de 1988-91. En las sucesivas series que utilizaron el primer nivel de corte se observa un incremento de los tres parámetros medidos. Obviamente al descender el nivel de corte la población alcanzando el objetivo disminuyó. La adopción del nivel $\geq 140/90$ mm Hg para definir hipertensión también produjo controversias y etapas intermedias. Posteriormente produjo un incremento en la utilización de los recursos de la salud para mejorar el grado de cuidado de la población y se obtuvo una disminución de los ECV y mortalidad.⁽³⁰⁾

Las guías elaboradas en Estados Unidos posteriormente a la publicación del SPRINT modificaron la clasificación de los niveles de PA descendiendo el nivel para definir hipertensión arterial a PAS ≥ 130 mm Hg o la PAD ≥ 80 mm Hg. Las guías previas del mismo país, así como las actuales argentinas y europeas (que mantienen su definición hasta esta revisión) categorizan como hipertensión la PAS ≥ 140 mm Hg o la PAD ≥ 90 mm Hg. Esta diferencia es motivo de una extensa controversia, que tal vez contribuya a la confusión de los destinatarios de las guías, principalmente los médicos en el primer nivel de atención. La **Tabla 2** expone algunas consecuencias que se producen cuando se desplaza el nivel de corte o el objetivo terapéutico de un factor de riesgo.

Tabla 2. Modificaciones posibles al desplazar el nivel de corte y los objetivos terapéuticos de un factor de riesgo

- Mayor proporción de la población quedaría en la fracción expuesta.
- Parte de la población que se consideraba adecuadamente tratada requerirá esfuerzo adicional en el tratamiento, implicando mejor cumplimiento de la modificación de los hábitos de vida e incremento de las dosis o cantidad de drogas.
- Al descender tanto el nivel de corte como los objetivos terapéuticos, acercándolos al nivel fisiológico, se estaría incrementando el cuidado de la población.
- La adaptación fisiopatológica a niveles elevados de la PA podría ser el sustrato de algunos eventos adversos durante el tratamiento intensivo.
- Los costos asistenciales aumentan por el incremento de la población considerada en riesgo, el incremento de la demanda asistencial poblacional e individual y la necesidad de aumentar las dosis o la cantidad de drogas.

Las cifras elevadas de presión arterial son uno de los contribuyentes principales para los eventos cardiovasculares, mortalidad cardiovascular, enfermedad renal crónica y mortalidad general. El intervalo entre estos niveles y la definición de hipertensión se ha clasificado de diversas formas, pero el riesgo vinculado al incremento de la presión arterial es continuo. La definición operativa de hipertensión descrita por Evans y Rose, refiere que “la hipertensión debería definirse como los valores de presión arterial por encima de los cuales la intervención y el tratamiento proporcionan más beneficios que perjuicios”.⁽³¹⁾ La OMS detalla que para definir una condición o factor de riesgo por la posibilidad terapéutica, dependería de ensayos clínicos de intervención demostrando beneficios.⁽³²⁾ El SPRINT cumpliría con esta premisa, aunque tal vez serían necesarios otros estudios incluyendo ensayos destinados a observar los beneficios de la modificación de los factores de riesgo por un tiempo suficiente para observar modificación de los indicadores duros (ECV y mortalidad general), y otros estudios farmacológicos en poblaciones con riesgo menor.

El MRFIT describió que el riesgo asociado al incremento de la presión arterial iniciaba a partir de PAS >110 mm Hg, en tanto que entre 110 y 139 mm Hg se observó un 31,9% de exceso de tasa de muerte de causa coronaria.⁽²⁰⁾ Estas cifras fueron confirmadas en el metanálisis de Lewington,⁽³³⁾ mostrando que la asociación entre incre-

mento de la PAS y PAD con los eventos cardiovasculares era continua para todos los adultos categorizados en décadas entre los 40 y los 89 años.

Una pregunta pertinente es qué sucede en este intervalo entre 115-140 mm Hg para PAS y 75-90 mm Hg para PAD. La publicación del proyecto de Carga Mundial de Enfermedades (Global Burden of Disease [GBD]) del Institute for Health Metrics and Evaluation de la Universidad de Washington, provee datos de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) y mortalidad general asociados a los niveles de PAS, diferenciados para los niveles de ≥ 110 -115 mm Hg (el rango surge porque esta entidad recopila información estadística de varios países que utilizan diferentes niveles de corte) y ≥ 140 mm Hg.⁽³⁴⁾ (Tabla 3)

A nivel mundial, se estima que el 26,05% de la mortalidad y el 31,40% de los AVAD relacionados con el nivel de la PAS ocurrieron en individuos cuyo nivel estaba entre ≥ 110 -115 y 140 mm Hg. En Argentina, en ese rango se estima que ocurre el 19,66% de la mortalidad y el 26,46% de los AVAD.⁽³⁴⁾

Un 26% adicional de los AVAD ocurrieron en individuos con PAS entre 140 y 150 mm Hg, y el 45% de AVAD restantes ocurrieron en individuos con PAS ≥ 150 mm Hg. De esta manera, el 55% de la discapacidad y muerte vinculada con las cifras de presión arterial se asocia con niveles considerados normales o poco elevados.

Tabla 3. Tasas ajustadas por edad cada 100.000 habitantes por nivel de presión arterial sistólica para el año 2015

	Global		Argentina	
	≥110-115 mm Hg (II95%)	≥140 mm Hg (II95%)	≥110-115 mm Hg (II95%)	≥140 mm Hg (II95%)
Mortalidad global	169,7	125,5	151,6	121,8
	(151,3 - 187,6)	(111,3 - 140,1)	(134,3 to 168,2)	(105,3 to 137,9)
AVAD	3.152,30	2.162,60	2.503,5	1.836,5
	(2.867,2 - 3.438,8)	(1.963,0 - 2.368,9)	(2.277,0 to 2.722,5)	(1.644,4 to 2.027,3)

AVAD: Años de vida ajustados por discapacidad

II95%: Intervalo de incertidumbre del 95%

Fuente: 34 y Datos suplementarios de la publicación

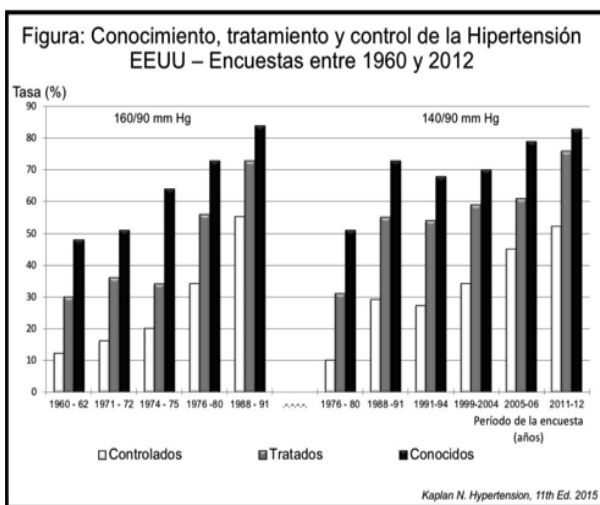
En consecuencia, no solo los resultados del SPRINT han influido para que las guías recientes de las sociedades científicas de Estados Unidos hayan modificado la clasificación de los niveles de PA y los objetivos terapéuticos, pero este estudio ha presionado para adoptar esta conducta, la cual no necesariamente será considerada de esta manera por otras entidades.⁽¹⁵⁾ Diversas guías de diferentes aspectos consideran niveles de corte heterogéneos.

El aumento de la prevalencia de cifras elevadas de PA estaría vinculado al deterioro de la calidad de la alimentación y el incremento del peso. La combinación de estas premisas nos permite inferir que:

- Los niveles incrementales de PA se asocian con incremento de riesgo, en forma continua desde 115/75 mm Hg.
- Algunos estudios hallaron que pacientes con riesgo cardiovascular elevado, principalmente mayores, podían presentar un incremento de eventos relacionados con descenso de la PAD a menos de 70 mm Hg con el tratamiento farmacológico
- incremento del riesgo con el descenso de la PA se ha observado en estudios que comparaban tratamientos farmacológicos.
- estudios que lograron modificación poblacional de los hábitos de vida hallaron reducción de los eventos cardiovasculares y de la mortalidad general.⁽³⁵⁻³⁶⁾

Los estudios clínicos multicéntricos vinculados a la evaluación de drogas específicas son de alto costo, por cuanto intentan obtener resultados en el menor tiempo posible. A pesar de la alta prevalencia de riesgo asociado a los niveles de PA en valores no muy elevados, la estrategia del SPRINT y de la mayor parte de los protocolos que evalúan efectos farmacológicos consiste en incluir personas con riesgo vascular elevado, para poder observar eventos cardiovasculares en un plazo corto, en general menor a 5 años. Algunas de estas investigaciones han sido interrumpidas prematuramente, como el SPRINT, porque la cantidad de eventos y la distribución entre grupos permitían hallar diferencias estadísticamente significativas. De esta manera, tenemos una fracción de la población en la cual la carencia de estudios randomizados y controlados no nos permite obtener evidencia, representada por las personas jóvenes con cifras PAS ≥115 y <140 mm Hg. Este grupo tiene menor prevalencia comparado con las personas mayores, tiene menor incidencia de ECV en un período de 5 años y, ni aun cuando presentaran factores de riesgo concomitantes como dislipemia o tabaquismo, podrían no exhibir lesión clínica o subclínica de órgano blanco aunque se pesquise direccionadamente con estudios arteriales. Con el conjunto de estas premisas, el diseño de un estudio randomizado controlado debería incluir una población muy numerosa y por un período de observación prolongado a más

de 10 años, con lo cual el costo sería muy elevado. Por otra parte, en el rango ≥ 115 - <140 mm Hg la evidencia de beneficios del tratamiento farmacológico es escasa a todas las edades. No será posible obtener recomendaciones con alto grado de evidencia a partir de estos estudios, y las premisas para estas recomendaciones deben surgir principalmente de los estudios epidemiológicos y de la observación poblacional.



Un tema que el SPRINT no puede resolver

El SPRINT excluyó a los individuos <50 años de edad. Sin embargo la prevalencia de HA en jóvenes está en aumento y muy pocos estudios incluyen este rango etario. Los datos del proyecto de Carga Mundial de Enfermedades permiten también estratificar por edad, mostrando que los adultos jóvenes (25-50 años) tienen baja prevalencia de presión arterial en niveles de riesgo. Sin embargo, el 20,49% de los AVAD y el 7,68% de las muertes ocurren en este rango etario. De ellos, el 6,32% de las AVAD y 2,29% de las muertes ocurren en el rango de PAS ≥ 110 -115 a <140 mm Hg.⁽³⁴⁾

La Biblioteca Cochrane revisó recientemente estudios publicados hasta enero de 2017 dedicados al tratamiento antihipertensivo entre los 18 y 59 años. Hallaron siete estudios publicados entre 1970 y 1986, que incluían 17.327 participantes asignados a droga (principalmente diuréticos y betabloqueantes) o placebo, con una duración media de 5 años. Las diferencias observadas no alcanzaron un nivel estadísticamente significa-

tivo para mortalidad general, aunque observaron disminución de stroke y eventos cardíacos e incremento de eventos adversos y abandonos en los grupos con droga activa. Por la escasa diferencia entre grupos, toda la evidencia obtenida tanto en beneficios como eventos adversos fue de baja o muy baja calidad.⁽³⁷⁾ Muy pocos estudios evaluaron la evolución de la salud arterial, que podría haber sido un indicador precoz, en jóvenes con niveles bajos de riesgo en estudios a más de 5 años.

Otras dos premisas deberían agregarse a estas consideraciones. Las cifras de PA tienen efecto de tracción. Es decir, que los individuos que tienen cifras de PAS y PAD entre 130-139/85-89 mm Hg duplican la incidencia de hipertensión y ECV comparados con quienes tienen PA 120-129/80-85 mm Hg, cuando se los observa por un período lo suficientemente prolongado (entre 15 y 25 años).⁽³⁸⁻³⁹⁾ Pocos estudios han evaluado la evolución del riesgo en personas jóvenes en un período tan largo, las ecuaciones para estimar el riesgo cardiovascular han sido derivadas para la predicción a 5 o 10 años, algunas establecen los 40 años de edad como límite inferior. Sin embargo, un estudio que perfiló el riesgo a 10 años y 30 años con los datos del estudio Framingham, halló que el nivel de riesgo se triplicaba en el período mayor.⁽⁴⁰⁾

Resumiendo, no disponemos, y tal vez no dispongamos en un futuro cercano, evidencia para implementar las mejores conductas en individuos <50 años con PAS 115-139 mm Hg, aunque tengan mayor probabilidad de incrementar las cifras de PA y en ese rango ya tengan riesgo más elevado para discapacidad, ECV y mortalidad general. Sin embargo, el éxito obtenido en la reducción de ECV implementando modificaciones de hábitos de vida, tanto a nivel poblacional como individual, permiten sugerir que en individuos cuyo nivel de PAS >115 mm Hg y muestre incremento progresivo, la insistencia en la modificación de los hábitos de vida permitiría prevenir la hipertensión y los eventos asociados.⁽⁴¹⁾ Es imperioso reconocer entonces en las estrategias de salud pública y en las conductas asistenciales, que las modificaciones en los hábitos de vida poblacionales e individuales constituyen el tratamiento

principal para disminuir el impacto de los niveles de riesgo de la PA, considerándolas como base del tratamiento sin el menosprecio subrogativo que significa el concepto de “tratamiento no farmacológico”.

CONCLUSIONES

Los estudios vinculados al tratamiento de la hipertensión sugieren la conveniencia de evaluar al paciente inicialmente sin tratamiento farmacológico (cuando sea posible) para permitir obtener información adicional acerca del comportamiento de la PAS, PAD y consecuentemente PP, en los diferentes escenarios de su vida, utilizando los registros en consultorio, el MAPA y el MDPA.

Los criterios de inclusión y objetivos en el SPRINT fueron diferentes a los del estudio ACCORD, que utilizó un protocolo similar para el descenso intensivo de la PA, excepto que solo incluyó pacientes con diabetes tipo 2. El ACCORD no halló diferencias significativas en el GI excepto una disminución significativa en stroke.⁽⁴²⁾ Algunos autores consideraron que el ACCORD no tenía la potencia necesaria para lograr evidenciar una diferencia en los ECV. El SPRINT en cambio, fue diseñado para obtener pautas que permitieran generar recomendaciones en pacientes con características definidas por los criterios de inclusión y exclusión; la ampliación hacia pacientes con otras características surgirá de la constelación de estudios en pacientes con hipertensión. En el SPRINT el objetivo 120/80 mm Hg mostró beneficios comparado con el objetivo mayor, y aunque se observó un incremento en los eventos adversos, estaban contrabalanceados con el descenso de los indicadores principales.

La controversia por la modificación de la clasificación de los niveles de PA ha ocurrido previamente, y existe actualmente también para otros parámetros como la glucemia en ayunas y la colesteroemia. El nivel de corte para definir un factor de riesgo tiene implicancias sociales y económicas en el ámbito de la salud.

Más allá de la adopción circunstancial de la clasificación en nuestro medio, la evaluación individual proveerá los mejores objetivos para cada

paciente. Esta evaluación requiere la medición rigurosa del nivel de PA y no deberíamos adoptar ninguna conducta hasta obtener registros confiables y reproducibles.

El SPRINT incluyó una cantidad suficiente de pacientes con FGe 20-59 ml/min/1,73 m² como para considerar a este subgrupo uno de los estudios más importantes en la evaluación de los objetivos del tratamiento antihipertensivo en pacientes con ERC. La disminución de eventos en el grupo con objetivo menor sobrecompensó el incremento de pacientes que progresaron el deterioro de la función renal. Este resultado no es sorprendente ya que es conocido que el tratamiento intensivo de la hipertensión conduce a disminución del filtrado glomerular y mejor preservación de la salud cardiovascular.

Respondiendo a la pregunta del título, tal vez el SPRINT no sea suficiente para establecer una nueva clasificación de los niveles de presión arterial y los objetivos terapéuticos de la hipertensión. Es muy difícil que una publicación en forma aislada logre abarcar todos los aspectos que intervienen en la determinación de estos parámetros. Sin embargo, tal vez aporte la visión de un sendero para discutir la confiabilidad de la medición de la presión arterial y el cuidado de los pacientes con diferentes niveles de riesgo.

Conflicto de intereses: El autor declara no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-16. Errata: *N Engl J Med.* 2017;377(25):2506.
- 2) Rocco MV, Sink KM, Lovato LC, Wolfgram DF, Wiegmann TB, Wall BM, et al. Effects of Intensive Blood Pressure Treatment on Acute Kidney Injury Events in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Am J Kidney Dis.* 2018;71(3):352-61.

- 3) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-150.
- 4) Soliman EZ, Ambrosius WT, Cushman WC, Zhang ZM, Bates JT, Neyra JA, et al. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Hypertension: SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Circulation.* 2017;136(5):440-50.
- 5) Upadhyia B, Rocco M, Lewis CE, Oparil S, Lovato LC, Cushman WC, et al. Effect of Intensive Blood Pressure Treatment on Heart Failure Events in the Systolic Blood Pressure Reduction Intervention Trial. *Circ Heart Fail.* 2017;10(4). pii: e003613.
- 6) Shapiro BP, Ambrosius WT, Blackshear JL, Cushman WC, Whelton PK, Oparil S, et al. Impact of Intensive Versus Standard Blood Pressure Management by Tertiles of Blood Pressure in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Hypertension.* 2018;71(6):1064-74.
- 7) Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(24):2673-82.
- 8) Rocco MV, Sink KM, Lovato LC, Wolfgram DF, Wiegmann TB, Wall BM, et al. Effects of Intensive Blood Pressure Treatment on Acute Kidney Injury Events in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Am J Kidney Dis.* 2018;71(3):352-61.
- 9) Beddhu S, Chertow GM, Cheung AK, Cushman WC, Rahman M, Greene T, et al. Influence of Baseline Diastolic Blood Pressure on Effects of Intensive Compared With Standard Blood Pressure Control. *Circulation.* 2018;137(2):134-43.
- 10) Krishnaswami A, Kim DH, McCulloch CE, Forman DE, Maurer MS, Alexander KP, et al. Individual and Joint Effects of Pulse Pressure and Blood Pressure Treatment Intensity on Serious Adverse Events in the SPRINT Trial. *Am J Med.* 2018; S0002-9343(18)30516-3.
- 11) Chobanian AV. SPRINT Results in Older Patients: How Low to Go? *JAMA.* 2016;315(24):2669-70.
- 12) Del Pinto R, Pietropaoli D, Ferri C. Diastolic blood pressure and risk profile in renal and cardiovascular diseases. Results from the SPRINT trial. *J Am Soc Hypertens.* 2018;12(7):513-23.e3.
- 13) Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, Craven TE, Greene T, Kimmel PL, et al. Effects of Intensive BP Control in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(9):2812-23.
- 14) Beddhu S, Rocco MV, Toto R, Craven TE, Greene T, Bhatt U, et al. Effects of Intensive Systolic Blood Pressure Control on Kidney and Cardiovascular Outcomes in Persons Without Kidney Disease: A Secondary Analysis of a Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2017;167(6):375-83.
- 15) Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):2199-269.
- 16) Pickering G. Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med.* 1972;52(5):570-83.
- 17) Kjeldsen SE, Mancia G. The Un-Observed Automated Office Blood Pressure Measurement Technique Used in the SPRINT Study Points to a Standard Target Office Systolic Blood Pressure < 140 mm Hg. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(1):3.
- 18) Johnson KC, Whelton PK, Cushman WC, Cutler JA, Evans GW, Snyder JK, et al. Blood Pressure Measurement in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Hypertension.* 2018;71(5):848-57.
- 19) Bauer F, Seibert FS, Rohn B, Bauer KAR, Rolshoven E, Babel N, et al. Attended Versus Unattended Blood Pressure Measurement in a Real Life Setting. *Hypertension.* 2018;71(2):243-9.
- 20) Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med.* 1993;153(5):598-615.
- 21) Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation.* 2005;111(5):697-716.
- 22) Handler J. The importance of accurate blood pressure

- measurement. *Perm J*. 2009;13(3):51-4.
- 23) Campbell NR, Myers MG, McKay DW. Is usual measurement of blood pressure meaningful? *Blood Press Monit*. 1999;4(2):71-6.
 - 24) *Siete consejos simples para obtener una lectura de la presión arterial precisa* [Internet]. Chicago, Ill.: American Medical Association, 2017. Disponible en: https://targetbp.org/wp-content/uploads/2017/11/Measuring_Blood_Pressure_In-Office_Spanish.pdf [citado: 15/07/2018].
 - 25) Stergiou G, Kollias A, Parati G, O'Brien E. Office Blood Pressure Measurement: The Weak Cornerstone of Hypertension Diagnosis. *Hypertension*. 2018;71(5):813-5.
 - 26) Drawz PE, Ix JH. BP Measurement in Clinical Practice: Time to SPRINT to Guideline-Recommended Protocols. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(2):383-8.
 - 27) Agarwal R. Implications of Blood Pressure Measurement Technique for Implementation of Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *J Am Heart Assoc*. 2017;6(2):e004536.
 - 28) Moss AJ, Scott G. Characteristics of persons with hypertension. United States, 1974. *Vital Health Stat* 10. 1978;(121):1-76.
 - 29) World Health Organization. Hypertension and Coronary Heart Disease: Classification and Criteria for Epidemiological Studies. First Report of the Expert Committee on Cardiovascular Diseases and Hypertension. WHO Technical Report Series No. 168. *Ann Intern Med*. 1960;53(1):238-9.
 - 30) Kaplan NM, Ronald GV, Flynn JT. Kaplan's clinical hypertension. 11th ed. Philadelphia: Wolters & Kluwer, 2015. 461 p.
 - 31) Evans JG, Rose G. Hypertension. *Br Med Bull*. 1971;27(1):37-42.
 - 32) World Health Organization. Hypertension control. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1996;862:1-83.
 - 33) Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
 - 34) Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317(2):165-82.
 - 35) Farquhar JW, Fortmann SP, Flora JA, Taylor CB, Haskell WL, Williams PT, et al. Effects of communitywide education on cardiovascular disease risk factors. The Stanford Five-City Project. *JAMA*. 1990;264(3):359-65.
 - 36) Vartiainen E, Laatikainen T, Peltonen M, Juolevi A, Männistö S, Sundvall J, et al. Thirty-five-year trends in cardiovascular risk factors in Finland. *Int J Epidemiol*. 2010;39(2):504-18.
 - 37) Musini VM, Gueyffier F, Puil L, Salzweid DM, Wright JM. Pharmacotherapy for hypertension in adults aged 18 to 59 years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD008276.
 - 38) Leitschuh M, Cupples LA, Kannel W, Gagnon D, Chobanian A. High-normal blood pressure progression to hypertension in the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 1991;17(1):22-7.
 - 39) Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2001;345(18):1291-7.
 - 40) Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the framingham heart study. *Circulation*. 2009;119(24):3078-84.
 - 41) Puska P, Vartiainen E, Laatikainen T, Jousilahti P, Paavola M. The North Karelia Project: from North Karelia to National Action [Internet]. Helsinki: National Institute for Health and Welfare, North Karelia Project Foundation, 2009. 309 p. Disponible en: <https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/80109/731beafd-b544-42b2-b853-ba-a87db6a046.pdf> [citado: 15/07/2018].
 - 42) ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575-85.

Recibido: 17 de agosto de 2018

Aceptación final: 31 de agosto de 2018

Dr. Alfredo Wassermann

Director Médico, Fundación para el Estudio, la Prevención y el Tratamiento de la Enfermedad Vascular Aterosclerótica (FEPREVA), Buenos Aires, Argentina

e-mail: alfredo.wassermann@fepreva.org