

CARDIOLOGIA

USO DE ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE ANGIOTENSINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA PREHIPERTENSION (Revisión del estudio TROPHY)

Hernán Bolaños Rodríguez*

SUMMARY

Prehypertension is considered a precursor of stage 1 hypertension and a predictor of excessive cardiovascular risk. That's why the Trial of Preventing Hypertension investigated whether pharmacologic treatment prevents or postpones stage 1 hypertension. Participants were randomly assigned to receive two years of candesartan or placebo, followed by two years of placebo for all. When a participant reached the study end point of stage 1 hypertension, treatment with antihypertensive agents was initiated. Both the candesartan group and the placebo group were instructed to make changes in lifestyle to reduce blood pressure through-

out the trial. Over a period of four years, stage 1 hypertension developed in nearly two thirds of patients with untreated prehypertension (the placebo group). Treatment of prehypertension with candesartan appeared to be well tolerated and reduced the risk of incident hypertension during the study period. Thus, treatment of prehypertension appears to be feasible.

INTRODUCCION

El nombre dado a los rangos de presión arterial entre los valores normales y lo que se define como prehipertensión ha cambiado del término "hipertensión tran-

sitoria" usado en los años 40¹, a "hipertensión limítrofe" en los años 70², "hipertensión normal alta" en los años 90³, y actualmente desde el 2003⁴, el uso del término "prehipertensión". Sin importar la terminología, esta condición se considera un precursor de hipertensión y está asociada con una excesiva morbilidad y muertes por causas cardiovasculares^{1,2,5,6}. Además, la asociación de prehipertensión con otros factores de riesgo cardiovasculares ha sido claramente establecida^{5,6}. El ensayo para prevenir hipertensión (TROPHY) fue un estudio iniciado por investigadores para determinar si el tratamiento temprano de la prehipertensión, definida en el estudio como una

* Médico General

presión arterial sistólica(PAS) de 130 a 139 mmHg y una presión arterial diastólica(PAD) de 89 mmHg o menor; o bien una PAS de 139 o menor y una PAD de 85 a 89 mmHg; podía prevenir o retrasar el desarrollo de hipertensión subsiguiente. En el estudio se justificó la intervención farmacológica con el uso de antagonistas de receptores de angiotensina en prehipertensión, basándose en tres áreas. La primera, en hipertensión, la presión arterial se mantiene como un predictor fuerte de eventos cardiovasculares luego de un ajuste estadístico de otros factores de riesgo^{7,8,9}, sugiriendo que reduciendo la presión arterial puede ser beneficioso. La hipertensión es una condición auto acelerada. La transición de prehipertensión a hipertensión establecida refleja, en parte, cambios progresivos como hipertrofia arteriolar¹⁰ y disfunción endotelial¹¹. Una vasoconstricción en aumento y vasodilatación disminuida, consistentes con estos hallazgos estructurales y funcionales, han sido descritos en prehipertensión⁹. La segunda, los factores del crecimiento mediados por estimulación del sistema nervioso simpático¹² y el exceso de actividad del sistema renina angiotensina aldosterona¹³ tienden a promover hipertrofia vascular por efecto tanto directo como hemodinámicos. En humanos, el tratamiento

antihipertensivo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina(IECAS) o antagonistas de los receptores de angiotensina, pero no con beta bloqueadores, ha reportado regresión de la hipertrofia arteriolar^{13,14}.

La tercera, las guías actuales recomiendan tratar a la prehipertensión con cambios en el estilo de vida del participante^{3,4}. La pérdida de peso¹⁵, la restricción de sal en la dieta¹⁶, el ejercicio¹⁷, y las modificaciones dietéticas¹⁶ han demostrado reducir los niveles de presión arterial en clínicas especializadas en modificaciones del estilo de vida. A pesar de los intensos esfuerzos comunitarios de promover estilos de vida saludables, la prevalencia de prehipertensión¹⁸ en los Estados Unidos sigue en aumento. Este estudio evalúa la seguridad, tolerabilidad, y eficacia de dos años de tratamiento en participantes con prehipertensión.

MÉTODOS

OBJETIVOS

El objetivo primario del estudio era determinar si dos años de tratamiento con candesartan (16mg diarios) en pacientes prehipertensos, reduce la incidencia de hipertensión luego de dos años de discontinuar el tratamiento activo. Un objetivo secundario era evaluar la incidencia de hipertensión durante dos años

de tratamiento de candesartan o placebo.

DISEÑO

Se trata de un estudio de cuatro años, multicéntrico, randomizado, el cual involucra pacientes no tratados de 30 a 65 años de edad con presión arterial en el rango de normal alta de acuerdo a la clasificación de Joint National Committee on Prevention, Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI)³. El método para seleccionar pacientes consistió en tres visitas clínicas semanales consecutivas durante las cuales se obtenían valores de presión arterial. Los pacientes eran elegibles para el estudio si no estaban bajo ningún tratamiento, si a la primer visita clínica la presión arterial era menor de 160/100 mmHg, y si el promedio de las mediciones durante las tres visitas era una PAS de 130 a 139 mmHg y una PAD de 89 mmHg o menor, o bien una PAS de 130 mmHg o menor y una PAD entre 85 y 89 mmHg. Aquellos pacientes que reunían estos criterios pasaban a un tratamiento randomizado a doble ciego con candesartan(16mg diarios) o placebo. Se programaron visitas clínicas al mes 1 y al 3, y luego cada tres meses hasta la visita al mes 24. Al tercer año del estudio, las visitas clínicas fueron a los meses 25 y 27 y luego cada tres meses hasta el mes 48.

El estudio consistía de una parte de dos años a doble ciego placebo-controlada, seguida de una fase de dos años en la cual todos los pacientes del estudio recibieron placebo. A lo largo de la segunda fase se mantuvo el doble ciego con respecto al tratamiento inicial asignado. No se fijó una meta en los niveles de presión arterial, y el regimen de tratamiento de los pacientes solo se podía modificar si se desarrollaba hipertensión.

PUNTOS DE EXCLUSIÓN DEL ESTUDIO

El principal punto de exclusión del estudio era el desarrollo clínico de hipertensión, definida como la aparición de uno de los siguientes resultados: una medición promedio de PAS en 140 mmHg o mayor y una PAD de 90 mmHg o mayor, a ambas, en cualquiera de las cuatro visitas durante los cuatro años del estudio (no necesariamente consecutivas); un promedio de mediciones de PAS de 160 mmHg o mayor y una PAD de 100 mmHg o mayor; hallazgo de daño a órgano blanco; hallazgo de un promedio de PAS de 140 mmHg o mayor o una PAD de 90 mmHg o mayor a la visita del mes 48. Cuando se desarrollaba hipertensión, se ofrecía tratamiento antihipertensivo con metoprolol a 50mg diarios o hidroclorotiazida a dosis de 12.5mg diarios, sin costo

alguno. Los investigadores del estudio podían recetar otra clase de medicamentos antihipertensivos con excepción de antagonistas de los receptores de angiotensina. Se ofreció además seguimiento a estos pacientes.

RESULTADOS

El primer paciente fue randomizado en Junio de 1999, y el ultimo participante completó el estudio en Junio del 2005. Se realizó un screen de 1904 pacientes, y solo 809 pacientes (409 asignados a candesartan y 400 asignados a placebo) fueron elegibles para el estudio a realizarse en 71 centros en Estados Unidos. Durante el segundo años del estudio, uno de estos centros con 24 participantes fue excluido por manejar de manera inadecuada los record médicos. Se tuvieron que excluir 13 pacientes más por no tener su base de datos actualizada. Consecuentemente, quedaron 772 pacientes (391 asignados a candesartan y 381 asignados a placebo). Entre los principales resultados obtenidos en este estudio se tienen:

- El desarrollo de novo de hipertensión de suprimió en el grupo de candesartan.
- Durante la visita al año número 2, el 13.6% de los pacientes con candesartan desarrollaron hipertensión, contra un 40.4% en los pacientes con placebo.
- Al cuarto año, dos años después

de discontinuado el candesartan, el grupo de candesartan desarrolló hipertensión en un 53.2%, contra un 63% del grupo de placebo, es decir una reducción del 9.8%.

- La presión sanguínea disminuyó más rápidamente en el grupo del candesartan que en el de placebo en los dos primeros años, sin embargo en el tercer año, luego de discontinuar el candesartan y cuando todos los pacientes estaban recibiendo placebo, la presión aumentó más rápidamente en el grupo de candesartan.
- Las tasas de incidencia de efectos adversos durante el primer año fueron similares en los dos grupos. Efectos adversos serios aparecieron en un 3.5% en el grupo de cadesartan, y en un 5.9% en el grupo placebo.

DISCUSION

La hipertensión no tratada es una condición auto acelerada. La hipertrofia arteriolar y la disfunción endotelial facilitan un incremento posterior de la presión arterial y contribuyen a la transición de prehipertensión a hipertensión establecida. La intervención en humanos con prehipertensión puede alterar la historia natural y prevenir o retrasar la aparición de hipertensión establecida. Las guías actuales⁴, recomiendan la modificación de los estilos de vida

para el manejo de prehipertensión. Los resultados del TROPHY pueden ser comparados con los hallazgos del Ensayo para la Prevención de la Hipertensión¹⁹, el único ensayo que estudió los cambios en el estilo de vida y que tuvo la misma duración que el TROPHY, el cual determinó que la reducción absoluta de hipertensión de novo a dos años fue de solo un 8%, comparado con un 26.8% con candesartan. El efecto del tratamiento activo en retrasar la aparición de hipertensión se puede extender hasta por dos años luego de discontinuar el tratamiento. Sin embargo, la reducción absoluta de 9.8% de este estudio a cuatro años fue modesta.

RESUMEN

La prehipertensión es considerada un precursor del estadio 1 de hipertensión arterial y un predictor de riesgo cardiovascular excesivo. Es por esto que el Ensayo para Prevenir Hipertensión (TROPHY) investigó si el tratamiento farmacológico de la prehipertensión podría prevenir o posponer el desarrollo de hipertensión estadio 1. Los pacientes del TROPHY fueron asignados de manera randomizada en dos grupos, un o con candesartan y el otro placebo. Durante un periodo de cuatro años, el estadio 1 de hipertensión se desarrolló en un tercio de los pacientes del grupo placebo. El

tratamiento de prehipertensión con candesartan parece ser bien tolerado y reduce el riesgo de hipertensión durante el periodo del estudio.

BIBLIOGRAFIA

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72. [Erratum, *JAMA* 2003; 290:197.]
2. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982;62: 347-504.
3. Greenlund KJ, Croft JB, Mensah GA. Prevalence of heart disease and stroke risk factors in persons with prehypertension in the United States, 1999-2000. *Arch Intern Med* 2004;164:2113-8.
4. Julius S, Nesbitt S, Egan B, et al. Trial of preventing hypertension: design and 2-year progress report. *Hypertension* 2004; 44:146-51.
5. Julius S, Schork MA. Borderline hypertension— a critical review. *J Chronic Dis* 1971;23:723-54.
6. Julius S, Jamerson K, Mejia A, Krause L, Schork N, Jones K. The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk: Tecumseh Blood Pressure study. *JAMA* 1990; 264:354-8.
7. Leitschuh M, Cupples LA, Kannel W, Gagnon D, Chobanian A. High-normal blood pressure progression to hypertension in the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1991;17:22-7.
8. Levy RL, Hillman CC, Stroud WD, White PD. Transient hypertension: its significance in terms of later development of sustained hypertension and cardiovascular-renal diseases. *JAMA* 1944;126:829-33.
9. Levy RL, White PD, Stroud WD, et al. Transient hypertension: the relative prognostic importance of various systolic and diastolic levels. *JAMA* 1945;128: 1059-61.
10. Liszka HA, Mainous AG III, King DE, Everett CJ, Egan BM. Prehypertension and cardiovascular morbidity. *Ann Fam Med* 2005;3:294-9.
11. Neaton JD, Kuller L, Stamler J, Wentworth DN. Impact of systolic and diastolic blood pressure on cardiovascular mortality. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed. Vol. 1. New York: Raven Press, 1995:127-44.
12. Nesbitt SD, Julius S, Leonard D, Egan BM, Grozinski M. Is low-risk hypertension fact or fiction? Cardiovascular risk profile in the TROPHY study. *Am J Hypertens* 2005;18:980-5.
13. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* 1993;87:1468-74.
14. Qureshi AI, Suri MFK, Kirmani JF, Divani AA, Mohammad Y. Is prehypertension a risk factor for cardiovascular diseases? *Stroke* 2005;36:1859-63.
15. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). Bethesda, Md.: National Heart, Lung, and Blood Institute, 1997. (NIH publication no. 98-4080.)
16. Thomson KJ. Some observations on the development and course of hypertensive vascular disease. *Proc Ann Meet Med Sect Am Life Conv* 1950;38:85-112.
17. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001;358:1682-6.
18. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291-7.
19. Hypertension Prevention Trial Research Group. The Hypertension Prevention Trial: three-year effects of dietary changes on blood pressure. *Arch Intern Med* 1990;150:153-62.
20. Vasan RS et al. Feasibility of Treating Prehypertension with an Angiotensin Receptor Blocker. *New England Journal of Medicine* 2006; 354: 1685-87.