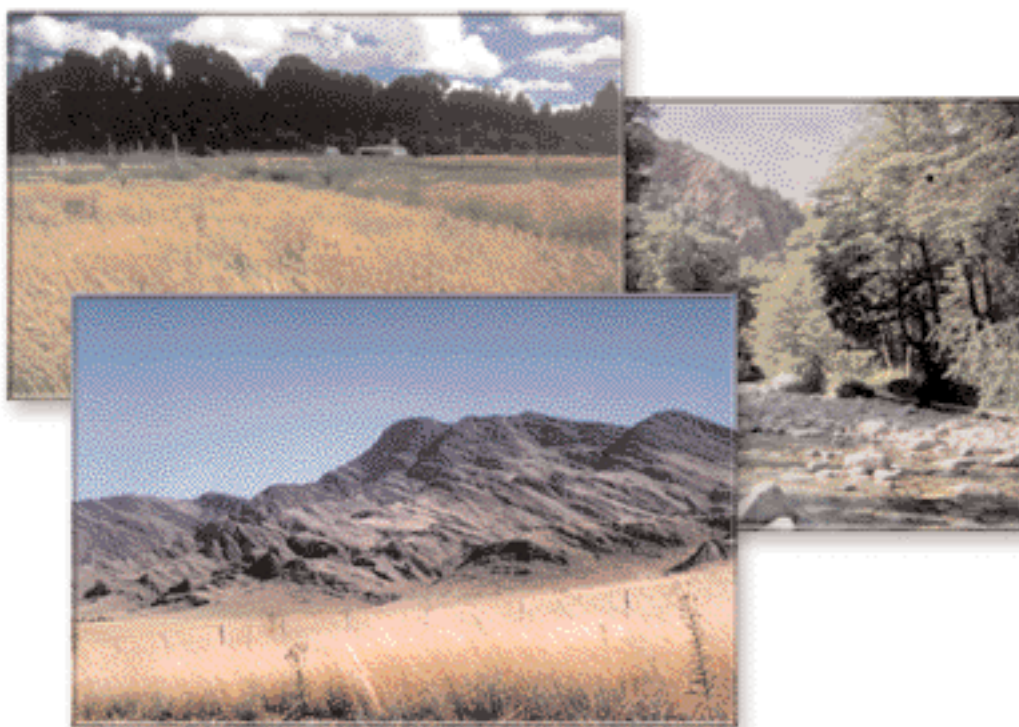




Hipertensión Arterial y Riesgo Cardiovascular





Índice

La hipertensión arterial, una epidemia mundial

Dr. Miguel Arnolt

3

El rol de los nuevos antagonistas altamente lipofílicos del calcio

Dr. Mario Bendersky

7

Implicancias clínicas del uso de lercanidipina en HTA

Dr. Alberto Zanchetti

12



La hipertensión arterial, una epidemia mundial: Su diagnóstico

Dr. Miguel Arnolt



*Ex-vicepresidente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial.
Ex-presidente de la Sociedad de Hipertensión de Rosario.
Médico cardiólogo del Hospital Provincial de Rosario.*

La prevalencia de la hipertensión arterial (HTA) es de alrededor del 20%, alcanzando en la actualidad magnitudes epidémicas: 3.450 millones de adultos mayores de 20 años en el mundo son hipertensos. En los mayores de sesenta años, su prevalencia es aún mayor: alrededor del 50%.

La HTA representa un factor de riesgo mayor de accidente cerebro-vascular, cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal.

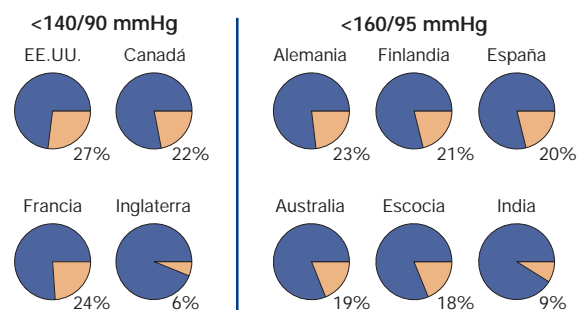
Si bien en las últimas décadas se redujo el riesgo de ACV y de cardiopatía coronaria, los cuadros de insuficiencia cardíaca y renal continúan incrementándose debido a la mayor longevidad del ser humano.

Hay que tener en cuenta también, que el 30% de las muertes mundiales anuales se deben a enfermedades cardiovasculares y un porcentaje muy alto corresponde a los accidentes cerebrovasculares.

A pesar de los grandes esfuerzos que se realizan a nivel mundial para el control de esta enfermedad, es mucho todavía lo que queda por realizar. En el **Cuadro 1** podemos observar el bajo grado de control logrado en esta patología en diferentes países del mundo.

Hasta no hace mucho tiempo, para hacer el diagnóstico de hipertensión arterial se contaba solamente con las tomas de presión arterial de consultorio; actualmente existen otros tipos de mediciones. La presión arterial de domicilio o autocontroles de presión arterial, el monitoreo ambulatorio de presión

Grado de control de la presión arterial en los distintos países del mundo



Cuadro 1

arterial de 24 horas y lo que se denomina "tomas de presión arterial no controladas", que son aquellas realizadas por enfermeras y farmacéuticos, y que constituyen una metodología frecuentemente utilizada en la Argentina. Los valores normales de toma de presión arterial se muestran en el **Cuadro 2**.

Tipos de toma de presión arterial (PA)

- PA de consultorio
VN: < 140 - 90 mmHg.
- PA de domicilio
VN: ≤ 135 - 85 mmHg.
- Monitoreo ambulatorio de PA x 24 h.
VN: Promedio diario ≤ 135 - 85 mmHg.
- Tomas de PA no controladas
Realizadas por enfermeras y farmacéuticos
VN: ?

VN= Valor normal

Cuadro 2

La mayoría de los grandes estudios clínicos han sido hechos fundamentalmente con las



mediciones de la presión arterial de consultorio, la misma es excelente pero posee una serie de desventajas. Sabemos que la presión arterial disminuye con tomas sucesivas, que es lo que se conoce como el fenómeno de regresión a la media. Además no observa la variabilidad de la presión arterial, tampoco detecta la hipertensión arterial "de guardapolvo blanco", la hipertensión arterial "oculta", ni determina la hipertensión arterial durante el sueño o el trabajo. Según diversos estudios, la presión arterial nocturna ha demostrado ser un excelente predictor de daño de órgano blanco. Las ventajas y desventajas se presentan en el **Cuadro 3**.

Presión arterial de consultorio

- **Ventajas**
 - Excelente: La mayoría de la evidencia en HTA está basada en ella.
- **Desventajas**
 - Disminuye con tomas sucesivas.
 - No observa la variabilidad de la PA.
 - No detecta la HTA de guardapolvo blanco y la oculta.
 - No determina la PA durante el sueño.
 - No determina la PA durante el trabajo.
 - Diagnóstico de HTA: prolonga el tiempo.
 - Pronóstico de HTA: es bueno pero ha sido superado.

Cuadro 3

También existen los llamados autocontroles de presión arterial, donde el propio paciente se realiza los controles. Para poder establecer un diagnóstico, se recomiendan dos controles por la mañana y por la tarde durante tres días, de ser posible que sean realizados en días de trabajo durante una o varias semanas. Los procedimientos se muestran en el **Cuadro 4**.

Todos los valores que se obtienen por los autocontroles de presión arterial deben ser utilizados para calcular el promedio de la presión arterial, que es el parámetro más importante. Deben utilizarse, sobre todo, equipos automáticos o semiautomáticos, en lo posible con memoria o printer. Esto es necesario ya que varios

Autocontroles de PA: procedimientos

- Frecuencia: 2 controles x mañana y tarde durante 3 días de trabajo. Una o varias semanas.
- Todos los valores obtenidos deben ser utilizados para calcular el promedio de la PA (parámetro más importante).
- Utilizar los equipos con memoria o *printer* (escasa confiabilidad en los diarios de los pacientes).
- Utilizar equipos validados con mango braquial.
- Esta metodología debe ser utilizada por pacientes entrenados y bajo supervisión de profesionales expertos.

Cuadro 4

trabajos han probado la escasa confiabilidad de los diarios de los pacientes. Por otro lado, deben utilizarse equipos validados preferentemente con mango braquial y no los aparatos de muñeca. Esta metodología debe ser utilizada por pacientes entrenados, y bajo la estricta supervisión de profesionales.

Respecto a los valores de normalidad para autocontroles de presión arterial, estos no son los mismos que para tomas de consultorio. En general se acepta que sean iguales o menores a <135/85 mmHg, aunque otros, con un criterio más estricto prefieren el valor de <130/85 mmHg. La información existente todavía es limitada y los valores propuestos aún deben ser validados por futuros estudios prospectivos sobre el valor pronóstico de este tipo de toma.

La valoración de la frecuencia cardíaca y de la variabilidad de la presión arterial tienen también implicancia en la morbi-mortalidad de los pacientes.

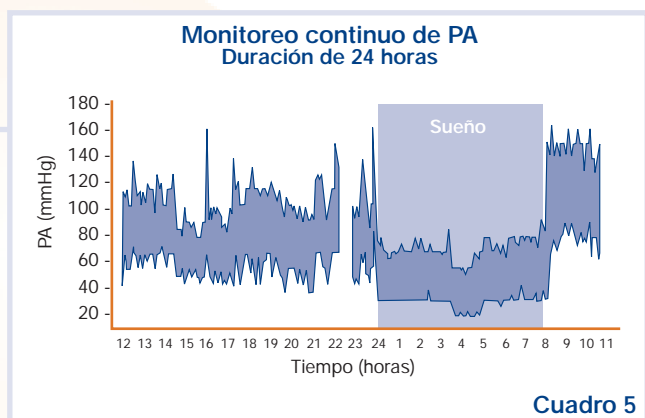
Los equipos de control de la PA deben ser validados; actualmente hay dos instituciones a nivel mundial que validan aparatos (BSH, AAMI). Para optimizar los recursos sería ideal lograr que estos unifiquen sus protocolos para tener uno solo.

Con respecto al monitoreo ambulatorio de presión arterial de 24 horas (MAPA), este permite observar la importante variabilidad



de la presión arterial, su descenso durante el sueño y el importante ascenso diurno que se produce al despertar.

En el **Cuadro 5** se observa el monitoreo continuo de presión arterial, realizado a un sujeto sano durante 24 horas.



Para saber cuáles son los valores de normalidad para el monitoreo ambulatorio de presión arterial se han realizado grandes estudios tomando en cuenta el percentilo 95. Estos permiten definir como normotensión a valores iguales o menores a <130/80 mmHg. para el promedio de 24 horas, valores iguales o menores a <135/85 mmHg para el promedio diurno y valores iguales o menores a <120/70 mmHg para el promedio nocturno. La hipertensión estará definida por el agregado a estos valores anteriormente mencionados, de 5 mm de mercurio por encima de ellos.

De la comparación de los valores de presión arterial de consultorio con los valores de monitoreo ambulatorio, obtenemos la posibilidad de diferenciar cuatro diferentes grupos poblacionales:

- **Grupo 1:** Compuesto por aquellos que tienen cifras de presión arterial alta de consultorio, pero normales por MAPA. Son los hipertensos de guardapolvo blanco.

- **Grupo 2:** Compuesto por quienes tienen cifras de presión arterial elevadas por ambas metodologías. Son los hipertensos verdaderos.
- **Grupo 3:** Quienes tienen ambas tomas de presión arterial normales. Son los normotensos.
- **Grupo 4:** Es de alrededor del 10%, un grupo interesante y difícil de pesquisar, que tiene cifras normales por consultorio, pero cifras elevadas por monitoreo ambulatorio de presión arterial, y constituye el grupo de hipertensos ocultos o normotensos de guardapolvo blanco.

Resulta importante determinar si un paciente es hipertenso de guardapolvo blanco o hipertenso ambulatorio. En el estudio de Verdecchia, se observó que en el grupo de hipertensos de guardapolvo blanco la morbimortalidad era muy similar al grupo de normotensos. En cambio, los hipertensos ambulatorios (*dippers* y *non-dippers*) presentaron una morbimortalidad mayor y estadísticamente significativa comparados con los normotensos e hipertensos de guardapolvo blanco. Aún es un interrogante determinar como se debe tratar a este grupo de hipertensos de guardapolvo blanco. Existen al respecto algunas recomendaciones:

- Si el promedio diurno es menor de <130/80 mmHg por MAPA y no existe daño de órgano blanco, no es necesario tratamiento con drogas.
- La decisión de instrumentar o no tratamiento depende del riesgo global y de la presencia o ausencia de daño de órgano blanco.
- Si se decide no tratar al paciente de modo farmacológico, éste debe ser seguido muy estrechamente.

De todos modos, debe recordarse que la presión arterial de consultorio tiene valor pronóstico, lo que apoyará el tratamiento con drogas. Pero dado



que la mayoría de los estudios han demostrado que éste grupo de pacientes tiene un buen pronóstico, lo indicando son modificaciones en el estilo de vida. Respecto a las tomas de presión arterial no controladas, puede decirse que esta es una metodología frecuentemente utilizada en la Argentina, la cual corresponde a aquellas tomas realizadas por enfermeras en sus domicilios o por farmacéuticos en sus farmacias. Estas tomas son muy utilizadas en nuestro medio, se desconocen sus valores de normalidad, y debe tenerse en cuenta que tanto los farmacéuticos como las enfermeras, utilizan o pueden utilizar aparatos no validados, debiéndoseles requerir también conocimiento de la técnica correcta de medición de la PA.

En un estudio que comparó las tomas no controladas con las tomas domiciliarias, no se hallaron diferencias significativas; sin embargo cuando se evaluaron a los pacientes en forma individual, se observó que los va-

lores diferían de modo importante. Ello demuestra que este tipo de medidas no resultan útiles, ni para el diagnóstico, ni para el seguimiento del paciente hipertenso.

El esquema de Pickering demuestra la importancia que tiene la manera de combinar estos tres tipos de metodologías: las tomas de consultorio, las tomas de MAPA, y las tomas de presión arterial a nivel de domicilio, para llegar a determinar si el paciente debe iniciar o no el tratamiento.

Para determinar el pronóstico del paciente hipertenso debemos saber primero si el paciente es hipertenso de guardapolvo blanco (bajo riesgo) o hipertenso ambulatorio.

Este último a su vez puede ser *dipper* (riesgo intermedio) o *non-dipper* (riesgo alto). Aquellos que posean un presión de pulso ambulatoria elevada >53 mmHg poseen también un riesgo elevado.



El rol de los nuevos antagonistas del calcio altamente lipofílicos



Dr. Mario Bendersky

*Profesor de Farmacología, Universidad Nacional de Córdoba.
Jefe de Hipertensión, Instituto Modelo de Cardiología, Córdoba.*

La prevalencia de la hipertensión arterial en la Argentina es muy importante.

En un estudio realizado en Córdoba hace algunos años y respaldado por una gran rigurosidad metodológica, se han obtenido importantes datos. En esa ciudad, el 29% de la población adulta sufre algún tipo de hipertensión arterial y el 45% de los pacientes desconocen su situación. Del 55% que conoce su diagnóstico sólo hay una determinada cantidad que recibe tratamiento, mientras que del total de los hipertensos de Córdoba, sólo un 13% posee al mismo tiempo conocimiento de su situación, recibe tratamiento, y a su vez está controlado, con presiones menores a $<140/90$ mmHg.

Por otra parte, sabemos que en distintas partes del mundo, los pacientes que han sido tratados y controlados por largo tiempo, tampoco han logrado normalizar el riesgo cardiovascular.

A partir de un seguimiento realizado en Suecia durante veinte años, se observa que después de ese período, la mortalidad cardiovascular de los hipertensos tratados sigue siendo el doble que la de los normotensos. Por lo tanto, se infiere que el tratamiento ha impactado de forma muy parcial, y no ha logrado reducir el riesgo de los pacientes hipertensos igualándolo o acercándolo al riesgo de los normotensos.

En el *VI Joint National Committee on The Detection, Treatment and Prevention of High Blood Pressure* se propuso como objetivo la

reducción de la morbilidad y mortalidad asociadas a la HTA.

Existe una exigencia cada vez mayor respecto a las cifras tensionales: valores $<140/90$ mmHg ya constituyen un objetivo más o menos superado. Se trata de bajar aún más la presión. A este respecto han sido fundamentales las conclusiones del estudio HOT, liderado por el profesor Zanchetti. Este demuestra que la presión arterial en la que se logran menores eventos, es menor de $<140/90$ mmHg y en el caso de la presión diastólica, alrededor de 83 mmHg.

Al cuestionarse hasta dónde debe reducirse la PA, probablemente la respuesta sea llegar lo más cerca posible de lo que hoy se denomina presión arterial óptima, que es $<120/80$ mmHg.

En el caso de pacientes especiales como los diabéticos, insuficientes cardíacos, o insuficientes renales, los objetivos que se asocian a beneficios son aún más estrictos.

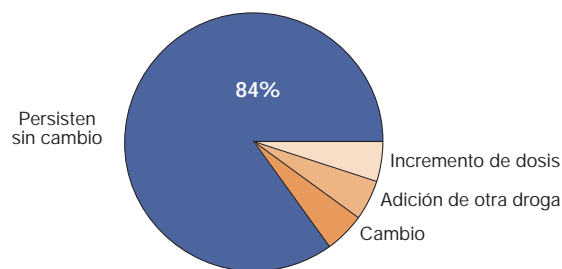
Respecto a los objetivos tensionales en la población de pacientes añosos, en un sub estudio del HOT se asoció la reducción de su presión arterial diastólica a valores inferiores de 80 mmHg con una mejor calidad de vida.

Debemos recordar que en ancianos en general, y en éste estudio en particular, el descenso tensional se logró a través de una titulación de dosis lenta, sabiendo que el descenso brusco de la PA se asocia a resultados negativos sobre la calidad de vida.



Respecto a las cifras tensionales, generalmente los médicos suelen ser bastante apáticos en lo referido a esta problemática. Se realizó un estudio con médicos generales de 5 países centrales de Europa, en el que se los indagó acerca de cuál es su comportamiento frente a una situación en la que los pacientes vuelven al consultorio luego de que ellos les han indicado tratamiento, y continúan teniendo presiones mayores a 140/90mmHg. A partir de esta encuesta se llegó a determinados datos: en el 84% de los casos, los médicos no hacían nada. Solamente una mínima cantidad de ellos tomaba alguna actitud activa para reducir más las cifras tensionales. **(Cuadro 1)**

Estrategias terapéuticas adoptadas en pacientes hipertensos en quienes la PA ideal no es alcanzada



Basado en 7.246 pacientes hipertensos tratados, cuya PA diastólica no se alcanzó en Francia, Alemania, Italia, España y Reino Unido.

Cuadro 1

Esto, que hoy se califica como una cierta apatía médica hacia las cifras tensionales, puede ser también tomado como un factor causal que contribuye a los pobres resultados que se observan. Pueden atribuirse además, al hecho de que, en la mayor parte de los tratamientos antihipertensivos se controla la presión arterial diurna, y mucho menos la nocturna. Está demostrado que los hipertensos no sólo lo son de día, sino también de noche. Por ello resulta necesario instrumentar tratamientos con drogas de acción prolongada, capaces de cubrir las 24 horas, para cubrir especialmente el ascenso tensional de la mañana siguiente a la toma, que es uno de los momentos más vulnerables del aparato cardiovascular; es

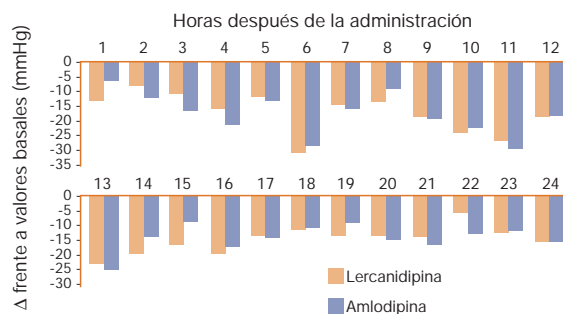
durante estas horas que ocurren la mayor parte de los infartos de miocardio, y accidentes cerebro-vasculares. Por lo tanto, ese ascenso tensional brusco que se da durante la mañana, resulta ser uno de los factores que parece incidir en la presencia de esos accidentes.

Si los pacientes reciben drogas de acción corta, aunque lo hagan 2 veces por día, el efecto en general tiene valles y picos, lo que es conveniente evitar. No obstante este tipo de drogas no cubre las 24 horas del día y es posible que durante la noche tengan su presión elevada. Además aumentan las fluctuaciones tensionales, las cuales parecen tener relación directa con el daño de órgano blanco que éstos pacientes hipertensos sufren.

En los últimos tiempos han aparecido importantes novedades terapéuticas relacionadas con los nuevos antagonistas del calcio que poseen gran liposolubilidad, y provocan un efecto totalmente distinto al recién mencionado, debido a que poseen la facultad de mantener su acción antihipertensiva durante 24 horas, tal es el caso de la lercanidipina.

Se ha realizado un seguimiento de la lercanidipina hora por hora, en el descenso tensional. Fue comparada con otro antagonista cálcico de vida media prolongada, como la amlodipina. **(Cuadro 2)**

Lercanidipina vs. amlodipina (Comparación de un día de administración)



Cuadro 2



Se ha podido observar que la lercanidipina mantiene un efecto sostenido las 24 horas, sin perder eficacia aun en las últimas horas de acción.

El hecho de que pueda administrarse una sola vez por día es uno de los factores más decisivos, ya que facilita la adherencia de los pacientes al tratamiento. Es evidente que esta aumenta proporcionalmente a medida que disminuye la cantidad de tomas diarias. Se sabe que los antagonistas del calcio del tipo dihidropiridínicos, son drogas que están mucho más polarizadas hacia la pared arteriolar que las no dihidropiridínicos, como verapamil y diltiazem. Estas últimas, aparte de tener un suave efecto sobre las arteriolas tienen efectos electro-fisiológicos sobre el nódulo sinusal, y sobre el nódulo AV. De allí que disminuyen algo la frecuencia cardíaca con posibilidad de bloqueo aurículo-ventricular en dosis tóxica, pudiendo presentar además, un efecto inotrópico negativo.

En realidad, la mayor parte de las drogas que actúan en forma muy selectiva sobre la pared arteriolar, tienen menos efectos cardiológicos (felodipina, isradipina, nicardipina, y nisoldipina). Los antagonistas cálcicos dihidropiridínicos, tienen mayores efectos vasodilatadores arteriulares y prácticamente no tienen efectos inotrópicos negativos, y escasos efectos electro-fisiológicos negativos sobre el nódulo sinusal y el nódulo AV. Además, en los últimos tiempos, se ha demostrado que tienen efectos antiateroscleróticos, los cuales han sido demostrados en animales, y actualmente están tratando de probarse en humanos, que comparten con algunas dihidropiridinas.

El principal efecto antihipertensivo se basa en que estas drogas son vasodilatadoras arteriulares potentes, y hacen caer notablemente la resistencia periférica.

En el Hospital Clínicas de Córdoba hemos estudiado la respuesta hemodinámica, con

distintas dihidropiridinas. Pudo observarse que todas ellas causan fundamentalmente un importante descenso de la resistencia periférica, y no son cardiodepresoras.

Es sabido que por la coronario-dilatación, estas drogas disminuyen el doble producto. En el caso de una de ellas, como la nifedipina, hemos estudiado la circulación periférica y hemos observado que fundamentalmente aumenta el flujo arterial, sin modificar el flujo venoso. Por otra parte, las dihidropiridinas a nivel cardíaco, tienen un importante efecto, mejorando la función diastólica, la cual es medida a través de la velocidad pico de llenado ventricular. La función diastólica evaluada de ese modo mejora notablemente.

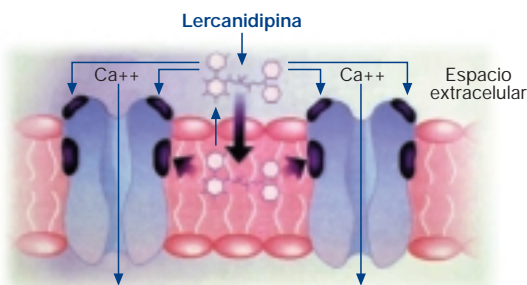
Otra característica de las dihidropiridinas, es que son más antihipertensivas que hipotensoras. Al medir la resistencia periférica de los pacientes, y los cambios que se logran con el tratamiento, se observa que quienes tienen más resistencia periférica, (los más hipertensos), resultan ser quienes mejor reaccionan y más bajan la resistencia periférica con el tratamiento. Por otra parte, se ve que cuando la resistencia periférica previa al tratamiento no está muy aumentada, no hay prácticamente cambios. De este modo los pacientes muestran una mayor respuesta a estas drogas cuanto más enfermos están.

La novedad es la inclusión en el mercado terapéutico de nuevas drogas dihidropiridínicas que tienen una gran lipofilia, que entran a la membrana celular y se instalan en su interior, probablemente en islas lipoprotéicas, y desde allí se van liberando para poder actuar durante un tiempo prolongado bloqueando los canales de calcio L. A esto se lo llama "control cinético de membrana".

(Cuadro 3)

Las características de la farmacología preclínica de la lercanidipina son las siguientes:

Control cinético de la membrana



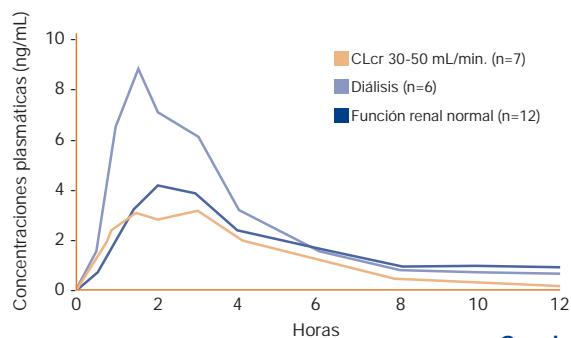
Cuadro 3

- Es una droga que posee una gran liposolubilidad.
- Tiene una gran polarización hacia el tejido vascular: allí ejerce una importante acción con concentraciones pequeñas de manera bastante similar a la lacidipina, brindando una mayor selectividad vascular que otros compuestos dihidropiridínicos ya conocidos desde hace tiempo.
- Tiene un comienzo gradual, por lo que, al comenzar su acción, demora más tiempo que otras drogas dihidropiridínicas. Tal es lo que ocurre al administrarlo en forma endovenosa, hasta alcanzar la eficacia antihipertensiva máxima. Esto evita picos importantes, y tiene una vida media de aproximadamente entre dos y cinco horas, la cual se mantiene en administración prolongada y no se modifica, ni en el día 1, ni en el día 15 de la administración. Esa vida media plasmática es claramente más corta que el efecto total de la droga; tal como se ha visto anteriormente, en el monitoreo ambulatorio, con una acción antihipertensiva de más de 24 horas. Esto ocurre aparentemente, debido a que se introduce en el interior lipídico de la membrana y desde allí se va liberando lentamente hacia los canales de calcio.

Los datos farmacocinéticos revelan que tanto en pacientes jóvenes como en ancianos la curva farmacocinética no se modifica. Además, ésta no varía sustancialmente en pacientes que tienen alterada la función he-

pática, tal como ocurre en pacientes cirróticos. No obstante, dado que hay un desplazamiento de la curva en pacientes cirróticos, indudablemente hay que controlar la presión arterial más seguido, y es probable que haya que bajar un poco la dosis, debido a que la mitad de la excreción de la droga es por vía hepática y circulación enterohepática. Lo mismo ocurre en pacientes que tienen alteraciones de la función renal, ya que la excreción de esta droga es mitad renal y mitad hepática. En el caso de pacientes que sufren alteraciones de la función renal con deterioro de su *clearance* de creatinina, prácticamente no se evidencian cambios en la depuración de la droga aunque sí en aquellos pacientes en diálisis. Dada esta situación hay que tener en cuenta que aquellos pacientes en diálisis deben disminuir la dosificación.

Comparación Lercanidipina/amlodipina



Cuadro 4

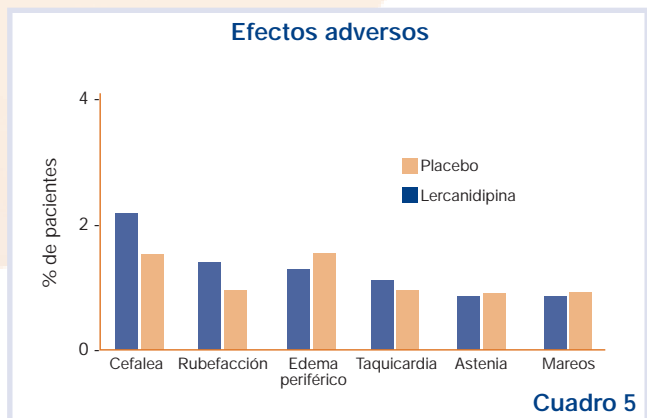
- La lercanidipina prácticamente no cambia su eficacia sobre la presión arterial sistólica o diastólica si se la administra una o dos veces por día. Justamente esto brinda la posibilidad de poder administrarla sólo una vez al día.
- Los estudios de interacción con otras drogas, que habitualmente modifican el metabolismo, como por ejemplo digoxina o cimetidina, (que es un inhibidor del citocromo P450) revelan siempre este tipo de curvas, por lo cual no se han descubierto interacciones peligrosas con otras drogas.



Estas características farmacocinéticas, incluyen una muy buena absorción oral, una ligazón a proteínas plasmáticas de aproximadamente un 98%, y un 50% de eliminación hepática y renal, respectivamente.

- La lercanidipina también ha demostrado efectos coronarios, como las otras dihidropiridinas. Se observa que produce una mejora en el flujo coronario y una caída de la resistencia coronaria.
- La lercanidipina no altera los parámetros de inotropismo que no se ven afectados.
- Con esta droga se puede observar que la caída de la presión diastólica es muy parecida a la de otras dihidropiridinas, como nifedipina y nitrendipina. En dosis importantes, hasta tienen un pequeño efecto positivo sobre la función sistólica.
- Otra característica que se ha encontrado en animales, es que esta droga comparte con otras dihidropiridinas, el efecto antiaterosclerótico, el cual puede medirse, por ejemplo, viendo que a medida que va creciendo la dosis de lercanidipina, disminuye el cociente "íntima / media" del vaso estudiado. El porcentaje de inhibición va creciendo, y disminuye la superficie aórtica cubierta de placas ateroscleróticas. Esto ocurre cuando el estudio se realiza en animales como conejos, en base a dietas muy ricas en colesterol.
- Es probable que la liposolubilidad contribuya a que esta droga cause muy poca cantidad de efectos adversos, con una incidencia bastante parecida al placebo. **(Cuadro 5)**

- Respecto al impacto sobre morbimortalidad, en los últimos tiempos, este grupo de drogas dihidropiridínicas, ha demostrado ser efectivo en la disminución del riesgo cardiovascular en pacientes de alto riesgo, (estudio Insight), sobre todo en aquellos hipertensos diabéticos.
- Estudios tales como el Syst-Eur, realizados con una dihidropiridina de vida media larga, han demostrado un inmenso impacto sobre pacientes hipertensos sistólicos, en los cuales hubo una muy importante reducción de la mortalidad total, la morbilidad total y del accidente cerebro-vascular. Este impacto fue en general mayor al de los estudios que se hicieron con diuréticos en el grupo de hipertensos sistólicos.
- Por otra parte, justamente en este grupo de hipertensos, diabéticos de alto riesgo, para similar descenso tensional, los antagonistas del calcio usados en el estudio Stop 2 de Suecia, han demostrado que disminuyen la mortalidad cardiovascular y la mortalidad total en una forma similar y aún más importante, que los inhibidores de enzima de conversión, y que los diuréticos o β -bloqueantes. El mayor impacto se logra, fundamentalmente, debido a una disminución del ACV.
- Frente a una serie de estudios, que en los últimos años habían sugerido la posibilidad de que los antagonistas cálcicos dihidropiridínicos podrían ser de riesgo en pacientes coronarios, un informe de Framingham, presentado en el año 1996, recopila un seguimiento durante siete años realizado a los hipertensos de ese lugar. Este, no sólo demostró que incluso los pacientes con coronariopatía que recibían antagonistas del calcio no tenían la mortalidad aumentada respecto a los que no los recibían, sino también que la tendencia era efectivamente descendente.





Implicancias clínicas del uso de lercanidipina en HTA

Dr. Alberto Zanchetti

Profesor de Medicina, Director del Centro de Fisiología Clínica e Hipertensión de la Universidad de Milán. Consultor de la OMS. Past – Ex-presidente de la Sociedad Europea de Hipertensión. Profesor Honorario de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

En el pasado existió cierta controversia respecto a la seguridad de los antagonistas del calcio, y algunos autores han manifestando, desde hace algunos años, acerca de la posibilidad de que el uso de estos antagonistas lleve a una excesiva mortalidad y morbilidad coronaria.

Es por eso que con este primer informe, un subcomité de la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión discutió la evidencia para tratar lo mencionado anteriormente y realizó diversos estudios. Algunos de ellos, comparando con placebo, con un diseño similar en pacientes hipertensos que tenían también hipertensión sistólica aislada. Otros en que se utilizaron antagonistas de calcio para bajar la hipertensión de mañana, y estudios que compararon los antagonistas de calcio con otros agentes antihipertensivos. **(Cuadro 1)**

En el estudio Syst-Eur, en pacientes con hipertensión sistólica aislada que recibieron tratamiento con un antagonista de calcio, se pudo observar la declinación en la incidencia

de ACV fatal y no fatal, en comparación con estudios randomizados vs. placebo.

En un diseño similar, para pacientes estudiados en China, los antagonistas de calcio reducen notablemente la mortalidad total de estos pacientes y reducen también la mortalidad por ACV que es la causa principal de muerte cardiovascular en dicho país.

El estudio HOT no es un estudio vs. placebo, sino que es un análisis del tratamiento de los pacientes hipertensos en forma intensiva, en el se trata a los pacientes, comenzando con una baja dosis de antagonista de calcio, que luego se va incrementando, agregando otros agentes antihipertensivos.

Si se observa el control de la tensión arterial, se puede ver que en la realidad de la práctica médica, una presión diastólica por debajo de <90 mmHg, solamente se logra en uno de cada cuatro pacientes. Si bien en el HOT fue posible obtener una presión diastólica de <90 mmHg o menos en prácticamente todos los pacientes, esto no es lo que se logró en otros estudios que no habían utilizado antagonistas de calcio.

Si se comparan entonces los eventos cardiovasculares observados en el estudio HOT, con los que se obtuvieron en todos los otros estudios; se puede ver que la mortalidad total fue de 8 cada 1.000 pacientes en el HOT vs. 12 cada 1.000. Probablemente esto sea el resultado de un tratamiento más intenso que se obtiene con el uso del antagonista de calcio.

Ensayos clínicos recientes de terapia antihipertensiva usando un antagonista cálcico como droga inicial

- SystEur Nitrendipina vs. placebo.
- SystChina Nitrendipina vs. placebo.
- HOT Felodipina (descenso de la TA más o menos intenso).
- Stop-HT2 Felodipina o isradipina o un IECA. vs. tiazidas o β -bloqueantes.
- INSIGHT Nifedipina GITS vs tiazidas.
- NORDIL Diltiazem vs tiazidas o β -bloqueantes.

Cuadro 1

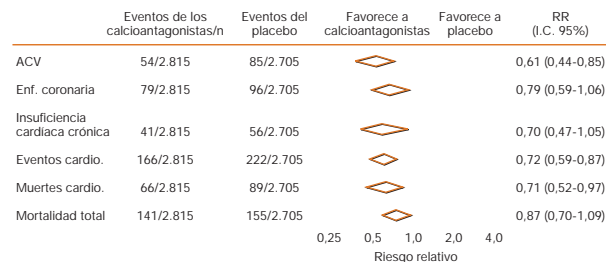


Muchos estudios clínicos comparan el beneficio relativo del tratamiento iniciado con antagonistas de calcio vs. otras drogas antihipertensivas.

En general, todos estos estudios muestran el mismo grado de beneficio, independientemente del tipo de tratamiento que fue ofrecido, ya que en realidad la reducción de la presión arterial *per se* sería el efecto que se asociaría a la reducción de riesgos. Sin embargo, sus resultados pueden tener limitaciones, en particular si se quiere ver lo que ocurre con respecto a todos los eventos cardiovasculares, y más aún, eventos específicos como infarto miocárdico, por ejemplo vs. ACV. La mayoría de estos estudios, incluso los más importantes, no tienen suficiente poder estadístico para llegar a estas determinaciones de modo significativo. En esos casos se utilizan metaanálisis, actualmente considerados muy eficientes, ya que permiten un mayor poder de evaluación. No obstante, estos metaanálisis también padecen de limitaciones, ya que juntan datos de estudios en parte no homogéneos, y el análisis realizado a posteriori muchas veces puede tener una selección arbitraria, de los estudios que serán incluidos o excluidos del metaanálisis. Es por esto que debería hacerse una elección de los estudios a ser incluidos mucho antes de que aparezcan los resultados de ese estudio. Esto es lo que se denomina "metaanálisis prospectivo", que se basa en la selección a partir de criterios elegidos *a priori*.

Esto ha sido realizado en los llamados "protocolos", para un panorama colaborativo prospectivo de los estudios randomizados principales de los tratamientos para bajar la presión sanguínea. Ha sido realizado por la OMS y otras sociedades, y se han publicado recientemente en la revista *Lancet* las bases de los estudios cuyos resultados han sido completados hasta este momento. (**Cuadro 2**)

Comparación del tratamiento basado en antagonistas cálcicos versus placebo

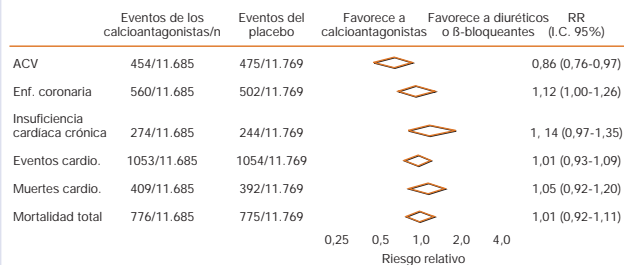


Cuadro 2

Si se realiza una comparación de todos los estudios que han analizado el tratamiento con un antagonista de calcio vs. placebo, se puede observar notablemente una reducción de alrededor del 39% en ACV, del 20% en eventos coronarios, del 28% en todos los eventos cardiovasculares, y una reducción del 30% en la muerte cardiovascular, lo que es estadísticamente significativo.

En el **Cuadro 3** vemos las comparaciones de los antagonistas de calcio con β -bloqueantes o diuréticos. Ambos tratamientos son equivalentes, pero hay una tendencia para que los antagonistas de calcio sean mejores para evitar ACV, y los diuréticos y β -bloqueantes preferibles para las enfermedades coronarias.

Comparación del tratamiento basado en antagonistas cálcicos versus terapia antihipertensiva basada en β -bloqueantes o en diuréticos



Cuadro 3

Si en cambio, se compara a los antagonistas de cal-



cio con inhibidores de la ECA, se podría decir, luego de repetitivos estudios, que los inhibidores de la ECA podrían resultar mejor para los enfermos con isquemia coronaria, y los antagonistas de calcio para ACV. Pero estas posibilidades deben ser todavía confirmadas.

Por el momento, se pueden compartir las conclusiones de las últimas guías preparadas por la OMS, con respecto a los antagonistas de calcio. Se ha comprobado, como se puede notar en lo mencionado anteriormente, que estos son efectivos y bien tolerados para poder bajar la hipertensión. Pero cabe aclarar que los de larga acción son preferidos a los de corta acción de rápido comienzo.

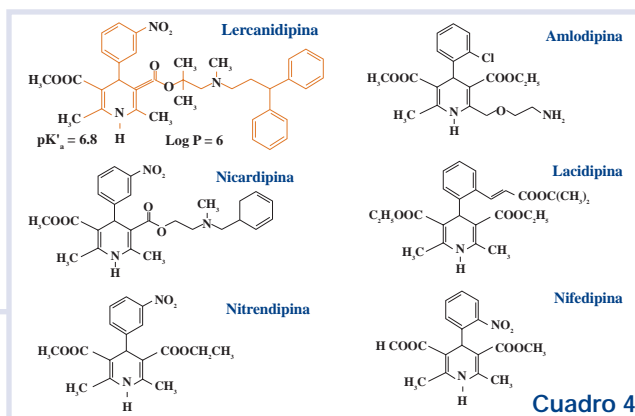
Dentro de la familia de calcioantagonistas dihidropiridínicos se distinguen:

- Compuestos de acción corta en su fórmula original como la nifedipina que se transforman en acción larga gracias a los preparados especiales.
- Compuestos altamente lipofílicos, con fuerte ligación a la membrana y pequeña liberación en los canales de calcio. Son naturalmente de acción larga (lacidipina, lercanidipina)

Lercanidipina

Es un nuevo antagonista del calcio que pertenece a la familia de las dihidropiridinas, y es el resultado de un programa de investigación, cuyo fin es obtener moléculas con un período de acción más prolongado mediante el aumento de la lipofilia. Una estructura molecular, específicamente diseñada, confiere a lercanidipina gran flexibilidad y lipofilia. (**Cuadro 4**)

Es importante mencionar que es el antagonista de calcio con mayor coeficiente de partición, y se concentra en la membrana celular desde donde ejerce específicamente su mecanismo de acción antagonista del



calcio. La partición de membranas de lercanidipina es mayor que en todos los otros compuestos. Es captada por la membrana lipídica, y después es liberada a los canales de calcio. Este concepto es importante, porque garantiza el hecho de que lercanidipina sea un compuesto de larga acción.

Lo que es más notable aún, es que tiene un comienzo lento, lo cual hace que se reduzca la actividad simpática. El hecho de que la lercanidipina no actúe desde el plasma, sino desde las membranas, con la necesidad de cierto tiempo, es muy fructífero y beneficioso.

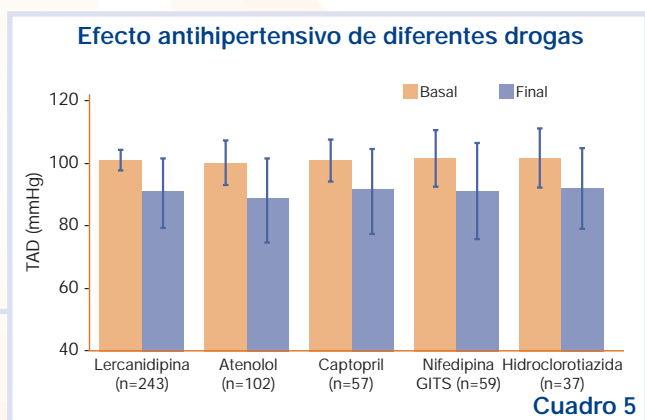
El efecto antihipertensivo de la lercanidipina ha sido estudiado. Si bien todas las drogas tienen esta función de bajar la presión en todos los niveles, no todas tienen un efecto adecuado durante el valle. Es decir, en el momento en que se está distante de su administración – lo que significa 24 horas para una droga administrada una vez al día, y 12 horas para una administrada dos veces al día – la lercanidipina mantiene estable y sostenidamente su efecto antihipertensivo durante las 24 horas, es decir que es una droga que puede ser administrada una vez al día.

En mediciones de la tensión arterial tomadas en el nivel valle en pacientes hipertensos, en los cuales la lercanidipina ha sido comparada con placebo durante un período



de ocho semanas, se pueden observar pequeños cambios en el grupo de placebo, y una disminución significativa definitiva.

Si se observa un resumen de todos los estudios realizados, que compararon compuestos activos y lercanidipina, se puede comprobar que la lercanidipina en dosis de 10 mg es tan efectiva como todos los otros compuestos antihipertensivos. **(Cuadro 5)**

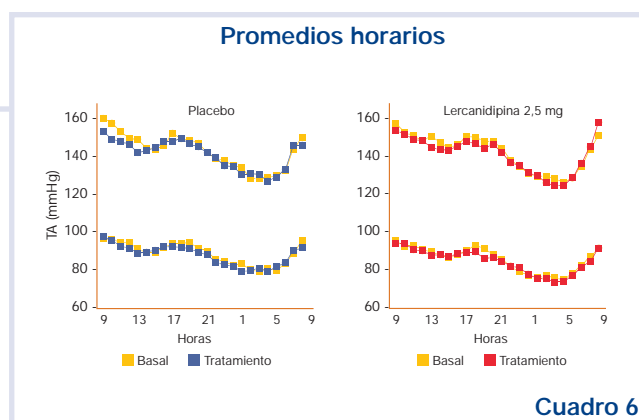


La Food and Drug Administration de los Estados Unidos (FDA) se expidió aceptando que si bien es muy importante la eficacia de una droga en el achicar la separación entre palabras valle, el beneficio finalmente se obtiene cuando el efecto es estable durante las 24 horas y no varía en forma excesiva durante el día. Los agentes antihipertensivos deben cumplir con normas aritméticas específicas con respecto al curso de sus efectos. Es decir, el efecto de pico a valle.

El concepto es que una droga puede reducir en forma significativa la presión sanguínea después de su administración, incluso una cuyo efecto es de acción corta. Hay una disminución significativa las 24 horas, pero a veces esta disminución es excesiva a las cuatro, cinco o seis horas después de administrar la droga. Es por esto que se debe hacer una relación entre el efecto valle y el efecto pico ya mencionado, la cual no tiene que ser menor del 50%.

Entonces, todas las drogas tienen que tener de <0,5 o <50% entre pico y valle, para ser aceptables para su administración, al menos una vez al día.

Sin embargo, cuando se dice que lo ideal es tener un control uniforme de la presión sanguínea, esto no significa solamente evitar una variación excesiva en el efecto antihipertensivo entre una relación valle a pico mayor a >50%, sino que se refiere a un control similar a la fluctuación normal de la presión. Este análisis se obtiene utilizando la valoración de 24 horas de la presión ambulatoria. **(Cuadro 6)**

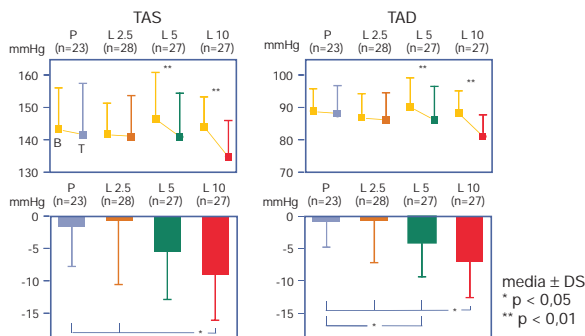


Si se observa un estudio de la presión ambulatoria, se puede ver la presión en 24 horas en pacientes divididos en cuatro grupos, randomizados ya sea en placebos, o con la lercanidipina en muy baja dosis. Se puede notar su influencia, ya sea con 5 mg o con 10 mg, en la presión diastólica y sistólica. Con la dosis de 10 mg de lercanidipina la disminución es mucho mayor, por lo que es la aconsejable y recomendada, ya que cubre plenamente las 24 horas. **(Cuadro 7)**

A partir de estos datos, se debe medir más detalladamente la uniformidad del efecto. Para esto, se puede medir la relación valle a pico, según lo aconseja la FDA, pero cabe aclarar que esta relación fue diseñada cuando la



TA de 24 horas



Cuadro 7

presión era tomada en forma tradicional, dos veces al día, unas pocas horas después de tomar el comprimido. Esto significa que tomando la presión durante las 24 horas, se pueden obtener sólo dos valores.

Se consideró que sería más interesante elaborar otro índice de uniformidad más preciso, por lo que en Milán ya se ha elaborado uno. Este ha sido llamado "Índice de Uniformidad", y tiene en cuenta la disminución en la presión con respecto a la basal que se obtiene cada hora de registro, y permite obtener el promedio de los cambios para poder calcular la desviación estándar de los distintos valores. Es así que se puede establecer una relación entre el cambio promedio y la desviación estándar.

Este índice de uniformidad es una medición más precisa de la variabilidad de la presión durante 24 horas en respuesta a una droga.

En un estudio realizado con lercanidipina se obtuvieron diversos valores. Si se observa el índice de uniformidad para el grupo con placebo que recibió una dosis inactiva de lercanidipina; este fue de <0.5 con 5 mg. Hubo una respuesta pero no muy uniforme. En cuanto a la presión sistólica y diastólica, esta fue de <0.7, pero el valor fue completo con la dosis de 10 mg una vez al día.

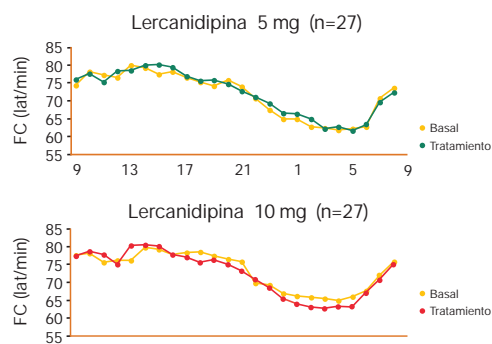
Otro aspecto sumamente importante de la terapia antihipertensiva con antagonistas

del calcio que merece atención, es la frecuencia cardíaca.

Si se trabaja con una dihidropiridina de corta acción, se produce una caída muy rápida acompañada por una gran activación a nivel simpático, que se manifiesta con taquicardia.

Por esto es que es muy importante saber que una droga con un comienzo lento de larga acción, no se ve acompañada de un incremento en la frecuencia cardíaca. (Cuadro 8)

Frecuencia cardíaca



Cuadro 8

En unos experimentos realizados con un grupo de pacientes, en los cuales se midió el Holter de 24 horas, antes, y dos semanas después de dar hasta 20 mg de lercanidipina una vez al día, se puede observar que en estos casos no hubo un exceso de taquicardia. Por lo que está comprobado que no hay ningún incremento significativo en la frecuencia cardíaca con esta droga.

Si se vuelve a las recomendaciones de las últimas guías de la Organización Mundial de la Salud, para la medición de la PA y su tratamiento, se puede ver que los antagonistas del calcio son de un beneficio demostrado para la prevención del ACV en pacientes añosos con hipertensión sistólica. También demostraron que la lercanidipina es efectiva para disminuir la hipertensión en pacientes añosos con hipertensión sistólica aislada.

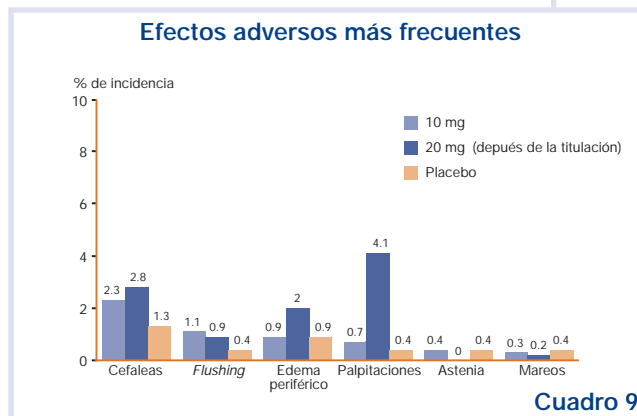


Se ha realizado un estudio con un grupo de alrededor de cien pacientes añosos con hipertensión sistólica aislada, randomizados con placebo y lercanidipina, en los cuales se mostraron pocos cambios en la presión sistólica, y prácticamente nada para la diastólica, la cual estaba baja por definición. La lercanidipina a dosis de 10 mg al día se muestra eficaz y bien tolerado en pacientes de edad avanzada con hipertensión leve o moderada, o con hipertensión sistólica aislada. No provoca hipotensión ortostática.

Luego de mostrar que este compuesto es efectivo para disminuir la hipertensión, es importante hacer referencia a cómo este es tolerado, ya que el compuesto puede ser efectivo para reducir la hipertensión, pero si no es tolerado, no podrá tener uso en la práctica clínica.

Si se observan los datos de los estudios de registro con lercanidipina, ya sea en 10 mg o en 20 mg y se compara con placebo, se puede ver que para la mayoría de los efectos colaterales, los valores son muy cercanos al placebo. En particular para la dosis de 10 mg. Solamente con una dosis mayor se observa un leve incremento en edema periférico, así como palpitaciones. Pero con 10 mg de lercanidipina el edema periférico es igual al placebo. Si se comparan los efectos adversos con 10 mg y 20 mg de lercanidipina, a partir de un gran número de pacientes, con los datos conocidos para otros antagonistas del calcio similares, como nifedipina, y en particular en edema periférico, la incidencia de este fue muy baja, <1% con una dosis menor, y <2% con 20 mg. **(Cuadro 9)**

Esto se compara con <10% en nifedipina, <10% en las otras dos, y las cefaleas resultan mas bajas que con los otros compuestos. Esto en parte se debe al hecho de que el efecto de la lercanidipina no solamente tiene larga duración, sino que también tiene



un comienzo lento, ya que hay una repentina disminución en la presión, y una activación simpática, como la que generaban los antagonistas de calcio de las primeras generaciones.

Hay una diferencia en cuanto a la tolerabilidad entre pacientes jóvenes menores de 65 años, y pacientes más añosos, que superan esta edad. Entre los pacientes con placebo se puede ver un 6% de efectos adversos en los jóvenes, y un 9% en los más añosos. Con lercanidipina se observa alrededor de 7% de los jóvenes con 10 mg, y 6% en los más añosos. Con 20 mg, hay un 12% en los pacientes de menor edad pero sólo un 4% en los mayores. Esto se debe a que los antagonistas de calcio suelen ser más tolerados por los pacientes añosos que por los jóvenes, ya que los mayores tienen menos facilidad para la activación simpática. Se puede afirmar entonces, que la tolerabilidad de la lercanidipina es muy buena en los pacientes jóvenes, pero aún mejor en los añosos.

Con respecto a la potencialidad que la lercanidipina puede tener en cuanto a la prevención o corrección de la aterosclerosis, hay distintos modelos experimentales, con diferentes drogas antihipertensivas. Los calcioantagonistas han mostrado



tener un efecto antiaterosclerótico. Esto es más marcado cuanto mayor sea la afinidad lipofílica del compuesto.

Actualmente hay una gran cantidad de evidencia, tanto en estudios *in vitro* como *in vivo*, que muestra la eficacia de la lercanidipina en los procesos importantes de aterogénesis.

En los modelos *in vitro* puede interferir con el metabolismo del colesterol. En los macrófagos, puede tener efectos en la reducción de la migración de las células de músculo liso y su proliferación. Puede afectar también la oxidación de las lipoproteínas, y si el modelo es *in vivo*, de algún modo disminuye las lesiones proliferantes.

Los efectos antiateroscleróticos de lercanidipina parecen estar mediados por su enantiómero, a diferencia de los efectos antihipertensivos mediados por el rasemato.

La lercanidipina presenta una farmacocinética propia de las sustancias muy lipofílicas, explicándose su especial eficacia y seguridad por su concentración en la bicapa lipídica de la membrana de las células vasculares. Presenta así una absorción casi completa por vía oral, un amplio metabolismo de primer paso y una eliminación equilibrada entre heces y orina.

Pese a que esta droga presenta una semivida plasmática relativamente corta, su lipofilia le permite una gran afinidad por la bicapa lipídica de las células musculares vasculares, donde ejerce sus acciones mediante el mecanismo de control cinético de membrana.

CONCLUSIONES

La lercanidipina y sus enantiómeros interfe-

ren directamente con varios eventos involucrados en la aterogénesis:

- Inhibe la proliferación de células musculares lisas, el dextroenantiómero que posee la menor actividad calcioantagonista, fue el más potente en este tópico.
- Inhibe la migración fibrinógeno-inducida de los miocitos con el dextroenantiómero mostrando el efecto más pronunciado.
- Disminuye la elevación de la concentración de Ca^{++} inducida por el suero en las células musculares lisas con el levoenantiómero siendo 2.4 veces más activo que el dextroenantiómero y que el compuesto racémico.
- Inhibe la esterificación del colesterol inducida por los macrófagos AcLDL.
- Inhibe la oxidación del LDL.

Consistentes con las observaciones *in vitro* son los resultados obtenidos *in vivo* en conejos hipercolesterolémicos:

- En los animales tratados con lercanidipina se observó una reducción significativa de los cocientes I/M.
- El dextroenantiómero también induce una marcada inhibición de la formación de la neointima.
- Los efectos inhibitorios de las drogas también fueron observados en las lesiones ateromatosas aórticas.

Las propiedades antiateroescleróticas de la lercanidipina son independientes del bloqueo de los canales de calcio y sugieren un potencial de la droga para inhibir el proceso de aterogénesis. Así pues, la lercanidipina es el primer antagonista del calcio que resuelve el dilema de escoger entre la eficacia antihipertensiva y la aparición de efectos adversos. Posee una gran eficacia y una buena tolerabilidad, términos claves para un tratamiento prolongado.



Las opiniones vertidas en esta crónica pertenecen a los autores y no necesariamente reflejan las opiniones y recomendaciones del Gador S.A.



