

EFICACIA Y TOLERABILIDAD DE LA LERCANIDIPINA EN LA MONOTERAPIA DE PACIENTES GERONTES CON HIPERTENSION SISTOLICA AISLADA

Barbagallo M, Barbagallo Sangiorgi G.
Aging Clin Exp Res 2000; 12: 375-379.

RESUMEN

Con el fin de investigar la eficacia y la tolerabilidad de la lercanidipina empleada como monoterapia una vez por día en pacientes gerontes con hipertensión sistólica aislada (HSA), se incorporaron 83 pacientes a este estudio multicéntrico aleatorio a doble ciego controlado con placebo. Todos ellos eran de más de 60 años de edad y su edad promedio era de $66,7 \pm 5,4$ años. La HSA se definió como PAS ≥ 160 mm Hg y PAD < 95 mm Hg. A continuación de los periodos de lavado e incorporación, los pacientes fueron asignados al azar a tratamiento con placebo o lercanidipina (10 mg una vez por día) durante 4 semanas. Los pacientes no respondedores del grupo tratado con lercanidipina fueron tratados posteriormente con 20 mg de lercanidipina una vez por día durante 4 semanas adicionales. Al final del estudio, la reducción de la presión sanguínea sistólica fue significativamente mayor entre los pacientes tratados con lercanidipina ($-32,4$ mm Hg) que la observada en el grupo placebo ($-9,6$ mm Hg). La presión sanguínea diastólica sólo disminuyó levemente pero en forma significativa en los pacientes tratados con lercanidipina. Al final del tratamiento con lercanidipina, 23 de 37 pacientes (62%) fueron normalizados. En ninguno de los grupos se observaron cambios en la frecuencia cardíaca, ocurrencia de hipotensión ortostática o modificaciones clínicamente relevantes en los hallazgos electrocardiográficos y de laboratorio. El tratamiento con lercanidipina fue interrumpido en 1 paciente debido a dolor epigástrico. Estos datos indican que la lercanidipina, utilizada como monoterapia una vez por día, es efectiva para la reducción de la presión sanguínea sistólica elevada en pacientes gerontes, siendo además bien tolerada.

INTRODUCCION

El valor del tratamiento antihipertensivo en los pacientes hipertensos de edad avanzada ha sido bien establecido ^[1-3]. En estos pacientes, la hipertensión sistólica aislada (HSA) es un hallazgo habitual, ya que su prevalencia aumenta con la edad, alcanzando el 25% en los pacientes de más de 90 años ^[1].

Los estudios epidemiológicos han mostrado un incremento del riesgo de morbilidad y mortalidad en todos los pacientes con HSA ^[4-6], constituyendo el principal factor de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovasculares en el geronte ^[7]. Se ha demostrado que el tratamiento antihipertensivo efectivo en pacientes hipertensos gerontes con HSA reduce la incidencia de todos los eventos cardiovasculares, incluidos los accidentes cerebrovasculares no fatales y los infartos de miocardio ^[1]. El beneficio del tratamiento de la HSA en el geronte es evidente en todos los grupos etarios y en todos los niveles de PAS al ingreso ^[1].

Cuando se emplea un tratamiento con múltiples fármacos, las personas de edad presentan más probabilidades que las personas más jóvenes en experimentar efectos colaterales indeseados severos y de cometer errores en la posología ^[8]. La lercanidipina, un nuevo antagonista del calcio dihidropiridínico, se caracteriza por una elevada selectividad vascular y un comienzo de acción gradual y sostenido, sin efectos inotrópicos negativos u otros efectos colaterales relevantes, en tanto retiene una poderosa acción hipotensora ^[9]. De tal modo, la lercanidipina podría ser una droga adecuada para el tratamiento de la HSA en pacientes gerontes.

Este estudio fue llevado a cabo con el fin de evaluar la eficacia y la tolerabilidad de la lercanidipina, empleada como monoterapia con una dosis inicial de 10 mg, en un grupo de pacientes gerontes con HSA.

SUJETOS Y METODOS

Se incorporaron en forma consecutiva a este estudio aleatorio a doble ciego controlado con placebo a 83 pacientes ambulatorios de más de 60 años de edad con HSA, provenientes de clínicas ambulatorias de 5 Centros de Medicina Interna, Cardiología y Geriatría (ver Apéndice). La HSA, definida como presión sanguínea sistólica (PAS) ≥ 160 mm Hg y presión sanguínea diastólica (PAD) < 95 mm Hg^[10], fue verificada en 2 visitas separadas efectuadas durante el período de incorporación; los valores de la presión sanguínea consistieron en la media de por lo menos 2 mediciones obtenidas con un intervalo de 3 minutos en posición supina y luego de 2 minutos en posición erguida.

Los criterios de exclusión fueron la presencia de hipertensión secundaria, angina, infarto de miocardio reciente y cualquier otra patología cardiovascular clínicamente relevante u otra enfermedad, así como PAS > 220 mm Hg o hipotensión ortostática (definida como una caída de la PAS > 20 mm Hg en posición erguida). Ningún paciente se hallaba bajo tratamiento con otras drogas antihipertensivas, digoxina o cimetidina.

La ocurrencia de hipotensión ortostática fue verificada en cada visita de control realizada durante el estudio, efectuándose mediciones de la presión sanguínea en posición sentada y después de 2 minutos de hallarse el paciente en posición erguida. En el momento de la incorporación y/o durante el estudio no se informaron dificultades de marcha, astenia ni mareos.

El estudio fue llevado a cabo de acuerdo con los Good Clinical Practice Guidelines (Criterios de Buena Práctica Clínica) y fue aprobado por el Comité de Ética local. Todos los pacientes incorporados al estudio brindaron su consentimiento informado escrito.

Protocolo del estudio

Después de un período de lavaje de 1 semana y otro de incorporación de 3 semanas, los pacientes fueron asignados al azar a un tratamiento de 8 semanas con placebo o con 10 mg de lercanidipina una vez por día. Después de 4 semanas, en los pacientes no respondedores se duplicó la dosis de lercanidipina a 20 mg una vez por día ($n = 9$). Los pacientes se consideraron respondedores cuando la PAS se redujo > 20 mm Hg y normalizados cuando la PAS resultó ser ≤ 140 mm Hg.

Puntos finales del estudio

La eficacia de la lercanidipina se evaluó comparando los valores de la PAS después de 4 y 8 semanas de tratamiento con los valores de la PAS al final del período de incorporación. Al mismo tiempo, se compararon los valores de la PAS observados en el grupo tratado con lercanidipina y en el grupo placebo. De modo similar, se compararon la PS y la frecuencia cardíaca (FC). Después de 4 y 8 semanas de tratamiento se evaluó el porcentaje de pacientes respondedores y normalizados en ambos grupos terapéuticos, comparándose los valores correspondientes.

La tolerabilidad fue determinada mediante la evaluación de las modificaciones en los hallazgos preterapéuticos de FC, ECG y laboratorio después de 8 semanas de tratamiento. Se estimó la incidencia de los fenómenos adversos en ambos grupos de tratamiento.

Métodos estadísticos

Los valores se expresan como medias \pm DS. Con el fin de comparar las características de los dos grupos en el momento del ingreso se usaron el test *t* de Student para las variables continuas (edad, peso y estatura) y el test X^2 para las diferencias entre sexos. Los valores de presión sanguínea y frecuencia cardíaca fueron examinados mediante análisis de variancia para mediciones repetidas (ANOVA) y se analizaron las significancias mediante el test de Scheffe y el test *t* de Student corregido para ANOVA. Los índices de pacientes respondedores y normalizados fueron analizados mediante el test exacto de Fisher. Dado que los rangos normales fueron diferentes entre laboratorios, las variables de laboratorio fueron analizadas fuera de su propio rango de referencia normal mediante el uso del test de McNemar.

RESULTADOS

El cuadro 1 muestra las características generales clínicas y de laboratorio de los pacientes en el momento del ingreso al estudio. No se observaron diferencias en cuanto a sexo, edad, estatura o peso. Ocho pacientes del grupo placebo y 5 pacientes que recibieron lercanidipina no finalizaron el estudio. La mayoría de los pacientes que abandonaron el estudio vivían fuera de la ciudad en que se efectuaba éste y no regresaron a las visitas de control. Como se informa luego, sólo 3 pacientes (2 en el grupo placebo y 1 en el grupo lercanidipina) abandonaron debido a efectos colaterales. Las causas detalladas de los abandonos fueron las siguientes:

a) Grupo placebo: 2 pacientes abandonaron debido a fenómenos adversos (1 con cefalea, 1 con edema periférico); 1 abandonó debido a falta de eficacia (crisis hipertensiva); 1 abandonó debido a falta de cumplimiento; y 4 se retiraron voluntariamente del estudio.

b) Grupo lercanidipina: Dosis de 10 mg: 1 paciente abandonó debido a un fenómeno adverso (dolor epigástrico). Dosis de 20 mg: 2 pacientes se retiraron voluntariamente del estudio; 1 no retornó a la visita siguiente debido a que en ese momento se encontraba en otra ciudad; y 1 se mudó a otra ciudad durante el estudio.

Cuadro 1

Características de los pacientes incorporados a los dos grupos terapéuticos

	Placebo (N:41)	Lercanidipina (N:42)	p
Sexo (M:F)	17:24	21:21	0.430
Edad (años)	66.8±5.5	66.6±5.3	0.860
Estatura (cm)	167.1±9.1	168.8±7.0	0.340
Peso (kg)	63.4±7.6	65.9±6.9	0.134
Índice de masa corporal (kg/m ²)	22.7±2.4	23.1±2.4	0.440
Nitrógeno ureico sanguíneo (mg/dl)	36.81±6.5	36.99±8.6	0.913
Colesterol total (mg/dl)	196.27±40.2	199.83±49.9	0.721
Creatinina (mg/dl)	0.80±0.3	0.77±0.2	0.575
Glucemia (mg/dl)	96.78±17.1	0.77±0.2	0.608

Los valores se expresan como medias ± DS

Los valores de p se refieren a las diferencias entre los 2 grupos.

Eficacia

Los datos obtenidos a partir de los análisis estadísticos realizados en 70 pacientes se muestran en el Cuadro 2. La PAS, la PAD y la FC fueron iguales en ambos grupos terapéuticos en el momento basal, al final del periodo de incorporación con placebo. El tratamiento con lercanidipina hizo decrecer efectivamente la PAS después de 4 semanas de tratamiento, y la redujo aún más después de 8 semanas. También en el grupo tratado con placebo hubo una caída leve pero no obstante significativa de la PAS después de 4 y 8 semanas de tratamiento en comparación con el nivel basal.

Cuadro 2

Efecto hemodinámico del tratamiento con lercanidipina

		Antes del tratamiento	Después del tratamiento	
			Semana 4	Semana 8
PAS (mmHg)	Lercanidipina	172.6±5.6	146.5±8.4*	140.2±8.7*
	Placebo	172.4±6.3	166.2±9.5*	162.8±9.7*
	p	NS	<0.001	<0.001
PAD (mmHg)	Lercanidipina	87.1±5.9	83.1±5.3*	81.1±4.4*
	Placebo	87.1±6.3	86.7±6.4	86.6±5.9
	p	NS	<0.001	<0.001
FC (latidos/min)	Lercanidipina	71.6±5.4	72.5±5.6	72.0±5.2
	Placebo	73.0±7.0	72.1±6.6	73.2±6.6
	p	NS	NS	NS

Los valores constituyen medias ± DS de la presión sanguínea sistólica (PAS), la presión sanguínea diastólica (PAD) y la frecuencia cardíaca (FC), medidas antes del tratamiento y después de 4 y 8 semanas de tratamiento con placebo (n = 33) o 10 - 20 mg de lercanidipina una vez por día (n = 37)

* se refiere a la significancia de las diferencias respecto de los valores basales (p < 0,001)

NS: No significativo

Sin embargo, la reducción de la PAS en el grupo tratado con lercanidipina fue significativamente superior a la observada en el grupo placebo en cualquier momento.

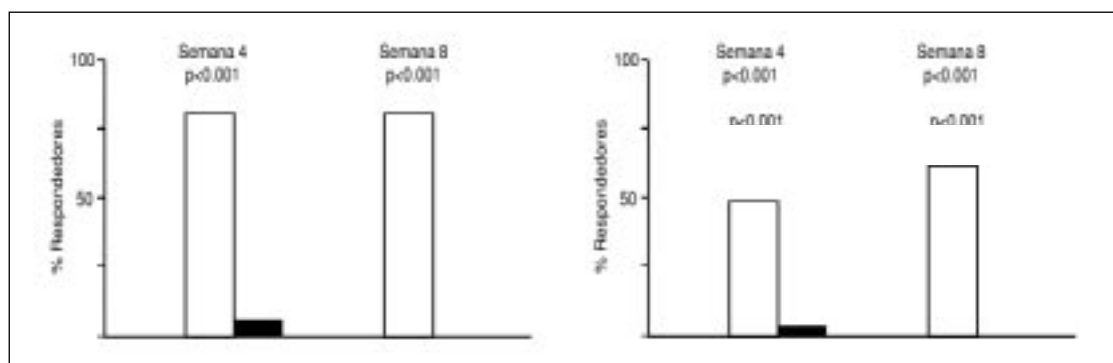
La PAD se redujo significativamente sólo en el grupo lercanidipina, sin que se observaran cambios significativos en el grupo placebo.

Después de 4 y 8 semanas de tratamiento, los valores de la PAS en el grupo tratados con lercanidipina eran significativamente menores que los valores del grupo placebo.

Tanto en el grupo lercanidipina como en el grupo placebo la FC no se modificó en grado significativo a lo largo de todo el período de tratamiento.

El número de pacientes respondedores o normalizados por el tratamiento con lercanidipina fue significativamente superior al observado en el grupo placebo (Figura 1). Al finalizar el período de tratamiento, ningún paciente fue normalizado en el grupo placebo ($PS \leq 140$ mm Hg), mientras que 27 de 30 pacientes fueron normalizados por la administración de 10 mg de lercanidipina una vez por día y 2 de 7, con 20 mg de lercanidipina una vez por día.

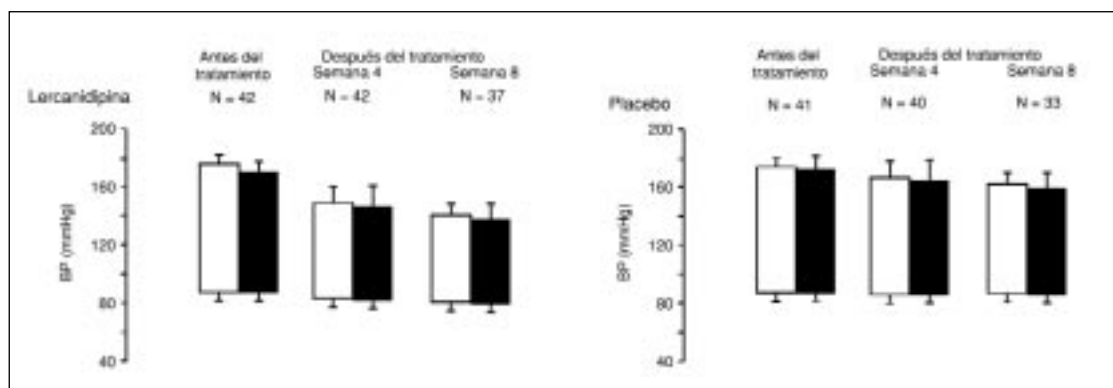
Figura 1



Porcentaje de pacientes que respondieron (Respondedores) a 10 mg de lercanidipina una vez por día (□) o a placebo (■) después de 4 semanas (Semana 4) y 8 semanas (Semana 8) de tratamiento; y porcentaje de pacientes normalizados por el placebo o el tratamiento con 10 mg de lercanidipina (Semana 4) o con 10 - 20 mg de lercanidipina (Semana 8) una vez por día. Los valores de p se refieren a las diferencias entre los 2 grupos.

Tolerabilidad

El tratamiento con lercanidipina no causó respuesta taquicárdica alguna, ya que la FC no se modificó en ninguno de los pacientes (Cuadro 2). Bajo ninguna circunstancia se observó hipotensión ortostática en ninguno de los pacientes que recibieron lercanidipina; los valores medios de la presión sanguínea en posición supina no fueron diferentes de aquellos registrados después de 2 minutos de permanecer en posición erguida (Figura 2).



Valores de las presiones sanguíneas (PS) sistólica y diastólica medidos en posición supina (□) y después de 2 minutos de permanecer en posición erguida (■) en pacientes tratados con lercanidipina una vez por día (panel superior) o placebo (panel inferior).

En el momento del ingreso al estudio, los hallazgos más frecuentes de anomalías de laboratorio fueron niveles plasmáticos elevados de colesterol (31% en ambos grupos) y glucosa (23% y 19% en los grupos placebo y lercanidipina, respectivamente). El porcentaje de pacientes con hallazgos de laboratorio fuera del rango normal fue similar en ambos grupos, y disminuyó levemente en ambos grupos a lo largo de todo el período de tratamiento. En particular, no hubo pacientes que desarrollasen intolerabilidad a la glucosa ó hiperglucemia definida durante el estudio; los pacientes con valores plasmáticos anormales de glucosa en el momento del ingreso mostraron al final del estudio reducción o normalización.

Se observaron anomalías electrocardiográficas menores en 1 paciente del grupo placebo y en 3 pacientes del grupo tratado con lercanidipina al comenzar el tratamiento, pero no se evidenciaron al final del período.

La incidencia de fenómenos adversos fue similar en ambos grupos de tratamiento: 3 pacientes en el grupo placebo (1 con cefalea, 1 con edema periférico, 1 con onda T invertida en V4, V5 y V6), 2 pacientes tratados con 10 mg de lercanidipina una vez por día (1 con dolor epigástrico, 1 con edema periférico) y 1 paciente tratado con 20 mg de lercanidipina una vez por día (ggt aumentado). El tratamiento fue interrumpido en 2 pacientes del grupo placebo (cefalea y edema periférico) y en 1 paciente tratado con 10 mg de lercanidipina (dolor epigástrico).

DISCUSION

Los resultados de este estudio demuestran que la lercanidipina administrada una vez por día reduce en gerontes la PAS elevada. Efectivamente, la reducción de la PAS en los pacientes tratados con lercanidipina fue significativamente superior a la reducción observada en el grupo placebo. Por otra parte, también se observó una disminución leve pero significativa en la PAD de los pacientes tratados con lercanidipina, pero no así en los tratados con placebo.

En la mayoría de los pacientes, el efecto antihipertensivo fue evidente después de 4 semanas de tratamiento con 10 mg de lercanidipina una vez por día, y se normalizó la mitad de los pacientes. Sólo un pequeño número de pacientes no respondedores fue tratado con 20 mg de lercanidipina una vez por día. Al final del tratamiento con lercanidipina, más del 60% de los pacientes fue normalizado, en tanto no se observaron pacientes respondedores o normalizados en el grupo placebo.

Durante el tratamiento con lercanidipina, la FC no se modificó en grado significativo, y pese a la edad avanzada no hubo evidencias de hipotensión ortostática.

Estos hallazgos demuestran que no tuvo lugar una activación compensatoria del sistema nervioso simpático o de otras sustancias vasoactivas circulantes. Por otra parte, en este estudio a corto plazo la incidencia global de los fenómenos adversos en el grupo tratado con lercanidipina fue bajo y comparable a aquella en el grupo placebo, y no se observaron cambios clínicamente relevantes en las variables electrocardiográficas y de laboratorio. Estos datos confirman hallazgos previos en pacientes hipertensos jóvenes ^[11, 12] e indican que la lercanidipina presenta una buena tolerabilidad también en pacientes de edad avanzada. El abandono del tratamiento debido a efectos colaterales relacionados con la droga (dolor epigástrico) tuvo lugar sólo en 1 paciente. Con el uso de lercanidipina como monoterapia administrada una vez por día se alcanzó un buen efecto antihipertensivo. Esta administración única con lercanidipina debería mejorar probablemente el cumplimiento del tratamiento en gerontes.

Las potenciales limitaciones de este estudio son su plazo, relativamente breve, y la pequeña cantidad de pacientes incluidos en el estudio. No obstante, nuestros hallazgos indican que la lercanidipina, un nuevo fármaco bloqueante de los canales de calcio dihidropiridínico de acción prolongada, es efectiva para reducir la PAS elevada en pacientes hipertensos gerontes. El buen perfil de tolerabilidad y la ausencia de hipotensión ortostática sugieren que la lercanidipina puede ser utilizada con seguridad en el tratamiento de la HSA en pacientes gerontes.

Referencias bibliográficas

1. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 265: 3255-3264, 1991.
2. Dahlöf B., Lindholm L.H., Hansson L., Echersten B., Skbom T., Nester P.O.: Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 338: 1281-1285, 1991.
3. MRC Working Party: Medical Research Council Trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 304: 405-412, 1992.
4. Garland C., Barrett-Connor E., Suarez L., Criqui M.M.: Isolated systolic hypertension and mortality after age 60 years. *Am. J. Epidemiol.* 118: 365-376, 1983.
5. Amery A., Birkenhäger W., Brixko R., Bulpitt C., Clement D., Deruyttere M., De Schaep dryver A., Dollery C., Fagard R., Forette F., Forte J., Mamdy R., Henry J.F., Joossens J.V., Leonetti G., Lund-Johansen P., O'Malley K., Petrie J.C., Strasser T., Tuomilehto J., Williams B.: Efficacy of antihypertensive drug treatment according to age, sex, blood pressure, and previous cardiovascular disease in patients over age 60. *Lancet* 2: 589-592, 1986.
6. Rutan G.H., Kuller L.H., Neaton J.D., Wentworth D.N., Mc Donald R.H., Smith W.M.: Mortality associated with diastolic hypertension and isolated systolic hypertension among men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 77: 504-514, 1988.
7. Morgensen N., Byyny R.L.: Epidemiology of hypertension in the elderly. *Drugs Aging* 2: 222-242, 1992.
8. Williamson J., Chopin J.M.: Adverse reactions to prescribed drugs in the elderly: A multicenter investigation. *Age and Ageing* 9: 73-80, 1980.
9. Cafiero M., Giasi M.: Long-term (12 months) treatment with lercanidipine in patients with mild to moderate hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 29 (Suppl. 2): S46-S50, 1997.
10. Amery A., Birkenhäger W., Bulpitt C.J., Clement D., De Leeuw P., Dollery C.T., Fagard R., Fletcher A., Forette F., Leonetti G., O'Brian E.T., O'Malley K., Rodicio J.L., Rosenfeld J., Staessen J., Strasser T., Terzoli L., Thijs L., Tuomilehto J., Webster J.: Syst-Eur. A multicentre trial on the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: Objectives, protocol, and organization. *Aging Clin. Exp. Res.* 3: 287-302, 1991.
11. Circo A.: Active dose finding for lercanidipine in a double-blind, placebo-controlled desing in patients with mild to moderate hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 29 (Suppl. 2): S21-S25, 1997.
12. Barbagallo Santiorgi G., Putignano E., Calcara L., Barbagallo M.: Efficacy and tolerability of lercanidipine vs. captopril in patients with mild to moderate hypertension in a double-blind controlled study. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 29 (Suppl. 2): S36-S39, 1997.