

ESTUDIO ABIERTO SOBRE LA SEGURIDAD Y EFICACIA DE AMLODIPINA* EN EL TRATAMIENTO DE HIPERTENSION LEVE A MODERADA EN LA PRACTICA CLINICA

*Alfredo Cruz García ***

*Flor Elizabeth Ventura ****

INTRODUCCION

La Amlodipina es un nuevo bloqueador de los canales de calcio que al igual que la Nifedipina pertenece a la familia 1.4 dihidropirina. Es un medicamento de acción prolongada que se administra una vez al día y que ha demostrado tener marcada propiedad vasodilatadora, tanto de arterias coronarias como periféricas. Se ha encontrado que el nivel plasmático pico de Amlodipina, se presenta a las 8-13 horas después de su administración oral tiene una vida media de eliminación a las 40-60 horas. Tiene una biodisponibilidad del 64% cuando se administra por vía oral y se une a las proteínas en un 97%; se excreta por orina y heces y solo un 10% del medicamento se excreta sin cambio por la orina. (1) La dosificación única del medicamento facilita el apego del paciente al tratamiento de la Hipertensión Arterial; sus propiedades farmacocinéticas permiten tener un efecto suave y sostenido durante veinticuatro horas, lo cual se traduce en disminución de los efectos secundarios, comparado con otros calcioantagonistas. El ajuste de la dosificación se hace mediante un solo paso en aquellos pacientes cuya presión arterial no se controla con la dosis inicial de 5 mg. (2-3)

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Investigar la eficacia y seguridad de la AMLODIPINA como medicamento único o en

combinación, en el tratamiento de la Hipertensión Arterial, leve a moderada, en la práctica clínica.

METODOLOGIA

Descripción del Estudio

a) Diseño del Estudio:

Abierto

b) Duración:

Catorce semanas para cada paciente

c) Número de pacientes:

Veintitrés pacientes

Selección de Pacientes

I) Criterio de Inclusión

a) Adultos mayores de 21 años de edad, recientemente diagnosticados o con Historia Clínica de Hipertensión Arterial leve a moderada.

b) Hipertensión Arterial determinada por el promedio de dos lecturas de presión diastólica (hechas el mismo día) entre 95 y 115 mms. Hg., tomadas con el paciente sentado. El promedio de presión diastólica se midió en dos ocasiones con intervalo de una semana.

c) Se les hizo historia clínica y examen físico completo previo a su inclusión en el estudio.

b) En aquellos pacientes que están recibiendo tratamiento antihipertensivo, la dosis del medicamento concomitante deberá ser estable, por lo menos durante un mes antes de su ingreso y deberá permanecer estable durante todo el estudio.

* Norvasc - Pfizer S.A.

** Servicio de Cardiología, Hospital Médico Quirúrgico Instituto Salvadoreño del Seguro Social

II) Criterios de Exclusión:

- a) Mujeres embarazadas o lactando, o en edad reproductiva y que no estén utilizando métodos anticonceptivos.
- b) Pacientes con padecimientos que pudieran interferir con la progresión del estudio, o que pudieran ver afectada su salud, incrementando, por lo tanto el riesgo de los pacientes.
- c) Hipertensión debida a las siguientes causas:
 - c.1. -Hiperaldosteronismo.
 - c.2. -Feocromocitoma.
 - c.3. -Coartación de la aorta.
 - c.4. -Síndrome de Cushing.
 - c.5. -Anticonceptivos orales.
- d) Pacientes tomando otros medicamentos bloqueadores de los canales de calcio.
- e) Incapacidad de cumplir con el tratamiento.
- f) Pacientes que estén tomando parte en otros estudios de investigación.
- g) Pacientes con historia de alcoholismo, drogadicción o enfermedades mentales que pudieran invalidar su libre consentimiento o limitar su capacidad para cumplir los requisitos del protocolo.
- h) Hipertensión arterial maligna.
- i) Hipersensibilidad conocida a bloqueadores de canales de calcio.

PROCEDIMIENTO

El presente estudio consta de tres fases abiertas

FASE I

Visita inicial (Basal) (Semanas 1-2).

Historia clínica y examen físico completo.

-Se midió la presión arterial diastólica promedio, en posición sentado, en dos ocasiones,

con un intervalo de por lo menos una semana.

-Los pacientes con Tensión Arterial diastólica mayor o igual a 94 mms. Hg., se les tomaron pruebas de laboratorio iniciales e ingresaron a la Fase II.

FASE II

(Fase de ajuste de dosis) (Semanas 3-10).

-Se inició una dosis de 5 mg. de AMLODIPINA.

-Se valoraron un mes después para ajustar la dosis (Si los pacientes: Tensión Arterial diastólica menor o igual de 90 mms. Hg. en este control se mantuvo la dosis de 5 mg. Si era mayor de 90 mms. Hg., se aumentó la dosis de Amlodipina a 10 mg., diarios).

FASE III

(Fase de Mantenimiento) Semanas 11-14).

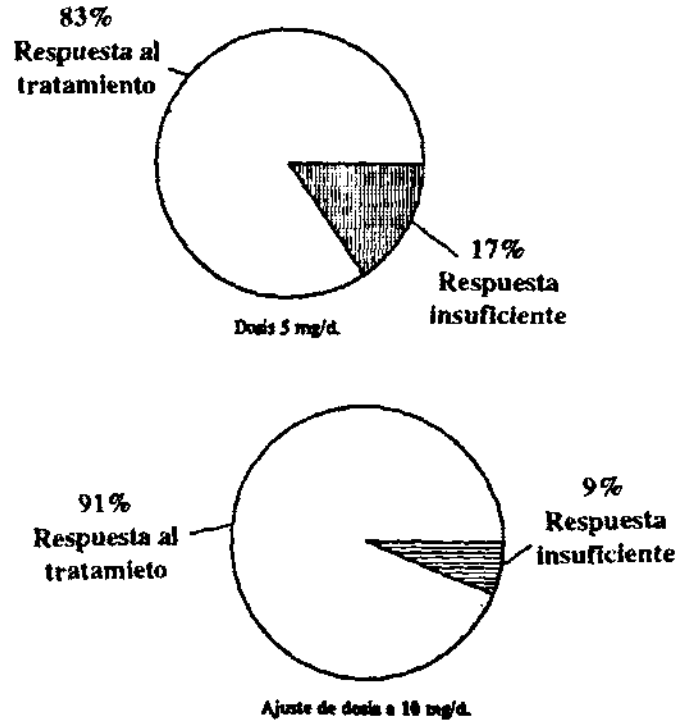
Una vez encontrada la dosis óptima de Amlodipina con la que se logró la presión arterial deseada, se programó última visita de evaluación al final de la cuarta semana.

RESULTADOS

Se estudian veintitrés pacientes con el Diagnóstico de Hipertensión Arterial leve a moderada y quienes reunían los criterios de inclusión al estudio, descritos previamente. De los veintitrés pacientes, diez fueron del sexo femenino (43%) y, trece, del sexo masculino (57%); la edad osciló entre treinta y cuatro y setenta y nueve años, para una edad promedio de cincuenta y tres años. El peso varió de sesenta y cuatro a ciento un kilogramos. Del total de veintitrés pacientes, seis tenían además del diagnóstico de Hipertensión Arterial, diferentes enfermedades asociadas: Bronquitis Crónica (un paciente); Hipertrofia de Próstata (un paciente); fractura de tibia (un paciente); hernia inguinal (un paciente); Diabetes Mellitus No Insulinodependiente (dos pacientes), de estos últimos dos pacientes, uno recibe

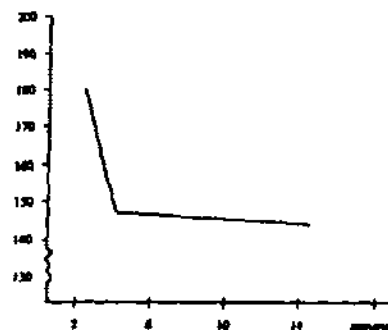
uno (Hidralazina); Enalapril (uno); Prazosin (uno); los seis pacientes habían descontinuado su tratamiento por lo menos durante dos semanas antes de iniciar el tratamiento con Amlodipina. Las cifras de presión arterial sistólica al inicio del estudio (Fase I) varió entre 150 y 200 mms. de Hg., en una media de 178 mms. de Hg., la presión arterial diastólica varió de 95 a 115 mms. de Hg., con una media de 107 mms. de Hg. Cinco pacientes adolecían de Cardiopatía Hipertensiva; se encontró en el Electrocardiograma: Hipertrofia del Ventrículo Izquierdo (cinco pacientes); Extrasistolia Ventricular (un paciente); Bloqueo de Rama Derecha del Haz de His (un paciente). La radiografía del torax mostró Cardiomegalia G° I en (cuatro pacientes); Cardiomegalia G° II (un paciente); los restantes tenían una radiografía del tórax normal. Se inició el tratamiento con una dosis de 5 mg. de Amlodipina y se citaron los pacientes cuatro semanas después, observándose un descenso significativo en las cifras de presión arterial. La presión arterial sistólica, en el primer control, varió entre 140 a 170 mms. de Hg., con una media de 148 mms. de Hg. y la presión arterial diastólica varió entre 70 a 110 mms. de Hg., con una media de 88 mms. de Hg. solamente en cuatro pacientes (17%) se encontró pobre respuesta a la dosis de 5 mg., de Amlodipina ya que mantuvieron cifras diastólicas de 100 a 110 mms. de Hg.; en estos cuatro pacientes, se incrementó la dosis a 10 mg. diarios a Amlodipina. Se les midió nuevamente la presión arterial a la décima semana (Fase III), se encontró una Tensión Arterial sistólica que varió entre 140 a 160 mms. de Hg., con una media de 147 mms. de Hg. y la Tensión arterial diastólica varió entre 70 a 100 mms. de Hg., una media de 79 mms. de Hg. solamente en dos pacientes (9%) tuvimos una pobre respuesta al incremento de la dosis de Amlodipina, lo que nos muestra un 91% de efectividad del medicamento en el Control de la Hipertensión Arterial, en nuestro grupo de pacientes. Los efectos secundarios detectados durante el presente estudio fueron: cefalea (un paciente), Rash Torax (un paciente).

AMLODIPINA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

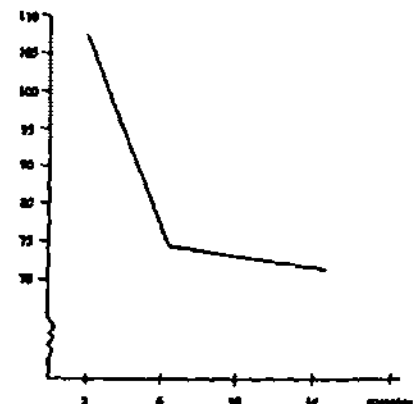


NORVASC

Compartimiento de Presión Arterial Sistólica



Compartimiento de Presión Arterial Diastólica



DISCUSION

La Amlodipina mostró ser eficaz en la reducción de la Presión Arterial, ya que a dosis única de 5 mg. diarios, obtuvo una normalización de la presión arterial sistólica menor que 165 mms. de Hg., en el 95% de los pacientes y se obtuvo una presión arterial diastólica menor o igual que 90 mms. de Hg. en el 83%; necesitando incremento en la dosis de Amlodipina, a 10 mg. diarios, cuatro pacientes (17%), en los que no se había logrado normalizar la presión arterial, con lo cual se obtuvo cifras menores que 165 mms. de Hg., en el 100% y menores que 95 mms. de Hg., 91%, que eran nuestras metas. Hay que hacer notar que en los pacientes que no lograron las cifras esperadas con 5 mg. de Amlodipina, tenían en común, obesidad, ya que todos tenían un exceso de peso de un 33% aproximadamente. La mayoría respondió a 5 mg de Amlodipina (83%), dato muy importante para nuestra población, que a diferencia de otros estudios que se han efectuado con 10 mg, en otra población de características diferente. De los efectos secundarios se reportó un caso de cefalea al inicio del tratamiento, que cedió con aspirina, no necesitando posteriormente analgésico alguno; un caso de Rash Torácico, en la primera dosis, que luego desapareció y no se presentó con las dosis subsecuentes. No se reportó efecto diurético con nuestra muestra, ni taquicardia, ni edemas, estreñimiento u otro efecto secundario. Hay que hacer notar que la reducción de la presión fue en forma lenta y sostenida, no produciendo vasodilatación brusca y por lo tanto la taquicardia refleja, cefalea, efecto reportado con otros vasodilatadores.

CONCLUSIONES

1. Amlodipina para nuestra población es eficaz en reducir la presión arterial en pacientes con leve o moderada hipertensión arterial con dosis única de 5mg/diarios, en el 83%; 10 mg/diarios en el 91%.

2. Buena tolerancia, ya que los efectos secundarios fueron únicamente en el (8.6%) 2/23, transitorios y de poca importancia que no obligó a la suspensión de la medicina.

3. Ventaja de la dosis única, con lo que se obtiene mayor apego del paciente al tratamiento.

4. Con nuestra población, bastaron 5 mg. para controlar la presión arterial en la mayoría de los pacientes.

5. No alteración de la frecuencia cardíaca con la dosis utilizada.

SUMMARY

This is an open 14-week period study designed to evaluate the safety and efficacy of amlodipine as monotherapy, or in combination therapy, in the treatment of mild to moderate essential hypertension in the clinical practice. A total of 23 patients, thirteen males (57%) and 10 females (43%) (mean age 53 years) were studied. All patients had a complete medical history and physical examination. At baseline (week 0 - Phase I) patients who had an average sitting DBP greater than or equal to 94 mm Hg on the two consecutive visits entered Phase II (Titration weeks 3-10). Patients who did not reach target DBP at the end of week 6, were titrated up to 10 mg Amlodipine once daily. During the 11-14 week (maintenance phase) patients were maintained on the dose of Amlodipine which achieved target BP and scheduled for evaluation at the end of the fourth week. Clinical assessment showed that 19 (83%) cases achieved efficacy with Amlodipine 5 mg daily while four (17%) patients needed 10 mg to maintain an average DBP. Side effects reported were cephalgia in one case and rash in the thorax of another patient, but none of them discontinued therapy. Author concludes that Amlodipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug when given in once-daily dosage to hypertensive patients. No significant adverse reactions are reported.

RESUMEN

Se estudiaron veintitrés pacientes con el Diagnóstico de Hipertensión Arterial leve a moderada, con el objeto de investigar la eficacia y seguridad de la Amlodipina, como medicamento único o en combinación, en el tratamiento de la Hipertensión Arterial de leve a moderada en la práctica clínica. Del total de veintitrés pacientes, diez eran mujeres (43%) y trece, hombres (57%); la edad promedio fue de cincuenta y tres años, con un peso medio de sesenta y nueve kilogramos. Las cifras promedio de presión arterial al inicio del estudio fueron ciento setenta y ocho sobre ciento siete milímetros de mercurio. Se inició el tratamiento con una dosis de 5 mg. de Amlodipina y al final de la cuarta semana, se realizó un ajuste de la dosis (10 mg. de Amlodipina) en aquellos pacientes cuya Tensión Arterial diastólica era mayor de 90 mms. de hg. Las cifras promedio de presión arterial a la décima semana fueron de ciento cuarenta y siete sobre setenta y nueve mms. de Hg., lo que representa un 91% de efectividad del medicamento en el control de la Hipertensión Arterial en nuestro grupo de pacientes. Solamente en dos pacientes (9%) tuvimos una pobre respuesta al medicamento, a pesar del incremento a 10 mg. de Amlodipina. Los efectos secundarios encontrados fueron: cefalea (un caso); Rash del Torax (un caso), lo cual representa un 8,6%; los pacientes restantes (91.4%) tuvieron una excelente tolerancia a la droga. El 83% de nuestro grupo de pacientes normalizó su cifra de Tensión Arterial con 5 mg.

BIBLIOGRAFIA

1. Abernethy Dunell R: Amlodipine: Pharmacokinetics Profile of a Low Clearance Calcium Antagonist. J Cardiovasc. Pharmacol. (1991), 17 (Suppl 1)" S 4.
2. Kaplan NW: una revisión de Amlodipina en

Hipertensión. Simposium Amlodipina en Enfermedad Cardiovascular. Hong Kong. 17 febrero de 1990.

3. Varrone J: The efficacy an safety of amlodipine in the treatment of mild an moderate essential hypertension in the general practice. J. Cardiovasc. Pharmacol. (1991) 17 (Suppl 1), S 30.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos la colaboración y coordinación de este estudio al Dr. Ricardo Suárez Arana, Jefe de la Unidad Cardiovascular del Centro Médico del ISSS y Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad de El Salvador.