

## COMUNICACION BREVE

# *Evaluación del efecto hipotensor del felodipino en monoterapia y asociado a enalapril en la hipertensión arterial esencial leve y moderada*

J. J. García Pérez, J. C. Rodríguez Pérez\*, J. F. Navarro, J. F. Navarro, M. Maciá, E. Gallego, A. Jiménez\*\*, J. Chahin, M. L. Méndez, J. Fernández, N. del Castillo, P. Pérez Borges\*, L. Palop\* y C. Plaza\*

Servicio de Nefrología. Hospital Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife, Canarias.

\*Unidad de Investigación y Servicio de Nefrología. Hospital Nuestra Señora del Pino. Las Palmas de Gran Canaria, Canarias.

\*\*Departamento de Psicología Cognitiva. Universidad de La Laguna, Tenerife, Canarias.

### MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA PARTICIPANTES

Rodríguez S, Delgado J, Jbyanes A, Solbes A, Pérez J, De León J, Morales P, Sosa C, Facenda F, Domínguez J, Cervantes A, Vázquez J, Jiménez E, Valcarcel R, Sánchez M, Rodríguez J, Sánchez MS, Morales Z.

García R\*, Rodríguez MT\*, Rodríguez JJ\*, Guerra G\*, Rodríguez JR\*, Pintado J\*, García C\*, Pérez B\*, Gonzalez J\*, Granados S\*, Cabrera C\*, Quevedo J, Gamallo A\*, Cardona H\*, Diaz J.

Servicio Canario de Salud de Tenerife.

\* Servicio Canario de Salud de Gran Canaria.

### INTRODUCCION

La patología cardiovascular es la principal causa de muerte en los países occidentales. La prevención y el tratamiento de los factores de riesgo debe constituir un objetivo prioritario para reducir dicha patología<sup>1,2</sup>. Dentro de éstos, la hipertensión arterial (HTA) supone un problema fundamental de salud pública debido a su elevada frecuencia, alta morbimortalidad, así como a los costos económicos que origina su diagnóstico y tratamiento, tanto de la propia enfermedad como de sus complicaciones<sup>3-5</sup>.

El objetivo de nuestro trabajo: seguimiento prospectivo de una población hipertensa a nivel de atención primaria con un protocolo terapéutico, valorando la dificultad de control tensional, tolerancia, grado de cumplimiento, así como la efectividad del tratamiento. Elegimos el felodipino de formulación retardada (FLP-ER); se asoció a enalapril (ENA) cuando no se cons

guía la respuesta terapéutica asociada<sup>6-9</sup>. El FLP es un calcioantagonista de la familia de las dihidropiridinas de eficacia comprobada en el tratamiento de la HTA, como lo son los BB, D, IECA y otros CA.

### MATERIAL Y METODOS

Realizamos un estudio prospectivo multicéntrico, no controlado. Intervinieron 33 médicos investigadores de 26 centros de salud de la CC.AA. canaria, coordinados por dos unidades hospitalarias de hipertensión. Los criterios de inclusión elegidos fueron: pacientes hipertensos de ambos sexos con cifras de HTA leve-moderada definida como cifras de presión arterial diastólica (PAD) entre 95 y 144 mmHg, con edades comprendidas entre 18-80 años y que hubieran otorgado su consentimiento informado<sup>10</sup>.

Los criterios de exclusión fueron: insuficiencia cardíaca no compensada, alteraciones del ritmo cardíaco, enfermedades agudas o malignas, conectivopatías, tratamiento antidepressivo con inhibidores de la monoamino-oxidasa, hipertensión de origen secundario, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio dentro de los seis meses previos al inicio del estudio, insuficiencia renal (creatinina en suero superior a 1,5 mg/dl), proteinuria, leucopenia (< 3.000/ml), diabetes mellitus tipo I y II, insuficiencia hepática manifiesta y embarazo.

Recibido: 3-XI-95.

En versión definitiva: 8-II-96.

Aceptado: 8-II-96.

Correspondencia: Dr. J. Javier García Pérez.

Servicio de Nefrología.

Hospital Nuestra Señora de la Candelaria.

Carretera del Rosario, s/n. San Pío, X.

Santa Cruz de Tenerife. Canarias. España.

Los pacientes fueron controlados de forma ambulatoria. La medición de la PA se realizó con el paciente en posición sentada, tras diez minutos de reposo, y con el brazo apoyado y a la altura cardíaca, siempre por el mismo observador. Cada paciente tenía asignado su médico correspondiente. Se empleó un esfigmomanómetro de mercurio previamente calibrado. Se utilizaron la fase I y V de Korotkoff para la presión arterial sistólica (PAS) y PAD respectivamente, ajustando las medidas a intervalos de 2 mmHg.

Se recibieron 233 protocolos, de los cuales 60 fueron rechazados: 26 por diabetes, seis por HTA severa y 26 por incumplimiento del protocolo de seguimiento. De los 175 pacientes válidos para el análisis, 95 (54 %) eran varones y 80 (45 %) mujeres, con una edad media de  $55,7 \pm 10,9$  años (R: 17-84), sin diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres. De acuerdo a la severidad de la HTA, 113 (64,5 %) fueron clasificados como leves y 62 (35,4 %) como moderados. Setenta y nueve enfermos (45 %) no tenían antecedentes de tratamiento hipotensor, mientras 103 (56 %) habían recibido medicación antihipertensiva que habían abandonado o fue ineficaz. Durante el período de estudio, 101 enfermos (57,8 %) tomaban algún tipo de medicación (tabla I) en relación con otras patologías asociadas.

**Tabla I.** Medicación concomitante durante el período de estudio (n = 175)

Hipolipemiantes:	27 (15,4 %)
AINE:	23 (13,1 %)
Benzodiacepinas:	9 (5,14 %)
Antiasmáticos:	10 (5,71 %)
Antiulcerosos:	6 (3,43 %)
Vasodilatadores P:	5 (2,80 %)
Venotropos:	4 (2,29 %)
Otros:	17 (9,84 %) < de 2 % cada uno
Sn medicación:	74 (45,0 %)

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos; P: Periféricos.

Todos los pacientes fueron sometidos a dos semanas de «lavado» independientemente de la toma previa o no de hipotensores, con medición en ambos brazos de la PA al inicio y al término de dicha fase, indicándose únicamente modificaciones en el estilo de vida (reducción de la ingesta de sal). Durante este período se comprobó el diagnóstico de HTA esencial leve-moderada y se seleccionaron aquellos pacientes que reunían criterios de inclusión y se podrían beneficiar de un tratamiento antihipertensivo con CA según las directrices de la OMS<sup>10</sup>.

En la primera visita, a todos los pacientes se les practicó anamnesis y exploración física completa, incluyendo estudio del fondo de ojo. Se realizó electrocardiograma y estudio analítico que incluía hemograma completo, urea, creatinina, ácido úrico, GOT, GPT, GGTP, coles-

terol total, triglicéridos, HDL colesterol, sodio, potasio, calcio, anormales y sedimento en orina, que fueron repetidos al segundo y sexto mes del seguimiento.

Tras el período de lavado, los pacientes iniciaron tratamiento con 5 mg de FLP-ER en dosis única por la mañana. Se realizaron controles de PA, frecuencia cardíaca y peso a los quince días y al primero, segundo, cuarto y sexto mes. En aquellos casos en los que tras el primer mes de tratamiento la PAD no alcanzó cifras inferiores a 95 mmHg, se asoció ENA. Si en la siguiente revisión no se alcanzaba el objetivo terapéutico, el paciente era excluido del estudio. Para la valoración de la respuesta de la PA al protocolo terapéutico se establecieron tres categorías para la PAS como para la PAD: respuesta excelente (RE) si la PAS  $\leq 140$  y para la PAD:  $\leq 90$ , con un descenso superior a 5 mmHg respecto a cifras basales; respuesta buena (RB) si PAS  $> 140$  y la PAD  $> 90$ , pero con un descenso mayor de 5 mmHg para ambas respecto a las cifras basales; y sin respuesta (SR) si la PAS  $> 140$  y PAD  $> 90$  y descenso de menos de 5 mmHg para ambas.

En cada visita se recogieron las manifestaciones espontáneas de los pacientes en cuanto a efectos secundarios (ES), siendo catalogados como: leves, si no interferían la vida habitual del enfermo y eran totalmente tolerables; moderados, cuando, aun siendo tolerados, interferían ligeramente en la actividad del paciente; o graves, si eran intolerables y modificaban de forma manifiesta la actividad del enfermo.

### Análisis de los datos

Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico ESTATISTICA/W (STATSOFT).

Se utilizó el test del  $\chi^2$  para las variables cualitativas y la prueba de Kolmogorof-Smirnov para el ajuste a una curva de Gauss. ANOVA con medidas repetidas para la comparación de medias de PA, utilizándose el test T de Tukey para comparaciones *post hoc* y el Friedman ANOVA para el estudio de variables categorizadas con medidas repetidas.

### RESULTADOS

Al final del período de estudio, 136 pacientes (77 %) para la PAD y 99 (56 %) para la PAS obtuvieron una respuesta hipotensora excelente. Después del primer mes del tratamiento, el felodipino en monoterapia fue capaz de lograr una respuesta antihipertensiva excelente en el 66,2 % de los casos para la PAD y en el 41 % para la PAS. Tras el primer mes, en 22 enfermos (12,5 %) cuya PAD no descendió por debajo de 95 mmHg se asoció ENA. Finalizaron el período de seguimiento un total de 26 pacientes

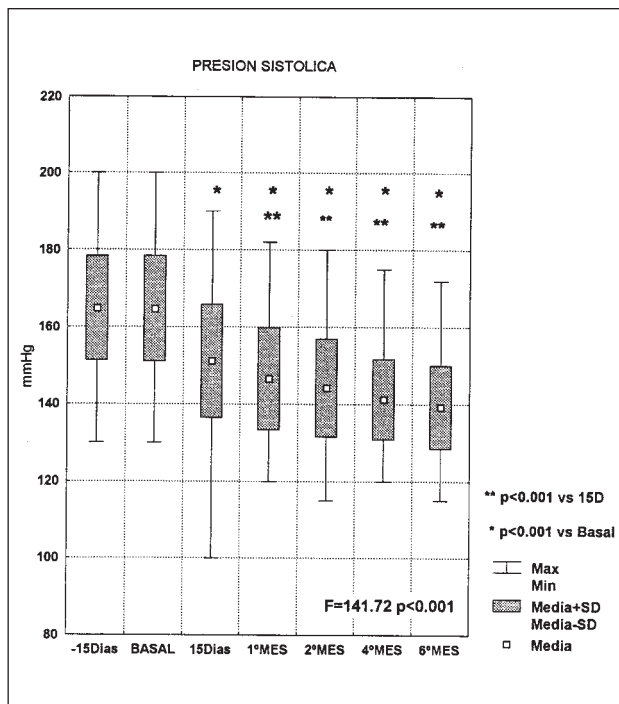


Fig. 1.—Evolución de la presión arterial sistólica en el grupo de pacientes con hipertensión leve-moderada, tratados únicamente con 5 mg de felodipino (n = 106).

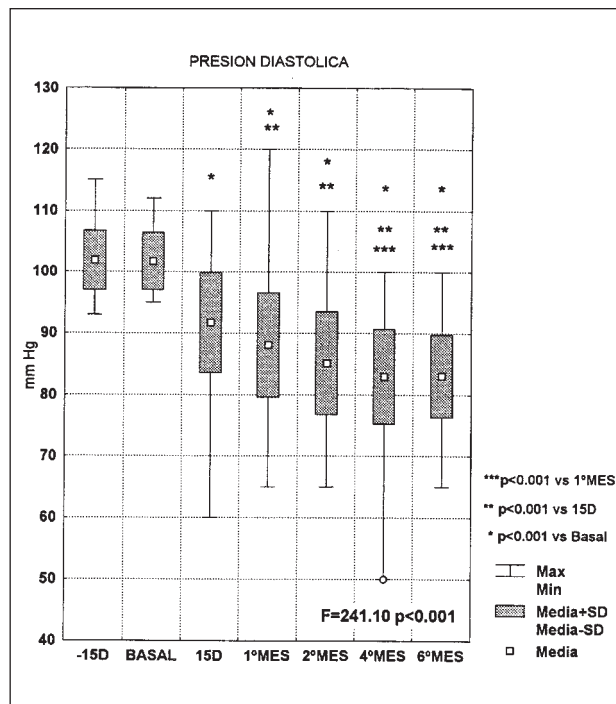


Fig. 2.—Evolución de la presión arterial diastólica en el grupo de pacientes con hipertensión leve-moderada, tratados únicamente con 5 mg de felodipino (n = 106).

(14,8 %) en doble terapia (cuatro casos de los inicialmente controlados precisaron la asociación de ENA por ascenso tensional). De esta forma, el número de enfermos controlados aumentó en un 10,8 % para la PAD y un 14,9 % para la PAS al final de los seis meses. En las figuras 1 y 2 se representa gráficamente la evolución de las cifras de PAS y PAD de aquellos pacientes tratados únicamente con felodipino.

El análisis de comparación múltiple de PAS y PAD para el grupo total, incluyendo los que precisaron ENA a lo largo del estudio, mostró unos efectos totales significativos (F = 148,5, p < 0,001, para la PAS, y F = 276, p < 0,001, para la PAD), con diferencias significativas entre los sucesivos períodos de control, excepto entre la PA basal vs. la obtenida al comienzo del período de selección y a partir del segundo mes respecto a la basal.

En el momento basal, la PAS fue de 164,9 ± 14 mmHg, y la PAD, de 101,6 ± 4,7, experimentando un descenso al sexto mes hasta 140,2 ± 11,6 y 83,5 ± 8,1 mmHg, respectivamente.

No se produjo ningún accidente cardiovascular ni cerebrovascular a lo largo del estudio, como tampoco ningún otro hecho relevante. A lo largo del período de estudio, 36 pacientes fueron excluidos, ocho por efectos secundarios, 11 por mala respuesta y 17 por pérdida de seguimiento.

### Seguimiento de los parámetros analíticos y peso

De los parámetros analíticos estudiados, hemos observado un descenso significativo de la concentración plasmática de colesterol total desde 231 ± 27 mg/dl en el momento basal a 222 ± 31 mg/dl al sexto mes (p ≤ 0,001). También el nivel de triglicéridos se redujo desde 155 ± 82 mg/dl a 143 ± 60, aunque estas diferencias no tenían significación estadística. El peso descendió de 79,7 ± 12 kg a 78 ± 11,9 (p < 0,001). No se observaron variaciones significativas en el resto de los parámetros analíticos.

### Efectos secundarios

Cuando estudiamos los efectos secundarios (ES) analizando los 175 pacientes finalmente seleccionados, observamos que 22 (12,7 %) enfermos presentaron algún ES, de los que ocho (4,5 %) tuvieron que abandonar el tratamiento. No obstante, se analizaron los ES en los 233 pacientes inicialmente incluidos en el estudio. Fueron clasificados en leves, moderados y severos. En 37 casos (15,8 %) se recogió algún tipo de ES (13 leves, 15 moderados y 9 severos), con motivo de los cuales 13 de los pacientes (5,5 %) abandonaron el tratamiento, incluyendo todos los casos que presentaron reaccio-

nes severas. El tiempo medio de aparición de los ES fue de  $4 \pm 1,3$  semanas tras el inicio del tratamiento.

## DISCUSION

Los CA son eficaces como agentes de primera elección a la hora de descender la PA, con otros importantes efectos beneficiosos como la reducción de la placa de aterosclerosis en pacientes arterioscleróticos y la prevención de la cardiopatía isquémica<sup>4, 5, 11, 12</sup>. Sus efectos secundarios son limitados y previsibles, con ausencia de alteraciones metabólicas indeseables<sup>13</sup>. El FLP-ER en monoterapia ha demostrado su eficacia antihipertensiva en estudios controlados, con una adecuada respuesta hipotensora en más del 50 % de los pacientes con dosis entre 5 y 10 mg de FLP-ER, mientras una dosis menor (2,5 mg) no parece reducir adecuadamente las cifras tensionales<sup>14</sup>. El felodipino también ha demostrado su eficacia en asociaciones terapéuticas, con un aumento del porcentaje de pacientes controlados cuando se combina con BB o IECA<sup>14</sup>. Al final de nuestro estudio, la PAD tuvo una respuesta excelente en el 77 % de los pacientes y una respuesta buena en el 1,7 %, mientras que en la PAS las respuestas fueron 56,5 y 16 %, respectivamente, como expresión de una mayor acción de los fármacos sobre la PAD. De acuerdo con la OMS<sup>10</sup>, y en base a que descensos de la PAD de 5-6 mmHg se asocian a reducciones del riesgo de cardiopatía coronaria de un 20-25 %<sup>15</sup>, se logró un efecto terapéutico positivo en el 72,5 % de los casos para la PAS y en un 78,7 % para la PAD. Se ha establecido una relación lineal dosis-respuesta para la FLP-ER en dosis que oscilan entre 2,5 y 20 mg, tanto para la PAS como para la PAD. Así, el aumento del número de pacientes controlados referidos en otros trabajos<sup>14</sup> puede ser debido al aumento de la dosis. Sin embargo, en nuestro estudio aproximadamente 2/3 de los pacientes fueron controlados con excelente tolerabilidad con la utilización de dosis medias. También se ha observado una relación entre la dosis y la aparición de ES, existiendo diferencias significativas entre las dosificaciones de 2,5-5 mg y 10 mg de FLP<sup>16</sup>. La baja frecuencia de aparición de ES en nuestro estudio apoyaría el protocolo terapéutico empleado. La máxima respuesta antihipertensiva, tanto para la PAS, PAD como PAM, se logró al segundo mes de tratamiento, tanto en los pacientes que precisaron ENA como en los que no. A partir de ese momento, la PA continuó mostrando una tendencia al descenso paulatino, pero sin alcanzar significación estadística.

En conclusión, nuestro estudio muestra que los pacientes hipertensos leves-moderados pueden ser con-

trolados usando un protocolo terapéutico sencillo, presentando el empleado en este estudio un nivel de efectividad, seguridad y cumplimentación elevado.

## Bibliografía

1. Thom TJ, Epstein FH, Feldman JJ, Leaverton PE y Wolz M: *Total mortality and mortality from heart disease, cancer and stroke from 1950 to 1987 in 27 countries: highlights of trends and their interrelationships among causes of death*. US: DHHSPHS. National Institutes of Health; NIH, publ. n.º 93-3088. Washington DS, 1992.
2. *World Health Statistic Annual, 1991*. Ginebra, OMS, 1991.
3. Whelton PK y Brancoti F: Hypertension management in population. *Clin Exp Hypertens* 15:1147-1156, 1993.
4. Sever P, Beevers G, Bulpitt C, Lever A, Ramsay L, Reid Jy Swales J: Management guidelines in essential hypertension: report of the second working party of the British Hypertension Society. *Br Med J* 306:983-987, 1993.
5. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 153:154-183, 1993.
6. Kaplan NM: Calcium entry blockers in the treatment of hypertension. Current status and future prospects. *JAMA* 262:817-823, 1989.
7. Edgar B, Lundborg P y Regardh CG: Clinical pharmacokinetics of felodipine. A summary. *Drugs* 34 (suppl. 3):16-27, 1987.
8. Sandhl S, Edgear B y Gabelson M: Pharmacokinetic and blood pressure effects of felodipine in elderly hypertensive patients. *Clin Pharmacokinet* 14:374-383, 1988.
9. Mace PJ, Stallard TJ, Littler WA: Felodipine in hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 29:383-389, 1985.
10. Guidelines Sub-committee of the WHO/ISH Mild Hypertension Laison Committee 1993. Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization International Society of Hypertension meeting. *JHypertens* 11:905-918, 1993.
11. Yusuf S, Held P y Furberg C: Update of effects of calcium antagonist in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 67:1295-1297, 1991.
12. Zanchetti A: The antiatherogenic effects of antihypertensive drugs: experimental and clinical evidence. *Clin Exp Hypertens* 14:307-331, 1992.
13. Nielsen MR, Winkel QP, Ahlstrom F, Frinodt-Moller J, Bogerskov-Jensen I, Wickers-Nielsen N y Lassen E: Effects on plasma lipid during long term antihypertensive treatment with felodipine. *Drug Invest* 4:361-364, 1992.
14. Peter A, Toodd P y Diana F: Felodipine. A review of the pharmacology and therapeutic use of the extended release formulation in cardiovascular disorders. *Drugs* 44:251-277, 1992.
15. Collins R, Peto R, Godwin Jy MacMahons S: Blood pressure and coronary heart disease. *Lancet* 336:370-371, 1990.
16. Weber MA, Goldberg AI, Faison EP, Lipschutz KL, Shapiro DA, Nelson EB e Irvin JD: Extended-release felodipine in patients with mild to moderate hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 55:346-352, 1994.