

Monoterapia con nifedipina en los ancianos hipertensos: Estudio clínico controlado con placebo

P. Schnapp, H. Hermann*, P. Cernak**, J. Kahay***

Departamento de Medicina Geriátrica, Hospital General del Distrito, Bratislava. * Departamento de Medicina, Hospital General Metropolitano, Bratislava, ** Departamento de Medicina Geriátrica, Universidad Comenius, Escuela de Medicina, Bratislava, y Universidad Comenius, *** Escuela de Farmacología, Bratislava, Checoslovaquia.

Curr. Med. Res. Opin 1987; 10: 407-413

Resumen

Se llevó a cabo un estudio a doble ciego controlado con placebo para evaluar la idoneidad de la nifedipina de liberación retardada como monoterapia antihipertensiva en los ancianos. Tras un período sin medicación, se administraron comprimidos de nifedipina (20 mg/2 veces al día) seguido de un placebo equiparable, cada uno durante 4 semanas, a 23 pacientes de más de 60 años, con hipertensión esencial leve o moderada. La nifedipina redujo significativamente la presión arterial sistólica y diastólica y aumentó el ritmo del pulso tanto en posición supina como en ortostatismo. La presión arterial sistólica en posición supina pretratamiento demostró ser el mejor predictor de los descensos de la presión arterial en ambas posiciones. El descenso de la presión arterial media se correlacionó significativamente con las concentraciones plasmáticas de nifedipina. Se observaron cambios bioquímicos significativos con nifedipina, concretamente un aumento de los niveles séricos de K^+ y un descenso de los niveles de Na^+ , colesterol y triglicéridos. Los efectos secundarios fueron, en general, moderados y transitorios; no obstante, 3 pacientes abandonaron la prueba a causa de edema severo de la pierna.

Introducción

Los antagonistas del calcio, solos o en combinación con otros agentes antihipertensores, han venido ofreciendo una terapéutica alternativa en el tratamiento de la hipertensión en los últimos años (2, 3, 6, 7, 10). Se ha sugerido que los ancianos podían responder de un modo favorable (5). En vista de ello, se ha efectuado un estudio para evaluar la eficacia y tolerancia de la nifedipina[§] en los pacientes de más de 60 años.

Pacientes y métodos

Treinta pacientes (16 varones y 14 mujeres) con hipertensión esencial leve o moderada (OMS I-II) cuya edad promedio era de 69 años (límites 61 a 82) fueron reclutados para este estudio a doble ciego controlado con placebo. Ninguno de ellos tenía historia de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática, diabetes insulino-dependiente ni de otras enfermedades sistémicas graves. Se obtuvo consentimiento informado de cada uno de los pacientes en el momento de su admisión en la prueba.

Tras un período de una quincena de retirada del tratamiento previo, cada paciente recibió durante 4 semanas un comprimido de 20 mg de nifedipina dos veces al día a las 8 y a las 20 horas. A continuación se administraron los comprimidos de placebo durante otras cuatro semanas.

Durante el período del estudio los pacientes no recibieron ninguna otra medicación y fueron advertidos de que no

Palabras clave: Nifedipina — preparaciones de acción retardada - hipertensión - ancianos

§ Adalat Retard, marca registrada de Bayer

2

debían cambiar la dieta ni los hábitos diarios. Las mediciones de la presión arterial y del ritmo cardíaco tanto en posición supina como en ortostatismo fueron hechas por el mismo examinador 3 veces por semana entre las 10 y las 11 horas; la presión arterial se midió en el brazo derecho usando un esfigmomanómetro de mercurio. En cada ocasión se hicieron 3 mediciones y se registraron los valores medios de las fases I y V. La tolerancia al medicamento se evaluó mediante una lista de 10 puntos. Los pacientes fueron pesados al comienzo del estudio y al final de cada uno de los tres estadios.

Al final de la fase inicial sin medicamentos y después del estadio de tratamiento activo, se hizo a cada paciente un examen bioquímico, una radiografía y un ECG. Para evaluar la función del ventrículo izquierdo, se examinó la fracción de eyección (FE) y la disnea fraccional (DF) en 5 pacientes antes y al final del tratamiento activo mediante ecocardiografía en modo M. Se seleccionaron 7 pacientes para evaluar la relación entre la reducción de la presión arterial y la concentración plasmática de nifedipina, determinada por cromatografía líquida de gases (15). En todos los pacientes se determinó la presión arterial en posición supina y se extrajeron muestras de sangre a las 1, 2, 3, 7 y 11 horas de recibir la primera dosis de nifedipina.

Análisis estadístico

Se examinó la significación del descenso de la presión arterial y del ritmo cardíaco mediante un test t apareado de una salida, mientras que los cambios de los parámetros bioquímicos se analizaron mediante un test t apareado de doble salida.

Para analizar la relación de la reducción de la presión arterial con los valores pretratamiento se usó el análisis de regresión múltiple. Para calcular la probabilidad de al menos una conclusión errónea basada en los análisis citados se recurrió a la estadística t de Bonferroni (16). El análisis de regresión lineal se aplicó para estudiar la dependencia de la reducción de la presión arterial media con la concentración plasmática de nifedipina.

Resultados

Siete de los 30 pacientes admitidos a la prueba la abandonaron durante la fase sin medicamento; 4 debido a angina de pecho, 1 por fibrilación auricular y otros dos pacientes dejaron de cooperar. Por tanto, sólo 23 pacientes pasaron a la fase de tratamiento activo del estudio. De éstos, 3 fueron retirados a causa de los efectos secundarios y un paciente sufrió un accidente cerebrovascular que le ocasionó una hemiparesia incompleta; los datos clínicos disponibles de este caso no implicaron al tratamiento con nifedipina.

Presión arterial y ritmo cardíaco

En la tabla se describen con detalle las determinaciones de la presión arterial y el ritmo cardíaco al final de cada uno de los periodos del estudio.

Tabla I. Efectos de la Nifedipina sobre la presión arterial y el ritmo cardíaco: valores medios (\pm SEM) en 19 pacientes

Medición	Pretratamiento	Nifedipina	Placebo	Diferencia entre los periodos de placebo y nifedipina	Significación
Posición supina					
Sistólica (mmHg)	195.3 \pm 5.7	155.9 \pm 3.7	175.7 \pm 4.8	-19.8 \pm 3.39	p < 0.001
Diastólica (mmHg)	103.2 \pm 2.5	85.3 \pm 1.4	96.6 \pm 2.3	-11.3 \pm 2.07	p < 0.001
Ritmo cardíaco (latidos/min)	75.4 \pm 1.8	81.3 \pm 2.7	74.1 \pm 2.0	+7.6 \pm 2.57	p < 0.01
Ortostatismo					
Sistólica (mmHg)	192.6 \pm 5.6	146.2 \pm 3.6	167.2 \pm 5.0	-21.0 \pm 4.86	p < 0.001
Diastólica (mmHg)	106.8 \pm 2.3	84.9 \pm 1.9	97.7 \pm 1.7	-12.8 \pm 2.24	p < 0.001
Ritmo cardíaco (latidos/min)	84.6 \pm 2.7	86.5 \pm 2.6	78.2 \pm 1.9	+8.3 \pm 2.78	p < 0.005

El descenso de la presión arterial y el aumento del ritmo cardíaco atribuibles a la nifedipina fueron estadísticamente significativos sin diferencias significativas entre los valores en posición supina y en ortostatismo. Los valores de la presión arterial pretratamiento se correlacionaron mejor con las reducciones absolutas de la presión arterial que con los expresados como porcentaje de los correspondientes valores placebo. Todos los descensos de la presión arterial se correlacionaron directamente con el valor sistólico pretratamiento en posición supina. Para cada valor de la presión arterial y posición corporal, la relación con el correspondiente valor pretratamiento era mucho más débil (tabla II).

Tabla II. Relación de las reducciones absolutas de la presión arterial inducidas por la nifedipina con los valores de la presión arterial pretratamiento en 19 pacientes.

Diferencia entre los periodos de placebo y de nifedipina	r	Significación
Posición supina		
Sistólica	0.70 (0.70)	p < 0.001 (p < 0.001)
Diastólica	0.67 (0.57)	p < 0.002 (p < 0.02)
Ortostatismo		
Sistólica	0.45 (0.37)	p < 0.1 (p < 0.2)
Diastólica	0.63 (0.29)	p < 0.005 (p < 0.4)

Nota: los valores r se refieren a la regresión de los valores de la presión arterial sistólica pretratamiento en posición supina. los valores entre paréntesis se refieren a la regresión de los correspondientes valores de la presión arterial pretratamiento.

Química hemática

El análisis de los electrolitos séricos mostró un descenso del nivel de Na^+ acompañado de un aumento del nivel de K^+ ; ambos cambios fueron significativos. Se produjeron descensos significativos de los niveles de colesterol y triglicéridos séricos. El cambio en el nivel de la glucosa fue insignificante (tabla III).

Tabla III. Determinación de algunos parámetros bioquímicos antes y después del tratamiento con nifedipina: valores medios (\pm SEM) para 19 pacientes.

Parámetro	Pre-tratamiento	Nifedipina	Diferencia entre los valores nifedipina y pretratamiento	Significación
Sodio (mmol/l)	141.50 \pm 0.50	139.20 \pm 0.42	-2.31 \pm 0.59	p < 0.005
Potasio (mmol/l)	4.65 \pm 0.10	5.18 \pm 0.14	+0.53 \pm 0.17	p < 0.01
Colesterol (mmol/l)	5.91 \pm 0.24	5.21 \pm 0.20	-0.70 \pm 0.10	p < 0.001
HDL (mmol/l)	1.66 \pm 0.06	1.62 \pm 0.07	-0.04 \pm 0.05	p < 0.5
HDL colesterol	0.29 \pm 0.014	0.36 \pm 0.044	-0.07 \pm 0.04	p < 0.2
Triglicéridos (mmol/l)	2.12 \pm 0.35	1.66 \pm 0.40	-0.46 \pm 0.18	p < 0.02
Glucosa (mmol/l)	5.46 \pm 0.57	5.75 \pm 0.55	+0.29 \pm 0.33	p < 0.04

Ecocardiografía

En cuatro pacientes los valores FE y DF fueron del 42% al 68% y del 16% al 32%, respectivamente, tanto los valores de FE como de DF aumentaron tras la nifedipina, lo que refleja las mejoras de la función ventricular izquierda. En un paciente con valores basales alterados (FE del 35% y DF del 13%) se observó un descenso de ambos parámetros tras el tratamiento con nifedipina.

Niveles plasmáticos de nifedipina

Los análisis de regresión mostraron que existía una relación entre la presión arterial media (calculada como presión diastólica + 1/3 pulso) y la concentración plasmática de nifedipina ($r=0,61$, $p < 0,05$). La naturaleza de esta relación se muestra en la tabla IV: tanto la concentración

Tabla IV. Relación entre la concentración plasmática de nifedipina y el descenso de la presión arterial media: valores medios (\pm SEM) para 7 pacientes

Tiempo (horas)	Concentración de nifedipina (ng/ml)	Descenso de la presión arterial media (mmHg)	Significación
1	65.9 \pm 12.0	12.1 \pm 2.1	p < 0.05
2	84.1 \pm 8.7	13.1 \pm 3.4	p < 0.05
3	66.7 \pm 8.2	15.0 \pm 2.1	p < 0.05
7	46.1 \pm 8.5	13.6 \pm 2.7	p < 0.05
11	28.2 \pm 4.4	5.6 \pm 3.5	N.S.

N.S. = no significativo

plasmática de nifedipina como la reducción de la presión arterial media mostraron un pico, pero el efecto máximo del fármaco quedaba por detrás del valor de la concentración plasmática máxima de nifedipina.

Efectos adversos

La queja más común, cefalea, fue tan frecuente en las fases activas como en las de placebo. Por otra parte, la elevada incidencia durante el tratamiento activo, en comparación con la terapia placebo, de edema de la pierna (del tobillo y pretibial), sensación de rubor y quemazón, indica que estos fenómenos están más probablemente relacionados con el fármaco. Tres pacientes presentaron edema de la pierna a un grado tal que hizo necesario dar por terminado el tratamiento (tabla V). Sin embargo, el peso corporal permaneció inalterado durante el estudio.

Tabla V. Incidencia y severidad de los efectos secundarios durante el tratamiento: número de pacientes.

Efectos secundarios	Nifedipina			Placebo	
	Leve y transitorio	Moderado y transitorio	Severo, paciente eliminado	Leve y transitorio	Moderado y transitorio
Cefalea	5	4		5	4
Edema de la pierna	4	3	3	2	
Palpitaciones	4			3	
Rubor	3	3		2	
Debilidad	2	2		3	
Insomnio	2			2	
Vértigo	2			1	
Sensación de quemazón	2				
Calambres en las piernas	1			2	

Discusión

La nifedipina de liberación lenta (20 mg), administrada convenientemente dos veces al día, fue tan eficaz para reducir la presión arterial sistólica como la diastólica tanto en posición supina como en ortostatismo.

Por lo que respecta a la relación de la reducción de la presión arterial con los niveles pretratamiento, no podemos confirmar los hallazgos de que cada reducción de la presión arterial esté directamente relacionada con el correspondiente valor pretratamiento de la presión arterial (T). En la tabla II puede verse que la correlación entre la reducción de la presión arterial en ortostatismo y los

correspondientes valores pretratamiento no es significativa al nivel de $p=0.1$. Nuestros resultados demuestran que la presión arterial sistólica pretratamiento medida en posición supina es el mejor predictor aislado de la reducción de la presión arterial, sistólica o diastólica, determinada en posición supina o en ortostatismo.

La correlación entre el descenso de la presión arterial media y la concentración plasmática de nifedipina está de acuerdo con otros hallazgos (19).

Varios autores han informado de un efecto depresor de la nifedipina en sujetos con mala función del ventrículo izquierdo (1, 4, 9, 13, 21). Observamos que en un paciente el tratamiento con nifedipina redujo además el mal funcionamiento basal del ventrículo izquierdo. La significancia de este efecto a largo plazo no ha sido evaluada.

En nuestro estudio, un período relativamente corto de tiempo fue suficiente para inducir un cambio beneficioso de los lípidos séricos con el tratamiento con nifedipina. El descenso inesperado de los niveles de colesterol y triglicéridos séricos es interesante en vista del efecto antiaterógeno de los antagonistas del calcio observado en los estudios con animales (12).

Los datos disponibles en la literatura acerca del efecto de la nifedipina sobre los electrolitos séricos han sido controvertidos. En un estudio en el que la adición de nifedipina a un diurético y un beta-bloqueante dio lugar a una reducción del K^+ , se dedujo que la nifedipina debería combinarse con un diurético ahorrador de potasio (17). En otro estudio, la nifedipina no potenció el efecto calurético de un diurético, y se observó un aumento de la concentración de K^+ cuando la nifedipina se administraba sola (18). El descenso de los niveles de Na^+ y el aumento simultáneo de los niveles de K^+ , observados en nuestro estudio, podrían atribuirse posiblemente a la acción primaria de los antagonistas del calcio en los túbulos renales. Sin embargo, el mecanismo de esta acción no está aún suficiente aclarado (8, 11, 14, 20). Los efectos secundarios, aunque muy frecuentes al comienzo del tratamiento con nifedipina, fueron habitualmente leves y transitorios. El peso corporal en tres pacientes que abandonaron la prueba a causa de un edema de pierna no cambió, lo que sugiere una redistribución más que una retención de líquidos.

En conclusión, la nifedipina puede usarse efectivamente sola como agente de primera línea en los ancianos con hipertensión leve o moderada, en especial cuando los diuréticos están contraindicados. Sin embargo, parece necesaria experiencia clínica adicional a largo plazo para determinar su papel en el esquema terapéutico.

Agradecimientos

Manifestamos nuestro agradecimiento al Dr. P. Schnapp por su ayuda en el análisis estadístico. Los comprimidos de Adalat Retard y de placebo para este estudio fueron suministrados por cortesía de Bayer AG, Leverkusen, República Federal de Alemania.

Bibliografía

1. Anastassiader, C.J., (1980) Nifedipine and beta-blocker drugs. *Br. Med. J.*, 281, 1251-1252.
2. Aoki, K., (1979) Über die Wirkung eines Kalzium-Antagonisten (Nifedipine) bei Normo- und Hypertension. *Schwerpunkt Med.*, 2, 72-77.
3. Bianchetti, M.G., Beretta-Piccoli, C., Weidmann, P., Link, L., Boehringer, K., Ferner, C., and Morton, J.J., (1983) Calcium and blood pressure regulation in normal and hypertensive subjects. *Hypertension*, 5, Suppl. II, 57-65.
4. Brooks, N., Catell, M., Pidgeon, J., and Balcon, R., (1980) Unpredictable response to nifedipine in severe cardiac failure. *Br. Med. J.*, 281, 1324.
5. Buhler, F.R., (1983) Age and cardiovascular response adaptation. Determinants of an antihypertensive treatment concept primarily based on beta-blockers and calcium entry blockers. *Hypertension*, 5, Suppl. III, 94-100.
6. Ekelund, L.G., Ekelund, C., and Rossner, S. (1982) Antihypertensive effects at rest and during exercise of a calcium blocker, nifedipine, alone and in combination with metoprolol. *Acta Med. Scand.*, 212, 71-75.
7. Erne, P., Bolli, P., Bertel, O., Hulthen, U.L., Kiowski, W., Muller, F.B., and Buhler, F. (1983) Factors influencing the hypotensive effects of calcium antagonists. *Hypertension*, 5, Suppl. II, 97-102.
8. Garthoff, B., Kazda, S., Knorr, A., and Thomas, G. (1983) Factors involved in the antihypertensive action of calcium antagonists. *Hypertension*, 5, Suppl. II, 34-38.
9. Gillmer, D.J., and Kark, P., (1980) Pulmonary oedema precipitated by nifedipine. *Br. Med. J.*, 280, 1420-1421.
10. Goto, Y. (1983) Multicenter clinical studies on nifedipine (Bay a 1040 tablet) in the treatment of essential hypertension. In: «Asian Pacific Adalat Symposium. New therapy of Ischaemic Heart Disease and Hypertension», pp. 336-347. Eds.: K. Hashimoto and C. Kawai. Medical Tribune, Tokyo.
11. Hall, C.E., and Hungerford, S., (1984) Effect of nitrendipine on urine volume, osmolality, and electrolyte excretion in normal, adrenal-enucleate, and mononephrectomised rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 6, Suppl. 7, 1028-1031.
12. Henry, P.D. (1984) Calcium antagonists as antiatherogenic agents. In: «Calcium Antagonists and Cardiovascular Disease», pp. 209-213. Ed.: L.H. Opie. Raven Press, New York.
13. Ito, T., Hamada, T., Ochi, K., Matsuzaki, K., Kazatani, Y., Shigematsu, Y., Ishikawa, K., Imamura, Y., and Kokubu, T., (1983) The effects of nifedipine on systolic time intervals in patients with angina pectoris associated with hypertension. In: «Asian Pacific Adalat Symposium. New therapy of Ischaemic Heart Disease and Hypertension», pp. 143-148. Eds.: K. Hashimoto and C. Kawai. Medical Tribune, Tokyo.
14. Kazda, S., and Garthoff, B., (1983) Mechanismus der antihypertensiven Wirkung von Kalzium-antagonisten. In: «Neuere Entwicklungen in der Hochdrucktherapie», pp. 107-117. Eds.: A. Distler and Th. Philipp. Schattauer, Stuttgart-New York.
15. Kondo, S., Kuchiki, A., Yamamoto, K., Akimoto, K., Takahashi, K., Awata, N., and Sugimoto, I., (1980) Identification of nifedipine metabolites and their determination by gas chromatography. *Chem. Pharm. Bull.*, 28, 1-7.
16. Miller, R.G. Jr., (1966) «Simultaneous Statistical Inference». McGraw-Hill, New York.
17. Murphy, M.B., Scriven, A.J.I., and Dollery, C.T. (1983) Role of nifedipine in treatment of hypertension. *Br. Med. J.*, 287, 257-259.