

Utilidad clínica de la nifedipina de liberación prolongada en una cohorte de pacientes diabéticos hipertensos en México

Alberto Fco. Rubio Guerra,* Carlos García Gutiérrez,** Fernando Rodríguez Rergis**

RESUMEN

La diabetes mellitus ocurre en 46% de los pacientes hipertensos en México. Esta asociación aumenta hasta en 4 veces el riesgo de presentar un evento cardiovascular. **Objetivo:** Determinar la efectividad, tolerancia y seguridad de la nifedipina de liberación retardada en pacientes hipertensos diabéticos mexicanos. **Métodos:** Este estudio de farmacovigilancia de 12 semanas se realizó en consultorios de médicos mexicanos, los pacientes recibieron nifedipina de liberación retardada y regresaron en las semanas 4, 8 y 12. Únicamente se incluyeron los pacientes que concluyeron las visitas programadas. **Resultados:** Después de las 12 semanas 514 fueron válidos para el análisis de eficacia, en ellos la presión arterial disminuyó de $167 \pm 20.8/100.2 \pm 11.4$ mmHg a $136.6 \pm 13.4/84.1 \pm 6.7$ mmHg. La frecuencia cardíaca se redujo de 83.9 ± 11.2 X' a 78.0 ± 7.7 X'. ($p < 0.001$ en todas ellas). El 38.5% de los pacientes controlaron sus cifras tensionales $< 130/85$ con 30 mg del fármaco. La tolerabilidad del nifedipino de liberación prolongada fue buena en el 87% de los pacientes. **Conclusiones:** El nifedipino de liberación retardada tiene un lugar en el manejo antihipertensivo en los pacientes diabéticos hipertensos mexicanos. Mostrando una buena eficacia antihipertensiva, el tratamiento se asoció con una baja incidencia de efectos adversos.

Palabras clave: Hipertensión, diabetes mellitus, nifedipino, tolerabilidad.

La hipertensión arterial se presenta en el 46% de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en México, y de hecho, el 32% de estos pacientes son hipertensos conocidos al momento de hacer el diagnóstico de DM2. A su vez, la DM2 ocurre en el 16.4% de los pacientes hipertensos.¹

ABSTRACT

Diabetes occurs in 46% of hypertensive patients in Mexico. This association enhances up to 4 times the risk of a cardiovascular event. **Objective:** To determine the effectiveness, safety and tolerability of slow release nifedipine in mexican hypertensive diabetic patients. **Methods:** A 12-week, pharmacovigilance study was conducted in the offices of mexican general practitioners. All patients received slow-release nifedipine, they returned for follow-up visits at weeks 4, 8 and 12 of therapy. All diabetic patients previously or newly diagnosed with mild-to-moderate essential hypertension were included and received slow release nifedipine. **Results:** After twelve weeks, 514 patients were eligible for efficacy analysis, in them BP went down from $167 \pm 20.8/100.2 \pm 11.4$ mmHg to $136.6 \pm 13.4/84.1 \pm 6.7$ mmHg. Sitting heart rate (HR) was 83.9 ± 11.2 beats per minute (bpm) at the beginning, and it was 78.0 ± 7.7 bpm 12-weeks later. 38.5% of patients lowered blood pressure $< 130/85$ with 30 mg of the drug. Each of the differences was statistically significant ($p < 0.001$). Tolerability of both presentations of nifedipine was good in 87% of the patients. **Conclusion:** In Mexican diabetic antihypertensive patients slow-release nifedipine showed good antihypertensive efficacy, and treatment was associated with a low incidence of adverse events.

Key words: Diabetic hypertensive patients, nifedipine, tolerability.

Además del aspecto epidemiológico, la relación tiene una gran importancia desde el punto de vista pronóstico, ya que cada 10 mmHg de aumento en las cifras de presión sistólica, incrementa en 12% cualquier complicación relacionada con DM2, y en 11% los infartos miocárdicos en diabéticos.²

Aunado a las complicaciones cardiovasculares, esta asociación favorece el desarrollo de microalbuminuria y nefropatía diabética (la causa más común de enfermedad renal terminal en nuestro medio). De hecho, la coexistencia de DM2 e hipertensión eleva 6 veces el riesgo de desarrollar insuficiencia renal.³

* Alumno de Doctorado. Centro de Investigación y Estudios Avanzados. Instituto Politécnico Nacional. Investigador Asociado C. Clínica de Hipertensión Arterial del Hospital General de Ticomán SS DF.

** Departamento Médico, Bayer de México S.A. de C.V. División Farmacéutica.

Por otra parte, diversos estudios han demostrado que el control de las cifras de presión arterial reduce la proteinuria, la progresión a la nefropatía y la enfermedad cardiovascular en estos pacientes.^{2,3}

Los resultados del estudio UKPDS muestran que las cifras de presión diastólica son un factor de riesgo más importante que la glucemia para la presentación de infarto de miocardio fatal y no fatal.⁴

Tanto las guías de la Sociedad Europea de Hipertensión-Sociedad Europea de Cardiología (SEH-SEC), como el séptimo reporte del Comité para el Estudio y Manejo de la Hipertensión Arterial (JNC7), consideran iniciar manejo farmacológico a partir de cifras $\geq 130/80$ mmHg, y llevar tales valores a rangos $< 130/80$ mmHg, e incluso $< 120/70$ si presentan proteinuria de 24 horas mayor a 1 gramo.^{5,6}

Tradicionalmente los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) han sido considerados como la primera elección en el manejo de estos pacientes; sin embargo, tanto el JNC7 como las guías SEH-SEC consideran que el manejo inicial puede hacerse con cualquier grupo de fármacos, exceptuando bloqueadores alfa-adrenérgicos y antagonistas de la aldosterona.^{5,6}

Tanto la nifedipina con sistema de liberación osmótica (OROS), como la preparación centro cubierto (CC), liberan el fármaco de tal forma que se obtiene una concentración plasmática prácticamente constante durante todo el día, lo que evita la presencia de niveles elevados del medicamento a la circulación (lo que reduce efectos adversos) y mantiene un índice valle-pico de 81%. Ambas preparaciones se han utilizado con éxito en el manejo de la hipertensión arterial en sujetos mexicanos.⁷

El propósito de esta evaluación clínica es determinar la eficacia y tolerabilidad del nifedipino de liberación prolongada en pacientes mexicanos con hipertensión arterial y diabetes mellitus.

MATERIAL Y MÉTODOS

En esta evaluación clínica se incluyeron 514 pacientes diabéticos con hipertensión leve a moderada, (Cifras de presión arterial $> 140/90$ pero $< 180/110$ mmHg) provenientes de 27 centros en el país, quienes después de un periodo de lavado en su tratamiento antihipertensivo previo, iniciaron manejo antihipertensivo con 30 mg de nifedipino de liberación retardada una vez al día. Los pacientes fueron evaluados a las 4, 8 y 12 semanas, registrándose cifras de presión arterial por duplicado con esfigmomanómetro mercurial, después de un periodo de reposo

sentado de 5 minutos, dejando un lapso de al menos un minuto entre cada toma, con el brazaletes apropiado al grosor del brazo y sin deseo de miccionar. Se utilizó el mismo brazo en cada paciente durante todo el estudio, y se hicieron registros con el paciente sentado y parado en cada visita. También se hicieron mediciones de frecuencia cardiaca y peso corporal cada 4 semanas, así como registro de los efectos adversos. En cada visita la dosis podía ser incrementada a 60 mg del fármaco en caso de que la T/A persistiese $> 140/90$ mmHg.

Se excluyeron pacientes con alguno de los siguientes diagnósticos: Insuficiencia cardiaca, hepática (aminotransferasas séricas aumentadas a más del doble de su límite superior normal) y/o renal (creatinina > 2.5 mg/dL). Síndrome de malabsorción intestinal. Evento coronario agudo o enfermedad vascular cerebral en los últimos 6 meses. Hipertensión secundaria, evidencia de valvulopatía, bloqueo auriculoventricular o arritmia cardiaca. Historia de abuso de alcohol o drogas psicotrópicas. Pacientes con crisis convulsivas o con diabetes mellitus descontrolada (glucemia > 250 mg/dL). Pacientes embarazadas o lactando, historia de intolerancia a dihidropiridinas. Participación en otro estudio clínico 30 días previos al inicio del presente trabajo.

Los medicamentos no permitidos durante la evaluación clínica fueron: cualquier otro agente antihipertensivo, antidepresivos tricíclicos y/o inhibidores de la mono-amino-oxidasa, y cualquier fármaco de investigación en los últimos 30 días.

Los datos se presentan como media \pm desviación estándar, el análisis estadístico se realizó con pruebas de T pareadas para cada variable (T/A, peso, frecuencia cardiaca), con un intervalo de confianza del 95%. La normalidad se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk, se consideró como significativa una $p < 0.05$.

Para el análisis de tolerabilidad las reacciones adversas se incluyeron en una tabla de frecuencias.

RESULTADOS

Las características basales de los pacientes se describen en el *cuadro I*. De ellos, 429 recibieron nifedipino de liberación prolongada en dosis de 30 mg al día, y 85 pacientes la recibieron en dosis de 60 mg al día.

A las 12 semanas, 514 pacientes fueron elegibles para el análisis de eficacia; en el 73.3% se logró un control adecuado de la presión arterial ($167 \pm 20.8/100.2 \pm 11.4$ mmHg a $136.6 \pm 13.4/84.1 \pm 6.7$

mmHg. $P < 0.001$). 32% de los pacientes controlaron sus cifras tensionales $< 130/85$ con 30 mg del fármaco (*Cuadro II*). El comportamiento de la presión arterial por visita se muestra en la *figura 1*. La frecuencia cardiaca se redujo de 83.9 ± 11.2 X' a 78.0 ± 7.7 X'. ($p < 0.001$).

La tolerabilidad del nifedipino de liberación prolongada fue buena en el 87% de los pacientes. Se reportaron eventos adversos en 12.8%; los más frecuentes fueron cefalea (6.9%), edema pretibial (2.6%) y mareo (2.3%).

El intervalo de confianza de 95% para diferencias en la presión arterial fue de -30.3 , -28.2 para la sistólica y -18.3 , -16.9 para la diastólica, en ambos casos con $p < 0.001$.

DISCUSIÓN

En esta evaluación clínica de farmacovigilancia encontramos que el nifedipino de liberación retardada es eficaz y seguro en el control de la hipertensión arterial en pacientes hipertensos diabéticos mexicanos, ofreciendo un efecto terapéutico adecuado, con un aceptable perfil de tolerabilidad. La vida media del fármaco, así como sus propiedades farmacológicas, permiten el control de la hipertensión arterial durante todo el día con una sola administración de 30 mg del fármaco en un porcentaje importante de los pacientes.⁷

Cuadro I. Características basales de los pacientes.

Edad	58.2 \pm 11.2 años
Género (Mujeres)	313 (61%)
Índice de masa corporal	28.6 \pm 5.0
Peso	74.8 \pm 15.2 kg
Estatura	161.5 \pm 9.5 cm
Historia de HTA	55.9 meses

El tratamiento del paciente hipertenso con DM2 debe iniciarse, –como en todo paciente hipertenso– con modificaciones al estilo de vida, tales como reducción de peso, dieta baja en sodio y grasas saturadas, un programa racional de ejercicio (tomando en cuenta limitaciones potenciales secundarias a neuropatía).⁸ No debe descuidarse el control intensivo de la glucosa, manteniendo la glucemia de ayuno por debajo de 100 mg/dL.⁹

A pesar de la controversia sobre los bloqueadores del calcio de los últimos años, varios estudios demostraron que las dihidropiridinas también reducen las complicaciones cardiovasculares de estos pacientes, siempre que se alcancen cifras de presión diastólica por debajo de los 85 mmHg con preparados de vida media larga, como las usadas en este estudio.² De hecho, en la cohorte de diabéticos del estudio ALLHAT, la dihidropiridina amlodipina fue tan efectiva como la clortalidona en reducir la enfermedad coronaria.⁶ En el análisis de los pacientes diabéticos incluidos en el estudio Syst-Eur, se encontró una reducción del 55% en la mortalidad total, del 76% en la mortalidad cardiovascular, una reducción del 69% en

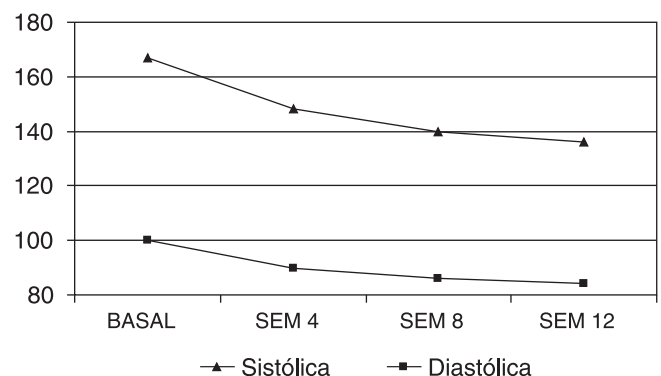


Figura 1. Comportamiento de la presión arterial en las distintas visitas.

Cuadro II. Eficacia de la nifedipina de acción prolongada en pacientes hipertensos con diabetes mellitus 2.

Rango	30 MG N (%)	60 MG N (%)	Total N (%)
P/A sistólica ≤ 120 y P/A diastólica ≤ 80	72 (14)	3 (0.5)	75 (14.6)
P/A sistólica ≤ 130 y P/A diastólica ≤ 85	93 (18.1)	15 (2.9)	108 (21)
P/A sistólica ≤ 140 y P/A diastólica ≤ 90	162 (31.5)	28 (5.4)	190 (37)
P/A sistólica ≤ 160 y P/A diastólica ≤ 100	85 (16.5)	33 (6.4)	118 (23)
P/A sistólica ≤ 180 y P/A diastólica ≤ 110	16 (3)	5 (1)	21 (4.1)
P/A sistólica > 180 y P/A diastólica > 110	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
Total	429 (83)	85 (17)	514 (100)

la incidencia de eventos cardíacos fatales y no fatales, así como del 73% en la aparición de enfermedad vascular cerebral en sujetos ancianos diabéticos con hipertensión sistólica que recibieron la dihidropiridina nitrendipina.¹⁰ Finalmente, en el ABCD2, la nitrendipina fue equivalente al lisinopril en la prevención de enfermedad vascular cerebral.⁶

En cuanto a la función renal, si bien los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son más eficaces y rápidos para reducir la proteinuria en el diabético, al analizar la función renal hay reportes que no han encontrado diferencias a largo plazo entre IECA y dihidropiridinas, particularmente nitrendipina.¹¹ De hecho, en el ABCD2, la nitrendipina también fue similar al lisinopril para prevenir desarrollo de albuminuria en sujetos diabéticos.⁶

Lo comentado en los párrafos previos muy probablemente se deba a la capacidad de los antagonistas del calcio para bloquear los efectos de endotelina sobre la proliferación mesangial.¹³ Además, las dihidropiridinas reducen la expresión de las moléculas de adhesión ICAM-1 y E-selectina, lo que previene la infiltración leucocitaria hacia la pared arterial, así como en el riñón. En ratas diabéticas se ha acompañado de disminución del daño renal y de la proteinuria; esta acción no se ha observado con otros antihipertensivos.¹⁴

La mayoría de los reportes nos muestran que el 70% de los pacientes requieren más de un fármaco para controlar sus cifras tensionales.² En el propio UKPDS el 30% de ellos requirieron 3 medicamentos para lograr cifras < 142/82.⁴ Barrón reportó que solamente el 20.7% de 562 pacientes hipertensos diabéticos lograron cifras metas con dihidropiridinas.¹⁵

En nuestro estudio, el 32% de los sujetos controlaron sus cifras tensionales < 130/85 con monodosis, y aunque la población restante no logró dicha meta, 76.3% de los pacientes lograron cifras < 140/90 con 30 mg de nifedipina de liberación retardada, lo que es un hecho poco común en los sujetos hipertensos diabéticos, de hecho establece que la mayor susceptibilidad a la nifedipina de nuestra población, descrita por nosotros previamente, también sucede en el sujeto hipertenso diabético.⁶

Por lo anterior, la mayoría de los pacientes diabéticos hipertensos requerirán de una combinación de antihipertensivos para su control. Tales combinaciones pueden ofrecer beneficios adicionales, como mejor control metabólico (calcioantagonista/ IECA), mejor control antihipertensivo, mayor nefroprotección y mejor apego en preparados en una sola tableta.^{12,16} Y aunque hoy en día los estudios clínicos no

proporcionan datos que nos orienten sobre cuál es la mejor combinación para manejar a estos pacientes, la evidencia disponible nos permite recomendar un antagonista del calcio con un IECA; ello disminuye el riesgo cardiovascular a estos pacientes y ofrece mayor nefroprotección. Los resultados de nuestro estudio indican que las combinaciones que incluyan a la nifedipina de liberación prolongada tendrán mayores posibilidades de éxito terapéutico con menos dosis de fármacos, lo que traduciría mayor tolerancia.^{2,12}

Es importante señalar que no sólo deben controlarse las cifras de presión arterial de éstos sino también deben manejarse y reducir los demás factores de riesgo cardiovascular, particularmente lograr un control estricto de las cifras de glucemia y lipoproteínas de baja densidad, así como evitar el hábito de fumar, pues sólo de esa manera se podrá lograr reducir el riesgo cardiovascular (y renal) de estos pacientes y ofrecerles un real beneficio en cuanto a la calidad y esperanza de vida.⁸

En conclusión, nuestros resultados sugieren que el manejo farmacológico inicial de la hipertensión en el sujeto diabético puede hacerse con nifedipina de liberación retardada, lo que se acompaña de un porcentaje alto (38.5%) de control de las cifras de presión arterial con monoterapia de 30 mg diarios.

En base a la respuesta y de no lograrse la meta de cifras < 130/80 mmHg, se decidirá la utilización de otro fármaco, de preferencia un IECA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Velázquez O, Rosas M, Lara A y cols. Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México. *Arch Cardiol Mex* 2003; 73: 62-77.
2. Rubio AF, Lozano JJ, Vargas G, Rodríguez L, Garrido H. Manejo de la hipertensión arterial en el paciente con diabetes mellitus. La evidencia a raíz de los grandes ensayos clínicos. *Med Int Mex* 2002; 18: 195-199.
3. Kaplan NM. Management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: Guidelines based on current evidence. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1079-1083.
4. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
5. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
6. The seven report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
7. Rubio AF, García C, Rodríguez F. La eficacia y la tolerabilidad del nifedipino de liberación osmótica en pacientes hipertensos mexicanos. *Med Int Mex* 2004; 20: 38-42.

8. American Diabetes Association. Hypertension management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: S65-S67.
9. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: S5-S10.
10. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH et al, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial Investigators. Effect of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-684.
11. Fogari R, Zoppi A, Carradi L et al. Long-term effects of ramipril and nitrendipine on albuminuria in hypertensive patients with type II diabetes and impaired renal function. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 47-53.
12. Rubio AF, Treviño CJ, Vargas G, Arceo A, Lozano JJ, Rodríguez L. Renoprotective effects of the combination trandolapril/verapamil in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Clin Drug Invest* 2002; 22: 541-546.
13. Kaasjager KA, Koomans HA, Rabelink TJ. Effectiveness of enalapril versus nifedipine to antagonize blood pressure and the renal response to endothelin in humans. *Hypertension* 1995; 25: 620-625.
14. Rubio AF, Arceo A, Vargas G, Rodríguez L, Lozano JJ, Treviño C. The effect of trandolapril and its fixed-dose combination with verapamil on proteinuria in normotensive adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1688-1691.
15. Barron JJ, Al-Zakwani I, Iarocci T. Quality of care and attributable healthcare costs in diabetic hypertensive patients initiated on calcium antagonist therapy. *Clin Drug Invest* 2004; 24: 641-649.
16. Fernández R, Puig JC, Rodríguez JC, Garrido J, Redon J. Effect of two antihypertensive combinations on metabolic control in type-2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomized double-blind study. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 849-856.

Dirección para correspondencia:

Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra
Plan de San Luis S/N Esq. Bandera.
Col. Ticomán. México, D.F. 07330.
Tel y Fax (5) 754 39 39.
clinhta@hotmail.com