

# Evaluación del diltiazem de liberación prolongada como antihipertensivo

Dres. Hugo Senra<sup>1</sup>, Roberto Paganini<sup>2</sup>, Eduardo Benkel<sup>2</sup>, Nelson Marino<sup>2</sup>

## Resumen

*Se estudiaron 15 pacientes con presurometría (MAPA) pre y postratamiento durante cuatro semanas con diltiazem de liberación prolongada (180 y 240 mg) como terapia única o aditiva, para evaluar su efecto antihipertensivo.*

*Los promedios de presión arterial y las cargas globales, sistólicas y diastólicas descendieron significativamente.*

*Los promedios y las cargas desglosadas también descendieron en forma coherente y significativa.*

*La frecuencia cardíaca mínima (por Holter) fue 48 cpm pretratamiento y 47 cpm postratamiento y la frecuencia cardíaca promedio pretratamiento de 79 cpm pasó a 73 cpm postratamiento ( $p=0,043$ ).*

*Un paciente abandonó por cefaleas, no hubo aumento significativo de la conducción aurículo ventricular.*

*Estos resultados permiten afirmar que el diltiazem de liberación prolongada es efectivo para descender las cifras tensionales en forma mantenida durante 24 horas tanto desde el punto de vista estadístico como clínico.*

*La falta de taquicardia refleja es actualmente un efecto deseado en el tratamiento antihipertensivo de pacientes con cardiopatía isquémica.*

**Palabras clave:** Hipertensión-terapia  
Diltiazem-uso terapéutico

## Introducción

Los calcioantagonistas constituyen un grupo heterogéneo de fármacos. Químicamente pueden ser divididos en tres grandes grupos<sup>(1)</sup>:

- fenilalkilaminas, cuyo exponente es el verapamil;
- dihidropiridinas, ejemplo la nifedipina;
- benzotiazepinas, de las cuales el diltiazem es el de uso común en la práctica médica.

De estos tres grupos, el de las dihidropiridinas es el que ha sido más ampliamente usado para el tratamiento de la hipertensión arterial. A pesar de su eficacia para disminuir

las cifras de tensión arterial en el hipertenso, últimamente el uso de las formas de absorción rápida ha sido puesto en tela de juicio por la mayor intensidad de efectos secundarios y la posibilidad de aumentar la mortalidad cuando se usan en dosis mayores<sup>(2-4)</sup>. El uso de diltiazem como antihipertensivo es relativamente reciente (15 años aproximadamente) y sobre todo se ha extendido desde la aparición de formulaciones con dosis mayores del fármaco de absorción y liberación lenta<sup>(5-7)</sup>, que permiten su uso en monoterapia en monodosis, lo que redundó en un mejor cumplimiento y mayor adhesión al tratamiento<sup>(7-9)</sup>.

Estos hechos justifican que se estudie la eficacia del diltiazem de liberación prolongada para el control de la hipertensión arterial, ya sea como único fármaco o asociado a otras terapéuticas.

El objetivo principal fue comprobar que el diltiazem de liberación prolongada descendié las cifras tensionales en las 24 horas siguientes a su administración, tanto como terapia única o combinada (aditiva).

El objetivo secundario fue evaluar los efectos indesea-

1. Director Técnico de Praxis Cardiovascular

2. Integrantes del Cuerpo Técnico de Praxis Cardiovascular.

Correspondencia: Dr. Roberto Paganini

Guayaquí 3139, Montevideo. Tel.: 79 75 41/78 65 93

Recibido: 2/10/96

Aceptado: 29/11/96

Fuente de apoyo: Laboratorios Gramon/Bagó. Apoyo en aporte de fármacos y recursos financieros para la realización de los estudios paraclinicos.

bles del tratamiento, destacando la falta de taquicardia refleja producida por el fármaco o aun la reducción de la frecuencia cardíaca.

### Material y método

En este ensayo se utilizó una metodología para evaluar la eficacia de un fármaco antihipertensivo, orientada a remedar y reflejar las condiciones habituales de la práctica clínica.

De acuerdo a este criterio se incluyeron 15 pacientes de nuestra práctica clínica, en su totalidad hipertensos previamente reconocidos como tales, los cuales, al momento de ser examinados presentaban cifras tensionales por encima de lo normal ( $\geq 140/90$  mmHg).

Fueron 8 (57%) hombres y 7 mujeres entre 51 y 69 años (media  $60 \pm 4$  años).

Siete de ellos recibían tratamiento antihipertensivo previo variado (alfa-metil dopa, furosemide, amlodipina, enalapril).

Las cifras tensionales (por esfigmomanometría), promedio en el grupo, fueron 163/99 mmHg. En seis de ellos la terapia fue aditiva y en uno (amlodipina) fue de sustitución. El resto no recibía fármacos antihipertensivos previamente.

Las tomas de tensión arterial se realizaron con un esfigmomanómetro de mercurio, con el paciente en posición sentada, después de 15 minutos de reposo, de haber evacuado la vejiga y no haber fumado dos horas antes<sup>(11)</sup>.

Se realizó asimismo una evaluación clínica y electrocardiográfica.

Se confirmó por presurometría (monitoreo ambulatorio de presión arterial) de 24 horas que el paciente era hipertenso aunque recibiera tratamiento. Se usó como criterio de inclusión cifras de promedio diurno mayores o iguales a 140/90 mmHg.

Para la realización de la presurometría se utilizaron equipos de tipo auscultatorio aprobados por la FDA (Estados Unidos) programados para registrar cada 15 minutos durante la vigilia (verdadera) y cada 30 minutos durante el descanso (verdadero) (SunTech/Accutracker, Estados Unidos)<sup>(12,13)</sup>.

También fueron estudiados por Holter para cuya realización se utilizó equipo de registro sobre cassette Hill/Med y para el análisis, programa MDS Premier.

Los criterios de exclusión fueron: presencia de elementos clínicos de función cardiovascular, que contraindicaran tratamiento con diltiazem, crisis hipertensiva, bradicardia menor de 60 cpm o bloqueo aurículo-ventricular de primer grado o mayor en el ECG basal, tratamiento con beta-bloqueantes (salvo que se deseara sustitución), estar tomando otro anticálcico, MAPA que no

confirmara hipertensión o que mostrara hipertensión límite.

Luego se procedió a tratar los pacientes con diltiazem, en dosis de 180 o 240 mg en una única toma a las 8 de la mañana.

Se administró 180 mg por día y se aumentó a 240 mg si a los siete días las cifras tensionales permanecían iguales o mayores que en el control inicial.

En aquellos pacientes que en el control inicial tenían cifras de presión arterial (PA) mayores de 160/110 mmHg, se comenzó directamente con 240 mg.

Se realizó seguimiento semanal con evaluación clínica durante cuatro semanas.

Al fin de la cuarta semana se realizó una nueva evaluación clínica y se repitieron los estudios de MAPA y Holter.

En relación al objetivo primario se compararon los siguientes parámetros pre y postratamiento mediante MAPA<sup>(12,13)</sup>: promedio de PA sistólico global (24 horas), promedio diastólico global, promedios sistólicos y diastólicos desglosados: diurnos y nocturnos, cifras máximas sistólicas y diastólicas, cargas globales y desglosadas diurnas y nocturnas e índices de desvío promedio total.

En relación al objetivo secundario (evaluación de efectos secundarios) se analizaron los siguientes elementos pre y postratamiento mediante evaluación clínica, MAPA y Holter: síntomas clínicos, frecuencia cardíaca promedio, frecuencia cardíaca mínima, presión arterial sistólica y diastólica, empeoramiento o aparición de arritmias de cualquier tipo, trastornos de la conducción.

El cálculo estadístico se realizó con Software apropiado calculándose los promedios y sus desvíos estándar y aplicándose la prueba de las comparaciones pareadas para rechazar la hipótesis de que M pretratamiento es igual o mayor que M postratamiento<sup>(14-16)</sup>. Se consideró estadísticamente significativo los valores de p menores o iguales de 0,01.

Se utilizó el criterio de "intención de tratar", por lo que el abandono por efectos indeseables o la retirada del estudio por cifras elevadas que obligaran a agregar o sustituir el fármaco, se consideró como fracaso del tratamiento. Se consideraron los valores postratamiento de esos casos, como incambiados en el análisis estadístico.

Existe múltiple experiencia previa en cuanto a la adecuación de este tamaño muestral para este tipo de estudios, lo cual se debe a que la variación interindividual se minimiza al estudiar el mismo paciente antes y después del tratamiento, lo mismo sucede con la variación intraindividual que también se minimiza al obtener múltiples medidas de un mismo paciente (61 medidas con 98% de tomas aceptables), antes y después del tratamiento<sup>(19)</sup>.

prolongada

El estudio fue realizado bajo normas éticas internacionales y con el consentimiento informado del paciente.

### **Resultados**

Quince pacientes fueron incluidos en el estudio, de ellos uno abandonó por cefalea, los 14 restantes cumplieron el período de tratamiento de cuatro semanas.

En la tabla 1 se observan los resultados de los paráme-

metros.

El análisis de los promedios globales sistólico y diastólico así como las cargas globales y el índice de desviación total muestra que se provocó un descenso postratamiento de las cifras tensionales en forma global y coherente (figuras 1 y 2). Los valores de p para estas diferencias fueron todos significativos o muy significativos.

Los valores sistólicos y diastólicos máximos también descendieron (180 a 164 mmHg  $p < 0,0015$  y 116 a 103 mmHg  $p < 0,001$ ).

Por su parte, el análisis de las cifras en forma desglosada para la vigilia y la noche también muestra un descenso







