

Evaluación del diltiazem de liberación prolongada como antihipertensivo

Dres. Hugo Senra¹, Roberto Paganini², Eduardo Benkel², Nelson Marino²

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⁽¹⁾:

- 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⁽²⁻⁴⁾. 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⁽⁵⁻⁷⁾, que permiten su uso en monoterapia en monodosis, lo que redundó en un mejor cumplimiento y mayor adhesión al tratamiento⁽⁷⁻⁹⁾.

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 descendiendo 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 ± 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⁽¹¹⁾.

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)^(12,13).

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^(12,13): 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⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. 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⁽¹⁹⁾.

Tabla 1

Variable	Pre (mmHg)	Post (mmHg)	Significación
Promedio sistólico global	139	130	p<0,0004
Promedio diastólico global	91	81	p<0,0002
Promedio sistólico diurno	145	130	p<0,001
Promedio diastólico diurno	93	83	p<0,001
Promedio sistólico nocturno	122	115	p<0,002 NS
Promedio diastólico nocturno	80	72	p<0,004
Máxima global sistólica	180	164	p<0,00015
Máxima global diastólica	116	103	p<0,013

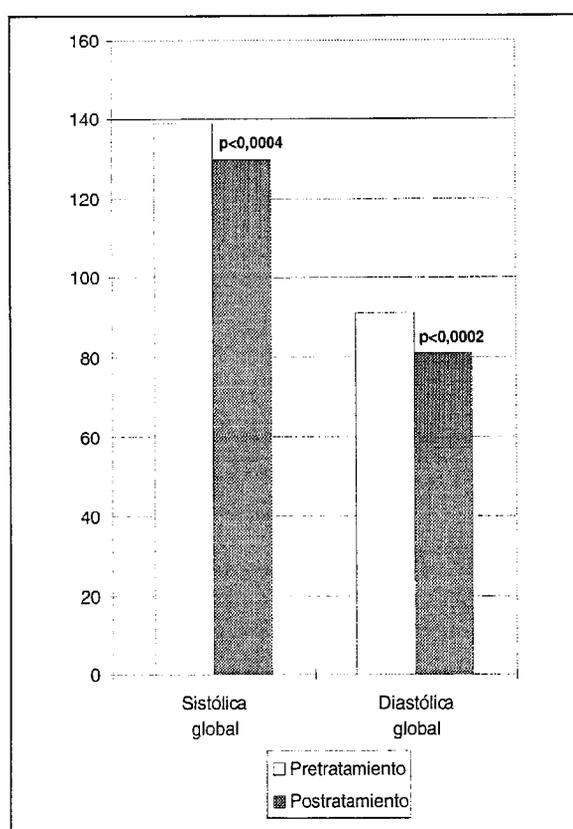


Figura 1. Diagrama con los promedios globales antes y después del tratamiento con diltiazem de liberación prolongada

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-

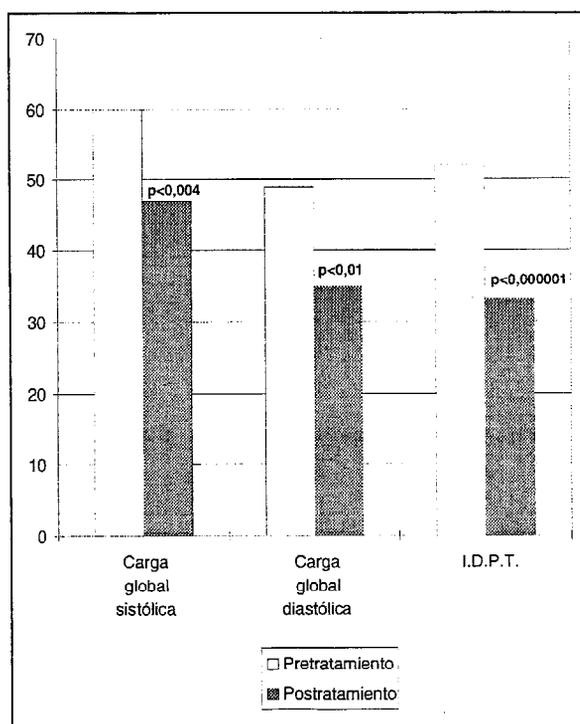


Figura 2. Cargas globales e índice de desvío promedio total antes y después del tratamiento con diltiazem de liberación prolongada

tros pre y postratamiento y el valor de significación de la prueba.

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

Tabla 2

Variable	Pre (%)	Post (%)	Significación
Carga diurna sistólica	61	37	p<0,002
Carga diurna diastólica	57	29	p<0,001
Carga nocturna sistólica	54	43	p<0,01
Carga nocturna diastólica	38	23	p<0,0098
Carga global sistólica	60	47	p<0,004
Carga global diastólica	49	35	p<0,01
I. Desvío promedio total	52	33	p<0,000001

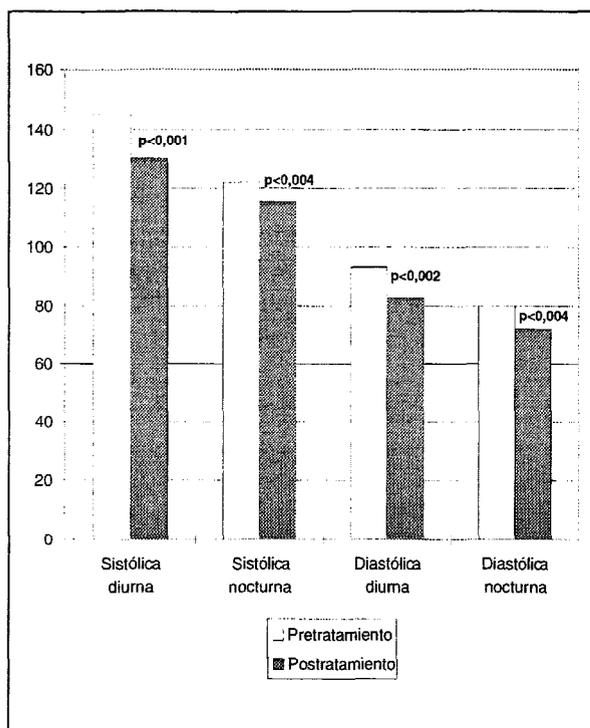


Figura 3. Diagrama con los promedios desglosados antes y después del tratamiento con diltiazem de liberación prolongada

estadísticamente significativo en los promedios y en las cargas tanto sistólicas como diastólicas luego del tratamiento (figura 3 y 4) (tabla 2).

En relación a los efectos secundarios menores, ya hemos mencionado que un paciente abandonó por cefalea. Otros cuatro relataron cefalea con las primeras dosis, que cedió con analgésicos menores. Otro presentó edema de miembros inferiores. En ninguno de estos casos fue necesario discontinuar el tratamiento.

Otros efectos secundarios destacables (hipotensión, bradicardia extrema, arritmias o bloqueos), no estuvieron presentes como lo muestra el hecho que las frecuencias cardíacas promedio pre y postratamiento (78 a 73 cpm) y

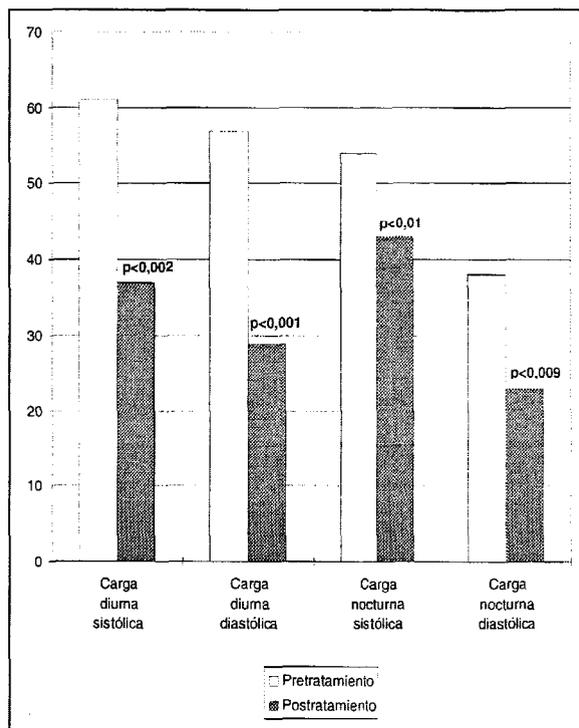


Figura 4. Cargas desglosadas antes y después del tratamiento con diltiazem de liberación prolongada

las frecuencias cardíacas mínimas pre y postratamiento (48 a 47 cpm) presentaron una diferencia de cinco y un latido respectivamente (p no significativa) (figura 5) (tabla 3). Asimismo, no hubo aumentos en el intervalo PR de más de 40 ms ni aumento del grado de bloqueo aurículo ventricular (AV).

No se observó aparición o empeoramiento de la arritmia en ningún paciente, salvo en uno con fibrilación auricular (FA) en quien los intervalos (RR) máximos nocturnos aumentaron ligeramente con respecto a los valores pretratamiento (de 2000 ms a 2200 ms).

Las cifras tensionales mínimas sistólicas pre y postratamiento descendieron de 105 mmHg a 102 mmHg

Tabla 3

Variable	Pre	Post	Significación
FC promedio	78 cpm	73 cpm	$p < 0,0435$
Mínima de FC	48 cpm	47 cpm	$p < 0,0241$
Mínima global sistólica	105 mmHg	102 mmHg	$p < 0,018$ NS
Mínima global diastólica	63 mmHg	59 mmHg	$p < 0,04$ NS

Presencia de grado mayor de bloqueo: ningún paciente. Presencia de arritmias mayor que pretratamiento: ningún paciente
FC: frecuencia cardíaca

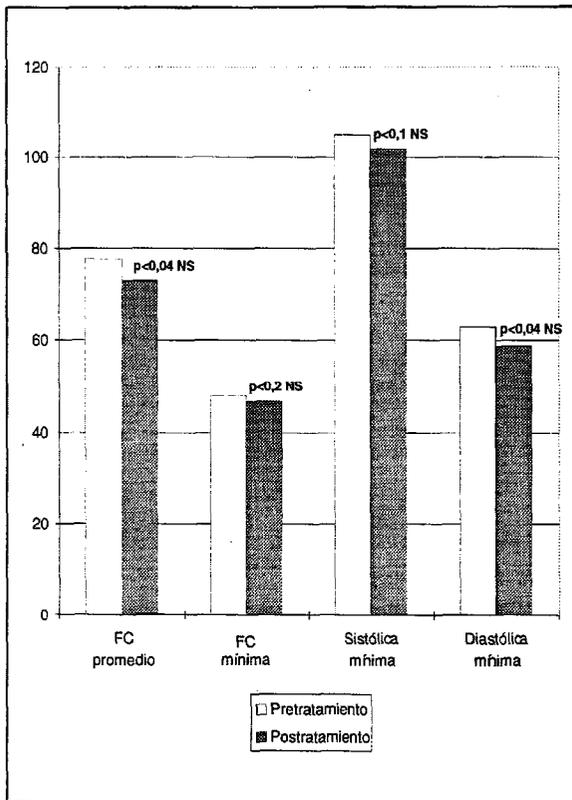


Figura 5. Variables en relación al objetivo secundario antes y después del tratamiento con diltiazem de liberación prolongada. FC: frecuencia cardíaca.

($p < 0,18$) y las mínimas diastólicas pre y postratamiento descendieron de 63 mmHg a 59 mmHg ($p < 0,06$), ambos descensos no significativos desde el punto de vista estadístico. No se observó, por tanto, descenso de las cifras tensionales o de la frecuencia cardíaca más allá de niveles de seguridad⁽¹⁹⁾.

Discusión

La evaluación del efecto de fármacos antihipertensivos mediante MAPA ofrece ventaja respecto al método de medidas convencionales: a) permite realizar estudios con un número de pacientes más pequeño, puesto que al tomar múltiples medidas de tensión arterial y realizarlo en

forma automática, hace mínimo el incremento reactivo provocado por el estrés del paciente frente al médico (efecto de bata blanca); b) disminuye el efecto provocado por la variabilidad en relación al ritmo circadiano, puesto que se obtiene un número grande de tomas distribuidas a lo largo de las 24 horas, lo que permite el cálculo de promedios y cargas, variables mucho más representativas que la toma única en un momento dado del día; c) por otra parte, se pueden obtener mediciones en los períodos de vigilia y descanso, con lo que se logra conocer si el efecto del fármaco es suficiente a lo largo de las 24 horas e incluso si hubiera disminución peligrosa de las cifras tensionales en la noche.

Señalamos que en nuestro protocolo de trabajo, el hecho de contar con esta herramienta de tanto valor clínico nos animó a realizar, no un monitoreo farmacocinético por medida de las concentraciones plasmáticas del fármaco, sino una evaluación clínica del efecto del fármaco sobre las cifras de tensión arterial en las 24 horas.

Los valores obtenidos son estadísticamente significativos y muy significativos para las distintas variables analizadas. Destacamos que estos resultados también corresponden a cambios con significación terapéutica y pronóstica, aun luego de un período de tratamiento de tan solo cuatro semanas.

Por otra parte, es interesante observar la falta de efecto taquicardizante que tiene este calciantagonista diferenciándose así de los del grupo de las dihidropiridinas de corta acción. Este tipo de respuesta no taquicardizante es actualmente preferido en pacientes con hipertensión arterial asociada a cardiopatía isquémica⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Conclusiones

De acuerdo con los resultados obtenidos podemos concluir:

- 1) El diltiazem de liberación prolongada, en una dosis en 24 horas, logró un descenso de las cifras tensionales promediales en forma mantenida durante la jornada en este grupo de pacientes.
- 2) Administrado en las primeras horas de la mañana es capaz de producir reducciones significativas en los

promedios de presión sistólica y diastólica nocturna, lo cual permite presumir que su acción se extiende por 24 horas.

- 3) Su tolerancia es buena ya que sólo un paciente en quince abandonó el tratamiento por cefalea y no se presentaron otros efectos indeseables que hicieran necesaria la suspensión del tratamiento por el médico.
- 4) Diltiazem de liberación prolongada no aumenta significativamente la frecuencia cardíaca promedio y no disminuye la frecuencia cardíaca mínima por debajo de niveles de seguridad.

Por todo lo expresado creemos que este preparado es una opción válida en el tratamiento de la hipertensión arterial, ya sea solo o asociado a fármacos sinérgicos.

Summary

A survey was carried out of 15 patients with pre and post-treatment pressure measurement (MAPA) over 4 weeks with diltiazem of long-term release (180 and 240 mg) as sole or additive therapy designed to its antihypertensive effect.

The averages of arterial pressure and global, systolic and diastolic loads decreased significantly.

The averages and detached loads likewise decreased in a coherent, significant fashion. The minimum heart rate (as per Holter) was 48 cpm pretreatment and 47 cpm posttreatment and the average pretreatment rate from 79 cpm decreased to 73 cpm posttreatment ($p=0,043$).

One patient dropped out owing to headache; there was no significant increase of the auriculo-ventricular conduction.

The foregoing results warrant the assumption that the long-term release diltiazem is effective to diminish the pressure figures in a sustained manner during 24 hours both from the statistic and clinical standpoints.

The absence of tachycardia currently reflects a desired effect in the hypertensive treatment of patients with ischemic cardiopathy.

Résumé

On étudie 15 patients à présurométrie (MAPA) pré et post traitement avec diltiazem à libération prolongée (180 et 240 mg) pendant 4 semaines, comme unique thérapie ou aditive, afin d'évaluer son effet antihypertensif.

Les moyennes de tension artérielle et les charges globales systoliques et diastoliques sont descendues remarquablement. Les moyennes détaillées ont aussi baissé.

La fréquence cardiaque minimale (par Holter) fut 48 cpm prétraitement et 47 cpm après et la fréquence cardiaque moyenne prétraitement passa de 79 cpm à 73 après ($p=0,043$).

Un patient abandonna à cause des céphalées, il n'y eut

pas de hausse significative de la conduction auriculo-ventriculaire.

Ces résultats permettent d'affirmer que le diltiazem à libération prolongée est effectif pour faire descendre les chiffres tensionnelles de façon soutenue pendant 24 heures. L'absence de tachycardie reflexe, est de nos jours un effet souhaité au traitement antihypertensif des patients à cardiopathie ischémique.

Bibliografía

1. **Kaplan NM.** Treatment of hypertension: drug therapy. In: Kaplan NM. Clinical Hypertension. 6a. ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994.
2. **Furberg CD, Psatuy MB, Meyer JV.** Nifedipine dose related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-31.
3. **Patsy et al.** The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-25.
4. **Yusuf S.** Calcium antagonists in coronary artery disease and hypertension. *Circulation* 1995; 92:1079-82.
5. **Yasky J, Godoy J.** Resultados ergométricos y presurométricos ambulatorios con una dosis diaria de 240 mg de diltiazem en hipertensos lábiles con ergometría limitrofe. *Medicina (Buenos Aires)* 1991; 51: 111-20.
6. **Pollola JA, Martire V.** Ensayo clínico con diltiazem de acción prolongada en pacientes con hipertensión arterial. *Rev Arg Cardiol* 1987; 55(suppl 1):S143.
7. **Pool PE, Herron J, Rosenblatt S.** Sustained release diltiazem: Duration of antihypertensive effect. *J Clin Pharmacol* 1989; 29: 533.
8. **Frances Y, Gagey S, Stalla-Bourdillon A.** Twenty four hour efficacy of two doses levels of a once daily sustained diltiazem formulation in stable angina: a placebo-controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39:277-82.
9. **Ollivier JP, Wajman A, Stalla-Bourdillon A.** Antihypertensive efficacy of optimal titrated doses of once-daily sustained -release diltiazem: a placebo controlled trial. *Cardiology* 1995; 86: 481-7.
10. **Trimarco B, Radzik D, Miegheem W.** Efficacy and safety of the 200-300 mg sustained release formulation of diltiazem administered once daily in patients with stable angina. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 47: 493-6.
11. **American College of Physicians.** Automatic ambulatory blood pressure monitoring devices: the role in the diagnosis and management of hypertension. *Ann Int Med* 1993; 118: 889-92.
12. **American Society of Hypertension.** Recommendations for routine blood pressure measurements by indirect cuff sphygmomanometry. *Am J Hypertens* 1992; 5: 207-9.
13. **Coats AJS, Radaelli A, Clarjk SJ, Conway J, Sleight P.** The influence of ambulatory blood pressure monitoring in the design and interpretation of trials in hypertension. *J Hypertension* 1992; 10: 385-91.
14. **Neutel JM, Smith DHG, Ram CVS.** Application of ambulatory blood pressure monitoring in differentiating between antihypertensive agents. *Am J Med* 1993; 94: 181-7.

15. **Elston RC, Jonson WD.** Principios de bioestadística. México: Dawson Saunders/Trapp. El Manual Moderno, 1990.
16. **Cañedo L.** Investigación Clínica. México: Intermedics, 1987.
17. **APSYS.** Prognosis of patients with stable angina pectoris. Calcium antagonist and CV prognosis: a homogeneous group? Roundtable Highlights. New York: Knoll AG, 1995.
18. **Guize L, Rehnqvist N.** A Symposium: Prognosis of patients with coronary artery disease on treatment with calcium channel antagonists. *Am J Cardiol* 1996; 77: 16.
19. **Matthew W, Kannel W, Belager A, D'Agostino BD.** Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham study. *Am Heart J* 1993; 125: 1148-54.