

COMPARACIÓN DE EFECTOS ANTIHIPERTENSIVOS DEL FOSINOPRIL Y LA LACIDIPINA EN  
HIPERTENSIÓN ARTERIAL LEVE A MODERADA. DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
HOSPITAL CENTRAL UNIVERSITARIO "ANTONIO MARIA PINEDA"  
BARQUISIMETO, MAYO 1998 – MAYO 1999

Autor: Dr. José Gregorio Briceño Bencomo

Tutor: Dr. Eduardo Henriquez Barone

## RESUMEN

Con el objetivo de comparar la efectividad de la monoterapia con Fosinopril y Lacidipina en hipertensión arterial leve a moderada, se realizó un estudio simple ciego, mediante asignación al azar, cruzado en 34 pacientes que acudieron a la Consulta de Hipertensión Arterial y de Medicina Interna del Hospital Central de Barquisimeto entre el mes de mayo de 1998 y el mes de mayo de 1999. Después de una fase de entrada de cuatro semanas con placebo, los pacientes recibieron 10 mg de Fosinopril o bien 4 mg de Lacidipina una vez al día durante ocho semanas. Después de una fase de lavado con placebo de cuatro semanas, los pacientes fueron cruzados al tratamiento alternativo. La disminución en los promedios de la presión arterial sistólica y diastólica durante todo el tratamiento fue de 18,9/14,8 mm Hg para el Fosinopril ( $p < 0,0001$ ) y de 19,8/16,5 mm Hg para la Lacidipina ( $p < 0,0001$ ) comparadas con los placebos respectivos. Esto es indicación de que tanto el Fosinopril como la Lacidipina son efectivos para disminuir la presión arterial sistólica como diastólica en pacientes con hipertensión leve a moderada. La comparación de ambas drogas, en relación a su efecto antihipertensivo no fue estadísticamente significativa al finalizar el tratamiento, sin embargo se observó que el efecto antihipertensivo de la Lacidipina es precoz en relación al Fosinopril ( $p < 0,05$ ). No hubo alteración significativa respecto a los pulsos arteriales ni en el perfil metabólico con los dos medicamentos. Las alteraciones electrocardiográficas reportadas no fueron debidas a estas drogas. Se presentó mayor porcentaje de efectos colaterales con la Lacidipina que con el Fosinopril pero no fue razón para suspenderlos ya que fueron bien tolerados.

## INDICE

Capítulo	Pág.
DEDICATORIA.....	iii
AGRADECIMIENTO.....	iv
CURRICULUM VITAE.....	v
RESUMEN.....	vi
INDICE DE FIGURAS.....	viii
I. INTRODUCCION.....	1
II. MARCO TEORICO.....	3
III. MARCO METODOLOGICO.....	16
IV. RESULTADOS .....	18
V. DISCUSION.....	28
VI. CONCLUSIONES.....	33
VII. RECOMENDACIONES.....	34
BIBLIOGRAFIA.....	35
ANEXOS.....	39

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figuras</b>	<b>Pág.</b>
Cuadro No. 1	18
PACIENTES HIPERTENSOS. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS Y BASALES GENERALES. HOSPITAL CENTRAL UNIVERSITARIO "ANTONIO MARIA PINEDA".BARQUISIMETO. MAYO 1998-MAYO 1999.....	
Cuadro No. 2	19
PACIENTES HIPERTENSOS. DISTRIBUCIÓN SEGÚN EDAD Y SEXO. DEPARTAMENTO DE MEDICINA. HOSPITAL CENTRAL UNIVERSITARIO "ANTONIO MARIA PINEDA". BARQUISIMETO. MAYO 1998 - MAYO 1999.....	
Cuadro No. 3	20
CAMBIOS PRESENTADOS EN LA PRESION ARTERIAL SISTÓLICA DE PACIENTES HIPERTENSOS DURANTE EL TRATAMIENTO DE FOSINOPRIL VS LACIDIPINA Y PLACEBO. DEPARTAMENTO DE MEDICINA. HOSPITAL CENTRAL UNIVERSITARIO "ANTONIO MARIA PINEDA." BARQUISIMETO. MAYO 1998 - MAYO 1999.....	
Gráfico No. 1	21
REDUCCIÓN DE PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA DURANTE EL TRATAMIENTO CON FOSINOPRIL Y LACIDIPINA.....	
Gráfico No. 2	21
PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA DURANTE LA TERAPIA CON FOSINOPRIL Y LACIDIPINA EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL.....	
Cuadro No. 4	22
CAMBIOS PRESENTADOS EN LA PRESION ARTERIAL DIASTÓLICA DE LOS PACIENTES HIPERTENSOS DURANTE EL TRATAMIENTO DE FOSINOPRIL VS LACIDIPINA Y PLACEBO. DEPARTAMENTO DE MEDICINA. HOSPITAL CENTRAL UNIVERSITARIO "ANTONIO MARIA PINEDA". BARQUISIMETO. MAYO 1998 - MAYO 1999.....	
Gráfico No. 3	23
REDUCCIÓN DE PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA DURANTE EL TRATAMIENTO CON FOSINOPRIL Y LACIDIPINA.....	
Gráfico No. 4	23
PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA DURANTE LA TERAPIA CON FOSINOPRIL Y LACIDIPINA EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL.....	
Cuadro No. 5	23
CAMBIOS PRESENTADOS EN LOS PULSOS ARTERIALES DE PACIENTES HIPERTENSOS DURANTE EL TRATAMIENTO DE	

	FOSINOPRIL VS LACIDIPINA Y PLACEBO. DEPARTAMENTO DE MEDICINA HOSPITAL CENTRAL UNIVERSITARIO "ANTONIO MARIA PINEDA". BARQUISIMETO. MAYO 1998 - MAYO 1999.....	24
Cuadro No. 6	PERFIL METABÓLICO (GLICEMIA, COLESTEROL, HDL Y TRIGLICÉRIDOS) ANTES Y DESPUÉS EN PACIENTES HIPERTENSOS TRATADOS CON FOSINOPRIL Y LACIDIPINA. DEPARTAMENTO DE MEDICINA. HOSPITAL CENTRAL UNIVERSITARIO "ANTONIO MARIA PINEDA". BARQUISIMETO. MAYO 1998 - MAYO 1999.....	25
Cuadro No. 7	INCIDENCIA DE ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS ANTES Y DESPUÉS EN PACIENTES HIPERTENSOS TRATADOS CON FOSINOPRIL Y LACIDIPINA . DEPARTAMENTO DE MEDICINA. HOSPITAL CENTRAL UNIVERSITARIO "ANTONIO MARIA PINEDA". BARQUISIMETO. MAYO 1998 - MAYO 1999.....	26
Cuadro No. 8	INCIDENCIA DE EFECTOS COLATERALES DURANTE LA TERAPIA ANTIHIPERTENSIVA CON FOSINOPRIL Y LACIDIPINA. DEPARTAMENTO DE MEDICINA. HOSPITAL CENTRAL UNIVERSITARIO "ANTONIO MARIA PINEDA". BARQUISIMETO. MAYO 1998 - MAYO 1999.....	27

## I. INTRODUCCION

La Hipertensión Arterial (HTA) es un problema importante de salud en todos los países del mundo contabilizándose como contributor directo de la enfermedad cardiovascular, accidentes cerebrovasculares, daño renal y enfermedad vascular periférica con la consecuente morbimortalidad que estos conllevan, repercutiendo en la esperanza y calidad de vida de la población. Esto se torna mas llamativo por lo silencioso que es su presentación clínica y su tardanza en su diagnóstico y terapéutica, unas veces por causa del paciente y otras veces por el médico.

Lo dramático de esta situación ha motivado a la reunión de varios grupos de expertos sobre el tema en los que destacan los últimos Comités para la Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial los cuales han dado sus lineamientos en el manejo de la Hipertensión Arterial, siendo el último realizado en 1997 (VI Comité).

Dado que la Hipertensión Arterial esencial corresponde al 90-95% de los casos, es en este sector donde más se dirigen los estudios de investigación tomándose como referencia etaria los mayores de 18 años. Como resultados de esta reunión de expertos surge una clasificación en la que se forman en cuenta las cifras tensionales, factores de riesgo y daño a órganos blanco con lo cual se hace una estratificación de riesgos con lo que se ayuda a definir un tratamiento acertado según sea el caso.

Dentro del manejo terapéutico farmacológico de la Hipertensión Arterial se consideran los grupos de los calcioantagonistas, inhibidores, de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), betabloqueantes, diuréticos, alfabloqueadores, etc., observándose que en la efectividad todos son parecidos variando en las dosificaciones durante el día, efecto sobre el perfil metabólico, efectos colaterales, calidad de vida, etc.

La Lacidipina es un calcioantagonista correspondiente al grupo de las dihidropiridinas cuya característica es la selectividad por los canales dentro del calcio cuyo efecto básico es la vasodilatación lo cual disminuye la resistencia periférica y por consecuente la presión arterial. Se le han implicado efectos antiateroescleróticos y no afecta el perfil lipídico ni la glicemia.

El Fosinopril es un antihipertensivo del grupo de los IECA cuyos mecanismos de reducción de la presión arterial incluyen inhibir la angiotensina I en angiotensina II, inducir natriuresis, vasodilatación renal y reducción de la inactivación de las bradicininas vasodilatadoras. Tiene como particular característica su grupo fosfórico, su eliminación renal y hepática, efecto antiateroesclerótico y no afecta el perfil lipídico ni glicémico del paciente.

En este trabajo se tiene como objetivo comparar la efectividad antihipertensiva del Fosinopril y la Lacidipina; observar si hay afectación del perfil lipídico, glicemia y electrocardiograma; y sus efectos colaterales.

## II. MARCO TEORICO

La Hipertensión Arterial es un factor de riesgo cardiovascular mayor e independiente, que afecta a un alto porcentaje de individuos preferentemente en las sociedades industrializadas, y cuyas consecuencias socioeconómicas son cuantiosas. Constituye un factor primordial en el desarrollo de accidentes cerebrovasculares y de insuficiencia cardíaca y es coadyuvante en el caso de la cardiopatía isquémica, insuficiencia renal y aterosclerosis. Tanto la presión arterial sistólica como la diastólica son responsables del incremento en el riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares y con frecuencia coexiste con otros factores de riesgo vascular, como la obesidad, dislipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo, etc. El resultado de esta coexistencia incrementa el riesgo en forma exponencial más que aditiva y hace necesario la intervención simultánea sobre todos ellos para optimizar los resultados terapéuticos (1).

A la Hipertensión Arterial se le define como una presión sanguínea sistólica mayor de 140 mm de Hg o más y/o a una presión sanguínea diastólica de 90 mm de Hg o más, o el que recibe medicación antihipertensiva; es clasificada en tres estadios o grados, siendo el estadio 1 el más bajo y el estadio 3 el más alto en la zona de peligro como se muestra en la siguiente clasificación:

<b>Categoría</b>	<b>Sistólica (mm/Hg)</b>	<b>Diastólica (mm/Hg)</b>
Optima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Normal-alta	130-139	85-89
<b>Hipertensión</b>		
Estadio(grado) 1	140-159	90-99
Estadio 2	160-179	100-109
Estadio 3	> 180	> 110

Hipertensión sistólica aislada	$\geq 140$	$< 90$
--------------------------------	------------	--------

Los riesgos cardiovasculares se incrementan en forma continua conforme la presión arterial aumenta. Los pacientes con conocido compromiso de órganos blanco (Enfermedad cardíaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, nefropatía, retinopatía) están en el mayor riesgo para complicaciones relacionadas con hipertensión arterial. Una vez que el daño a órgano blanco sucede el manejo agresivo de la presión arterial es aún más crucial. El objetivo más seguro para estos pacientes es una presión sistólica menor a 120 mm/Hg y una presión diastólica menor de 80 mm/Hg. En los términos de enfermedad cardíaca el tratamiento de la hipertensión debería enfocarse en la prevención de aterosclerosis y reducir el potencial para el infarto al miocardio. La hipertensión causa la enfermedad arterial coronaria por daño directo a la células endoteliales, lo cual lleva al desarrollo de la placa aterosclerótica la cual por el estrés de roce puede romperse llevando el colesterol a la circulación coronaria. Este material trombogénico puede disparar la formación de coágulos y facilitar la oclusión coronaria (2,3,4).

La Hipertensión Arterial es uno de los motivos mas frecuentes por los que se consulta al medico, afectando aproximadamente al 20% de la población de edad comprendida entre 18 y 65 años (20-30% de la población adulta de los países industrializados) y su frecuencia aumenta con la edad, lo cual produce un incremento importante en su prevalencia a partir de los 65 años, estimándose entre el 30 y el 50% según las diferentes series publicadas. Con el envejecimiento se incrementa la frecuencia de hipertensión, tanto sistólica como diastólica y preferentemente la hipertensión arterial sistólica aislada, que supone un riesgo cardiovascular igual o mayor que la hipertensión diastólica, sobre todo para la enfermedad cerebro vascular. En la mujer la prevalencia de la Hipertensión Arterial es menor que en el varón hasta la menopausia, cuando hay un incremento significativo. La raza negra es mas afectada que la blanca para esta enfermedad. Se

documenta el papel de la herencia en la Hipertensión Arterial esencial y esta es poligénica, y heterogénea, de forma que el riesgo de ser hipertenso se estima en un 25% en caso de que un progenitor lo sea y de 50% si ambos progenitores lo son. Diferentes factores ambientales están implicados epidemiológicamente en el desarrollo de hipertensión como son los hábitos dietéticos, estrés, escasez de ejercicio, consumo crónico de alcohol, agua blandas, ruido ambientales y alto consumo calórico. La mayor asociación se ha encontrado con ingestas elevadas de sal y bajos consumos dietéticos de calcio, magnesio o potasio,(1,5).

En Venezuela se han realizado varios estudios epidemiológicos para conocer la prevalencia de Hipertensión Arterial los cuales han oscilado desde un 7% hasta un 43%, lo cual no dista de ser diferente a la prevalencia de los otros países de América, lo que indudablemente explica que es una patología comprometedor de la expectativa de vida y que puede vincularse a otros factores de riesgo como tabaquismo dislipidemias, disturbios metabólicos de los hidratos de carbono, lo cual permite identificarlas como un problema de salud pública. El consenso, basado en estudios epidemiológicos en el mundo, estima que la prevalencia de Hipertensión Arterial esta entre 10 a 40%. (6); desde luego esto puede variar con los valores que se toman como referencia (La gran mayoría se esta haciendo con la referencia de presión sistólica mayor de 140 mm de Hg y/o valores de presión diastólica mayores a 90 mm de Hg; si estos fueran mas altos la prevalencia sería menor y si fueran mas bajos sería mayor).

Los factores como edad, raza, sexo, status socioeconómico, condiciones comórbidas y la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular deberían ser considerados al determinar la necesidad para tratar con fármacos. La elección de 90 mm de Hg para definir hipertensión diastólica o de 140 mm de Hg para hipertensión sistólica no debería implicar un nivel fijo para el cual iniciar la terapia. Persona con lectura consistente entre 85-89 mm de Hg de presión

diastólica se deberían considerar como si tuvieran hipertensión diastólica borderline, y aunque en la mayoría de los casos esto no sea garantía de farmacoterapia, un cerrado seguimiento y tratamiento no farmacológico preventivo debería realizarse.

La hipertensión sistólica coexistente es un factor importante a considerar ya que se ha encontrado que es más predictiva de mortalidad por enfermedad cardiovascular en grandes cohortes de hombres británicos y norteamericanos. La hipertensión sistólica aislada se encuentra predominantemente en ancianos.

La hipertensión diastólica incrementa el riesgo de mortalidad por enfermedad arterial coronaria en dos veces en fumador y no fumador, el riesgo de mortalidad por enfermedad arterial coronaria en un no fumador con hipertensión se incrementa más marcadamente cuando su colesterol es mayor de 244 mg/dl.

El fumar cigarrillos incrementa el riesgo en dos o tres veces independientemente de la presión arterial diastólica y niveles de colesterol, los niveles de colesterol elevan el riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria cardiaca en tres veces desde la más baja a la más alta categoría.

Se ha experimentado una reducción significativa de las tasas de mortalidad para la enfermedades arterial coronaria (50%) y accidentes vasculares cerebrales (57%) tanto en hombre como mujeres y en blancos y afroamericanos desde 1972 a 1990 en los Estados Unidos, comparados a una disminución menor del 10% en la mortalidad por causa no cardiovasculares, Goldman y Cook estimaron que los factores de estilo de vida (Menos cigarrillos, menos grasa saturadas, hábitos dietéticos más saludables y actividad física) han contribuido con un 50% de la disminución; los factores afectado por la parte médica se consideran en un 40% de la disminución e incluye tratamiento y control de la hipertensión, disponibilidad de unidades de cuidado coronario y mejoría en el manejo médico quirúrgico de estos paciente. Datos recientes del Estudio de

Framingham sugieren que la disminución en la incidencia de la enfermedad arterial coronaria esta relacionada con los cambios del estilo de vida y en el tratamiento de la hipertensión (7).

La detección de la hipertensión se inicia con su adecuada medida que deben obtenerse en cada entrevista médica, esto para determinar si las medidas iniciales se mantienen y si requieren pronta atención o han retornado a la normalidad.

La medición de la tensión arterial debería hacerse en forma estandarizada usando equipos que reunan criterios de certificación. Se recomiendan las siguientes técnicas:

- ⊗ El paciente debería sentarse en una silla con adecuado soporte de su espalda y donde los brazos deben estar a nivel del corazón. Los pacientes no deben haber fumado ni haber tomado café previo al procedimiento de medida de presión arterial.
- ⊗ En algunas situaciones especiales la presión arterial debe medirse en posición supina y de pie.
- ⊗ Reposo de 5 minutos previo a la medición. El tamaño del brazalete debe ser adecuado y la vejiga del brazalete de cubrir por lo menos 80% de la circunferencia del brazo.
- ⊗ Debe utilizarse preferiblemente un tensiómetro de mercurio, sin embargo puede usarse un tensiómetro aneroide recientemente calibrado o uno electrónico que sea reconocido o validado.
- ⊗ Debe medirse tanto las cifras sistólicas como las diastólicas la primera aparición del ruido (fase I) es usado para definir la presión sistólica, la desaparición del ruido (fase 5) se usa para definir la presión diastólica.

- ⊕ Dos o más lecturas con una separación de 2 minutos deben promediarse. Si las primeras 2 lecturas difieren en más de 5 mm de Hg, lecturas adicionales deberían hacerse y promediarse.
- ⊕ Los médicos deberían explicar al paciente el significado de las lecturas de su presión arterial y avisarle acerca de la necesidad de mediciones periódicas.

Las medidas hechas fuera del consultorio médico pueden dar información valiosa en la evaluación inicial del paciente. Las medidas realizadas por el mismo paciente tienen 4 ventajas generales: (1) Diferenciar la hipertensión sostenida de la hipertensión por "bata blanca" (condición en la que el paciente tiene valores altos de presión arterial en el consultorio médico pero normales fuera de él); (2) evaluar la respuesta a la medicación antihipertensiva; (3) facilitar que el paciente se adhiera al tratamiento; y (4) reducción potencial de costos. No hay un acuerdo universal en el límite máximo de la presión arterial medida en casa pero se considera elevados valores iguales o mayores de 135/85 mm de Hg.

El uso de la monitorización ambulatoria de hipertensión es muy útil para evaluar pacientes en los que se sospecha hipertensión por "bata blanca", pacientes con aparente resistencia al tratamiento antihipertensivo, síntomas hipotensores con los antihipertensivos, hipotensión episódica y disfunción autonómica (3,7).

La evaluación del paciente hipertenso tiene 3 objetivos: (1) Identificar causas conocidas de presión arterial elevada; (2) evaluar la presencia o ausencia de daño a órgano blanco, enfermedad cardiovascular, la extensión de la enfermedad, y la respuesta a la terapia; y (3) identificar otros riesgos cardiovasculares o desórdenes concomitantes que puedan definir pronóstico y guiar al tratamiento. Todo esto se obtiene de la historia médica, examen físico, pruebas de laboratorio y otros procedimientos diagnósticos.

El riesgo para la enfermedad cardiovascular en los hipertensos es determinado no solo por las cifras tensionales sino también por la ausencia o presencia de daño a órgano blanco u otros factores de riesgo tales como: tabaquismo, dislipidemia, diabetes, edad mayor de 60 años, sexo (hombre y mujeres postmenopáusicas) e historia familiar de enfermedad cardiovascular (Para mujeres con menos de 65 años u hombre con menos de 55 años).

El daño a órganos blanco incluye:

- ⊗ Enfermedad cardíaca: hipertrofia ventricular izquierda, angina o infarto al miocardio previo, revascularización coronaria previa e insuficiencia cardíaca.
- ⊗ Accidente vascular cerebral o ataque isquémico transitorio.
- ⊗ Nefropatía
- ⊗ Enfermedad vascular periférica.
- ⊗ Retinopatía.

Estos factores modifican independientemente el riesgo para la subsecuente enfermedad cardiovasculares, y su presencia o ausencia es determinada durante la evaluación rutinaria de los pacientes hipertensos (Historia, examen físico y prueba de laboratorio). Basado en esto el grupo de riesgo del paciente puede ser determinado como sigue:

- ⊗ **Grupo Riesgo A:** Sin factores de riesgo, sin daño a órgano blanco ni enfermedad cardiovascular. Incluye los tres estadios de hipertensión.

En éste, los pacientes deberá tratarse con terapia no farmacológica, modificando su estilo de vida con un vigilante monitoreo de presión arterial por mas de 1 año, si con esto no mejorar deberán tratarse farmacologicamente. Los de estadio 3 deberán tratarse farmacologicamente.

- ⊖ **Grupo Riesgo B:** Con al menos un factor de riesgo, no incluyendo diabetes; paciente sin daño a órgano blanco ni enfermedad cardiovascular. Este grupo incluye la gran mayoría de los hipertensos. Si hay múltiples factores de riesgo deberán ser tratado farmacológicamente. La modificación del estilo de vida y el manejo de los factores de riesgo reversibles debería formalmente recomendarse.
- ⊖ **Grupo de Riesgo C:** Incluye los pacientes hipertensos quienes tienen manifestación clínica de daño a órganos blanco, enfermedad cardiovasculares y diabetes con o sin otros factores de riesgo. Deben ser tratados farmacologicamente pronto y se les recomienda apropiado cambios en el estilo de vida.

Esta clasificación empírica estratifica al hipertenso para su terapia y es la recomendada actualmente por el comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (2).

La recomendación del Comité Nacional Conjunto en la Detección, Evaluación y Tratamiento de Hipertensión ha sido publicada desde 1977. La terapia escalonada con medicamentos ha sido usado en el Programa de Detección y Seguimiento la Hipertensión (HDFP) y en el Ensayo de Intervención de Múltiples Factores de Riesgo (MRFIT) y ha servido como el lineamiento para miles de profesionales. El reporte del Comité Nacional Conjunto de 1984 recomendó los betabloqueantes como un agente paso 1 alternativo a los diuréticos tiazídicos realizado por los resultados de los ensayos clínicos confirmando los efectos cardioprotectores de los batabloqueantes en pacientes después de un infarto al miocardio. En lo que concierne a los efectos adversos de los diuréticos y betabloqueantes en los niveles de lípidos y de tolerancia a la glucosa llevó a algunas autoridades a cuestionar si estos medicamentos deberían ser recomendados como terapia inicial. La adecuada evaluación de la calidad de vida del paciente con los medicamentos gana una atención incrementada en el manejo de la hipertensión. En vista de esto la industria farmacéutica hace un

mercadeo agresivo de los nuevos y mas caros medicamentos para ser usado como terapia inicial basados en un perfil favorable de efectos adversos. El resultado ha sido que los hábitos de prescripción de los médicos ha evolucionado muy lejos de los betabloqueantes y diuréticos a favor de los IECA y los bloqueadores de la entrada del calcio para la terapia inicial de la Hipertensión Arterial.

Las recomendaciones para terapia escalonadas de la hipertensión sufrieron los mayores cambios en el reporte del Comité Nacional Conjunto de 1993. Se reclasifica a la hipertensión en estadios en comparación a la antigua terminología (Leve, moderada y severa) y se enfatizan los siguientes puntos: La elevación de la presión sistólica recibe un apropiado y debido énfasis en la consideración del riesgo individual para el daño de órganos blanco y recomendaciones para la farmacoterapia; la modificación del estilo de vida continúa recomendada como paso 1 para todo los pacientes hasta ser adjunta a la terapia farmacológica si no es efectiva por si solo (Si la tensión arterial diastólica está entre 90-94 mm Hg, la presión arterial es menor a 140 mm Hg, y si el paciente tiene un muy bajo riesgo para enfermedad cardiovascular se considerarían el no usar medicamentos); los betabloqueantes y diuréticos se enlistan como los medicamentos preferidos en la farmacoterapia de la hipertensión porque una reducción en la morbilidad y mortalidad por estos ha sido demostrado. Un menú de cuatro categorías de medicamentos adicionales se nombran ( IECA, bloqueadores de la entrada del calcio, alfabloqueadores y bloqueadores alfa-beta). Aunque cada uno de estas clases de medicamentos, son efectivos como agentes por si solo, estos no han demostrado reducir la morbilidad y mortalidad. Una revisión de paciente de cuatro comunidades mostraron que los médicos fueron probablemente incrementándose para prescribir IECA y bloqueadores de los canales del calcio en lugar de diuréticos y betabloqueadores en el tratamiento de la hipertensión (7).

Las dosis iniciales de tratamiento deberían ser menores a la dosis efectiva máxima usual para evitar el riesgo de hipoperfusión inducibles por medicamentos antihipertensivos. A partir de estas dosis se titulará la dosis adecuada para cada paciente.

Se recomiendan las combinaciones de pequeña dosis de dos drogas de diferentes clases lo cual tiene la ventaja de que su efecto antihipertensivo se aumente con menos efectos colaterales.

Los medicamentos antihipertensivos que tenga una duración de efectos de 24 horas (dosificación diaria única) se prefieren porque hacen que el paciente se adhiera importantemente a la terapia y que la cumpla, mucho mas si es monoterapia.

Algunas condiciones o factores propios del paciente pueden hacer que una medicación sea la de elección o no para él (Terapia individualizada según sea la edad raza, alteraciones cardiacas previas, trastornos renales, diabetes, dislipidemia, asma, hipertrofia prostática, etc.).

Aunque la efectividad general de todos los drogas antihipertensivas aprobadas es casi igual en la población general muchos pacientes en su parte individual muestran considerable variación en la respuesta a las diferentes drogas, en este sentido el médico deberá estar preparado para saber sustituir una droga por otra según lo considere necesario si ésta no beneficia el paciente. (8)

Se debe tener en cuenta los siguientes factores al evaluar el tratamiento antihipertensivo a utilizar:

1. Que el descenso sea lento y progresivo con el fin de evitar complicaciones cardiovasculares secundarias a un descenso brusco (Isquemia miocárdica, bajo flujo cerebral, etc. )
2. Carecer de efectos secundarias asociados a otro tipo de medicamento.
3. Buena tolerancia a largo plazo y bajo costo.

4. Ofrecer beneficios a poblaciones de alto riesgo cardiovascular como ancianos, mujeres postmenopáusicas y en pacientes con cifras mayores de 90 mm de Hg de presión diastólica.

Se cuenta con varios grupos de medicamentos para tratar la hipertensión pero se hará comentario solo acerca de los IECA y a los calcioantagonistas.

El grupo de los IECA tiene un papel preponderante cuando se desea realizar un tratamiento con monoterapia, inclusive en pacientes de la tercera edad, siempre que se vigile la posible existencia de hipertensión renovascular (Con un único riñón funcionante), donde se podría evidenciar un deterioro de función renal. Es el grupo farmacológico que ha demostrado un efecto renoprotector sobre la progresión de la insuficiencia renal (Hiperfiltración) y la proteinuria, por lo que se trata de fármacos de primera elección en la hipertensión del diabético. Así mismo al mejorar la precarga y la postcarga son de indicación prioritaria en los pacientes con infarto al miocardio asociado a hipertensión arterial.

Sus acciones bloqueadoras en el paso de la angiotensina I a angiotensina II y la degradación de las quininas produce un efecto sobre el control de la presión arterial y además bloquea el crecimiento de la pared vascular. Los efectos colaterales que se les reportan son: rash, edema angioneurótico, hiperkalemia, disgeusia e hipotensión con la primera toma.

El uso de calcioantagonistas, se ha extendido ampliamente en los últimos años teniendo en cuenta los grupos existentes dihidropiridínicos o no.

Los calcioantagonistas de última generación (Felodipina, Amlodipina y Lacidipina) han minimizado los efectos secundarios propios de este grupo tales como edemas, eritema facial, retención de sodio, sofocos, taquicardia e hipertrofia gingival.

Las indicaciones de los calcioantagonistas actualmente son: ancianos hipertensos, obesos, hipertensos sal sensibles (hiporreninémicos) crisis hipertensivas, embarazo e insuficiencia renal, incluidos pacientes en diálisis. Estos medicamentos se caracterizan por descender el calcio intracelular al inhibir sobre todo sus canales lentos. Este efecto en la fibra muscular lisa arteriolar provoca vasodilatación (9, 10)

El Fosinopril, un derivado del ácido fosfínico, es un miembro de una nueva clase de IECA de larga duración de acción y cuya dosificación es una vez diaria. Por ser una prodroga, el Fosinopril necesita ser hidrolizado a fosinoprilat, se forma activa en el hígado y en la mucosa intestinal mientras se absorbe. Se une en un 90-95 % a las proteínas séricas. Su eliminación se reparte entre la vía hepática y renal la cual es un patrón favorable cuando se presenta lesión o daño en alguno de esos órganos. Su dosificación esta en el rango de 10-40 mg diarios (11).

El fosinoprilat es excretado a parte iguales (50% y 50%) por vía urinaria y vía biliar, lo cual hace que la acumulación del medicamento no sea problema, mayormente en ancianos, a la vez que se da una sola vez al día.

El mismo beneficio se observa en pacientes con insuficiencia renal o hepática (12).

Se le considera como un antihipertensivo efectivo en pacientes con hipertensión leve a moderada (13).

La Lacidipina es un calcioantagonista dihidropiridínico de reciente desarrollo con un perfil farmacocinético, el cual no es muy diferente de la Nifedipina, sin embargo, por virtud de sus propiedades químicas (Y características de unión a membrana) se le reporta por tener una duración prolongada de acción y la disponibilidad para la dosificación de una vez al día (14). La dosis de la Lacidipina de 2-6 mg tiene efecto antihipertensivos significante y es bien tolerada. (15)

La Lacidipina en conjunto con la Amlodipina corresponden a los calcioantagonistas de acción prolongada. Se le ha llegado a registrar unión con las lipoproteínas de la membrana de hasta el 98%, una vez que el compuesto entra en la pared arterial, aún después de que la concentración estrictamente plasmática ha decrecido considerablemente, la concentración específica de la pared arterial permanece constante. El bloqueo del canal del calcio lleva entonces a la relajación del tejido vascular que se observa a través de una vasodilatación generalizada de la pared arterial, lo cual se traduce como una disminución de la presión arterial. La Lacidipina posee dos propiedades únicas: Un alto coeficiente de partición y difusión y una muy lenta liberación desde los compartimento de la membrana. Posee una capacidad de superar las alta concentraciones de colesterol en la membrana, lo que ha planteado el elevado potencial de este compuesto como una alternativa para el tratamiento antiateroesclerótico (Efecto antioxidante), igualmente se le atribuyen efectos modificatorios profundos en el estado funcional de las células endoteliales lo cual parece ser benéfico para revertir la disfunción endotelial aún después de 2 semanas posterior a su retiro, lo que traduce una oferta potencial en la prevención y tratamiento de la aterosclerosis en paciente hipertenso (16,17).

El presente trabajo hace una comparación de los efectos antihipertensivos del Fosinopril y la Lacidipina en pacientes con hipertensión leve a moderada, observa si dichos medicamentos afectan el perfil metabólico (Colesterol, HDL, triglicéridos y glicemia), el electrocardiograma y cuales son los efectos secundarios mas frecuentes de los mismos.

### III. MARCO METODOLÓGICO

Con el fin de comparar la efectividad de la monoterapia con 10 mg de Fosinopril y 4mg de Lacidipina en pacientes con Hipertensión Arterial Esencial leve a moderada (Grado 1 y 2 de la clasificación del VI Comité de Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial), se realizó en estudio experimental cruzado, en 34 pacientes de ambos sexos que consultaron al Departamento de Medicina Interna del Hospital Central "Antonio María Pineda" de Barquisimeto entre el primero de mayo de 1998 y el primero de mayo de 1999. Se tomaron como otros criterios de inclusión el que su edad estuviera entre los 30 y 60 años de edad, que fueran de cualquier raza y que no tuvieran tratamiento o que el mismo fuera irregular con presión arterial no controlada. Se excluyeron los hipertensos severos (Grado 3 del VI Comité), hipertensos de causa secundaria, angina inestable, infarto de miocardio en los 6 meses precedentes, embarazo y, contraindicación para el uso de IECA o antagonistas del calcio.

El estudio fue de tipo simple ciego. Todos recibieron Fosinopril diario por 8 semanas previa administración de placebo por 4 semanas luego recibieron Lacidipina por 8 semanas con placebo previo por 4 semanas. Se sometió a cada uno de los pacientes a mediciones de la presión arterial sistólica, diastólica y pulso arterial en la posición sentada con el miembro superior derecho o

izquierdo a nivel del corazón con reposo previo de 10 minutos utilizando un tensiómetro de mercurio calibrado. Esto se realizó tanto para la selección del paciente como para los controles semanales de presión arterial durante la fase de tratamiento con los medicamentos y el placebo. Se les midió el pulso arterial durante las mediciones de presión arterial con el fin de descartar posible efecto adrenérgico que pudiera ser causa de elevación de la presión arterial. A cada uno de los pacientes se les realizó examen físico y neurológico, fondo de ojo, peso, talla, índice de masa corporal e interrogatorio y se les pidió consentimiento por escrito.

Se consideró hipertensión a los valores de presión arterial sistólica mayores de 140 mm Hg y valores de presión arterial diastólica mayores de 90 mm Hg pero menores a 110 mm de Hg.

A todos los pacientes se les hizo determinación sérica de glicemia, colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos en ayunas antes y después de haber recibido el Fosinopril y Lacidipina en las ocho semanas respectivas. También se les realizó electrocardiograma de 12 derivaciones en la misma forma y se tomó datos de los efectos colaterales que presentaron durante el tratamiento. Esto se realizó en el Laboratorio Farmacológico Clínico de la Universidad Centro Occidental "Lisandro Alvarado" de Barquisimeto y en el Servicio de Cardiología del Hospital Central Universitario "Antonio María Pineda", no se hizo recomendación en relación a dieta, restricción de sal o ejercicio físico durante el estudio.

Los valores obtenidos en el estudio fueron tabulados y analizados utilizando el programas de computación Excel 2000 con lo que se calculó promedios, desviación estándar y error estándar. Se utilizo la prueba de T de Student para datos pareados para dos colas como prueba de significancia estadística, asumiendo como significativo a valores de p menores de 0,05.

## IV. RESULTADOS

Cuadro Nro. 1

PACIENTES HIPERTENSOS. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS Y BASALES GENERALES. HOSPITAL CENTRAL UNIVERSITARIO "ANTONIO MARIA PINEDA".BARQUISIMETO. MAYO 1998-MAYO 1999.

CARACTERISTICAS	* TOTAL (n=34)	(%)
<b>Sexo</b>		
Masculino	8	(23,53)
Femenino	26	(76,47)
<b>Edad (años)</b>	46,5 ± 8,81	
<b>Peso (Kg)</b>	69 ± 11,98	
<b>Talla (m)</b>	1,58 ± 0,07	
<b>IMC</b>	27,28 ± 4,31	
<b>T.A. Sistólica basal (mmHg)</b>	152,7 ± 7,35	
<b>T.A. Diastólica basal (mmHg)</b>	95,8 ± 3,58	
<b>Pulso arterial (ppm)</b>	80,0 ± 8,79	
<b>Clasificación según VI Comité</b>		
Grado 1 (leve)	24	(70,59)
Grado 2 (moderado)	10	(29,41)
<b>Fondo de Ojo</b>		
Normal	12	(35,29)
Anormal	22	(64,71)
<b>Forma de Tratamiento</b>		
Ninguno	14	(41,18)
Irregular	20	(58,82)
Regular		

	0	(0)
<b>Tiempo con Hipertensión (años)</b>	4,85 ± 5,51	
<b>Examen Neurológico</b>		
Normal	33	(97,06)
Anormal	1	(2,94)

\* Los valores son expuestos en promedios ± desviación estándar.

## Cuadro Nro. 2

PACIENTES HIPERTENSOS. DISTRIBUCIÓN SEGÚN EDAD Y SEXO. DEPARTAMENTO DE MEDICINA. HOSPITAL CENTRAL UNIVERSITARIO "ANTONIO MARIA PINEDA". BARQUISIMETO. MAYO 1998 - MAYO 1999.

Grupo Etario (años)	SEXO				Total	
	Femenino		Masculino		Nro	%
	Nro	%	Nro	%		
30-34	2	5,88	1	2,94	3	8,82
35-39	4	11,76	4	11,76	8	23,52
40-44	3	8,82	1	2,94	4	11,76
45-49	4	11,76	1	2,94	5	14,70
50-54	7	20,60	-	-	7	20,60
55-59	6	17,65	1	2,94	7	20,60
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>76,47</b>	<b>8</b>	<b>23,52</b>	<b>34</b>	<b>100,00</b>

La mayor parte de los pacientes fueron mujeres (76,48%). El grupo etario mas numeroso fue el de 35-39 años (23,52 %), el mayor número de hipertensos se ubicó en el grupo de personas entre 50 y 59 años (41,20 %).

**Cuadro Nro. 3**

CAMBIOS PRESENTADOS EN LA PRESION ARTERIAL SISTÓLICA DE PACIENTES HIPERTENSOS DURANTE EL TRATAMIENTO DE FOSINOPRIL VS LACIDIPINA Y PLACEBO. DEPARTAMENTO DE MEDICINA. HOSPITAL CENTRAL UNIVERSITARIO "ANTONIO MARIA PINEDA." BARQUISIMETO. MAYO 1998 - MAYO 1999.

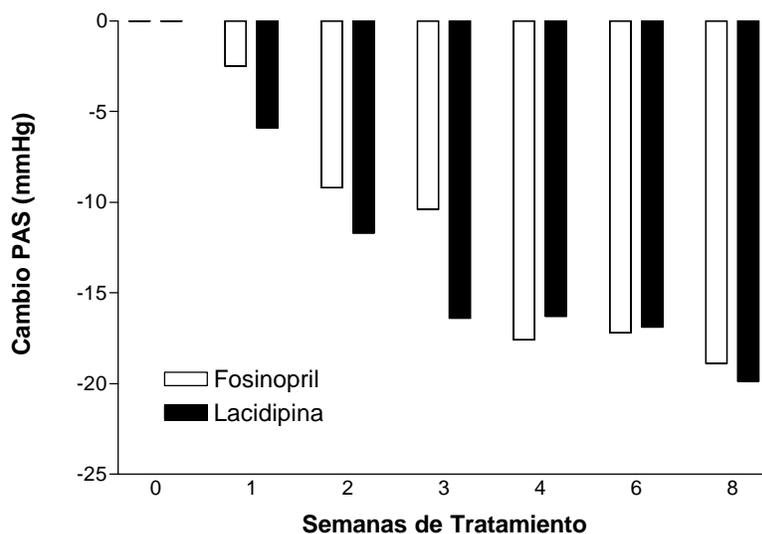
Semana de Tratamiento	PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA				VALOR DE p		
	Placebo	Fosinopril	Placebo	Lacidipina	P Vs F	P Vs L	L Vs F
0	147,4 ± 1,32		147 ± 1,38				
1		144,9 ± 1,49		141,1 ± 1,83	0,062	0,04*	0,04*
2		138,2 ± 3,41		135,3 ± 1,59	0,0008*	0,0001*	0,428
3		137 ± 2,05		130,6 ± 2,20	0,0001*	0,0001*	0,002*
4		129,8 ± 2,01		130,7 ± 1,71	0,0001*	0,0001*	0,563
6		130,2 ± 1,88		130,1 ± 1,33	0,0001*	0,0001*	0,931
8		128,5 ± 1,68		127,2 ± 1,53	0,0001*	0,0001*	0,1814

\*Los valores son expresado en promedios ± error estándar. n = 34 .Estudio cruzado F= Fosinopril L= Lacidipina P= Placebo. Prueba: T de Student \* p ≤ 0,05 = Estadísticamente significativa.

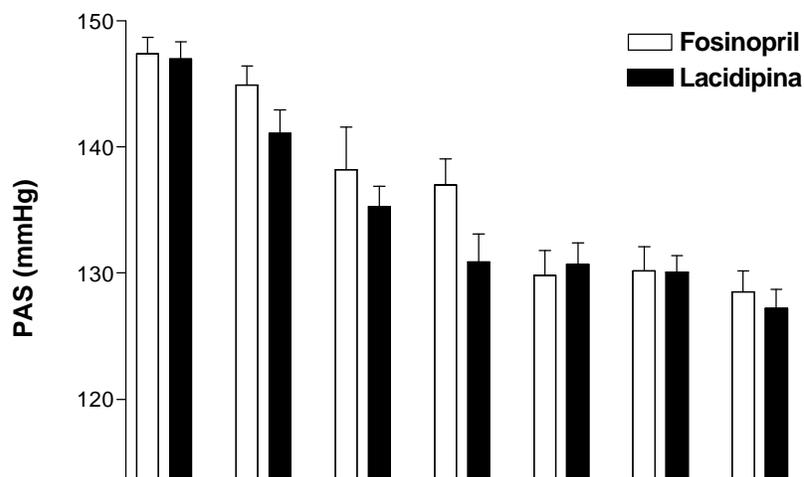
Ambos Medicamentos disminuyeron muy significativamente la presión arterial sistólica a todos los pacientes al ser comparados con el placebo. Se observó que la Lacidipina disminuyó significativamente la presión arterial sistólica desde la primera semana lo que no sucedió con el Fosinopril sino hasta la segunda semana. Al comparar los dos medicamentos se observó diferencias

estadísticamente significativa con la Lacidipina respecto al Fosinopril en la primera y tercera semana, el resto de los valores fueron no significativos lo que las hace muy comparables en la medida que pasan las semanas, sin embargo resaltó que la Lacidipina disminuye la presión sistólica desde la primera semana (Comienzo de acción antihipertensivo más rápida que el Fosinopril).

**Gráfico Nro. 1. REDUCCIÓN DE PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA DURANTE EL TRATAMIENTO CON FOSINOPRIL Y LACIDIPINA**



**Gráfico N° 2. PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA DURANTE LA TERAPIA CON FOSINOPRIL Y LACIDIPINA EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL.**



**Cuadro Nro. 4**

CAMBIOS PRESENTADOS EN LA PRESION ARTERIAL DIASTÓLICA DE LOS PACIENTES HIPERTENSOS DURANTE EL TRATAMIENTO DE FOSINOPRIL VS LACIDIPINA Y PLACEBO. DEPARTAMENTO DE MEDICINA. HOSPITAL CENTRAL UNIVERSITARIO "ANTONIO MARIA PINEDA". BARQUISIMETO. MAYO 1998 - MAYO 1999

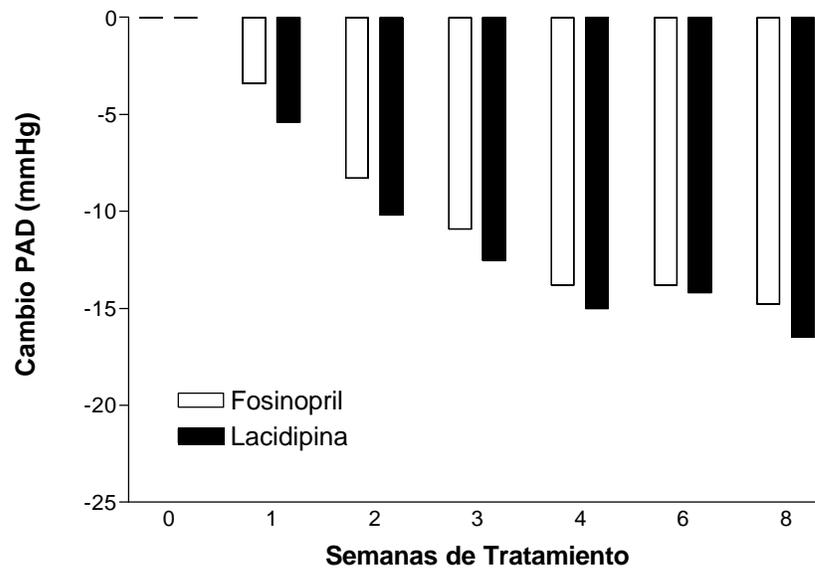
Semana de Tratamiento	PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA				VALOR DE p		
	Placebo	Fosinopril	Placebo	Lacidipina	P Vs F	P Vs. L	L Vs. F
0	93,9 ± 0,61		93,5 ± 0,58				
1		90,5 ± 0,82		88,1 ± 0,72	0,0001	0,0001*	0,0026*
2		85,6 ± 1,01		83,3 ± 0,74	0,0001	0,0001*	0,0241
3		83 ± 0,76		81 ± 0,80	0,0001	0,0001*	0,0123
4		80,1 ± 1,08		78,5 ± 0,98	0,0001	0,0001*	0,179
6		80,1 ± 0,77		79,3 ± 0,58	0,0001	0,0001*	0,1863
8		79,1 ± 0,67		77 ± 1,53	0,0001	0,0001*	0,178

\* Valores son expresados en promedio ± Error Estándar n= 34 .Estudio cruzado F= Fosinopril L= Lacidipina P= Placebo Prueba T de Student \* p ≤ 0,05 Estadísticamente significativo.

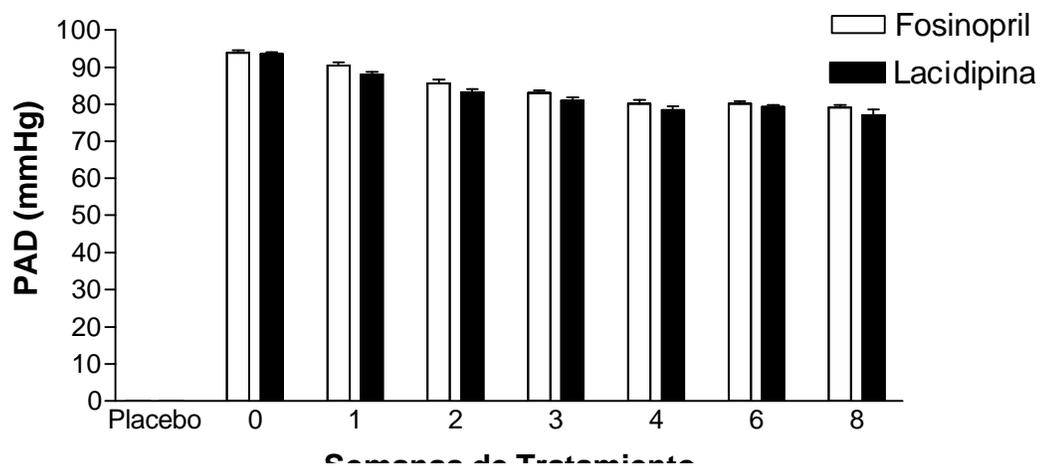
Ambos medicamentos disminuyen muy significativamente la presión arterial diastólica al ser comparados con el placebo aún desde la primera semana. Al comparar los dos medicamentos se observó una diferencia significativa en las tres primeras semanas, a favor de la Lacidipina, con el resto de valores no significativos que los hace muy comparables en el efecto antihipertensivo

diastólico en la medida que pasa el tiempo y hace notar que la Lacidipina tiene un comienzo de acción antipertensiva diastólica mas rápido que el Fosinopril.

**Gráfico N° 3. REDUCCIÓN DE PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA DURANTE EL TRATAMIENTO CON FOSINOPRIL Y LACIDIPINA**



**Gráfico N° 4. PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA DURANTE LA TERAPIA CON FOSINOPRIL Y LACIDIPINA EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL**



**Cuadro Nro. 5**

CAMBIOS PRESENTADOS EN LOS PULSOS ARTERIALES DE PACIENTES HIPERTENSOS DURANTE EL TRATAMIENTO DE FOSINOPRIL VS LACIDIPINA Y PLACEBO. DEPARTAMENTO DE MEDICINA HOSPITAL CENTRAL UNIVERSITARIO "ANTONIO MARIA PINEDA". BARQUISIMETO. MAYO 1998 - MAYO 1999

Semana de Tratamiento	PULSOS ARTERIALES				VALOR DE P		
	Placebo	Fosinopril	Placebo	Lacidipina	Pvs F	Pvs L	Lvs F
0	76,2 ± 1,71		78,21 ± 1,36				
1		76,2 ± 1,54		80,8 ± 1,24	0.214	0.106	0.010*
2		77,9 ± 1,05		75,8 ± 1,17	0.537	0.116	0.170
3		77,4 ± 1,52		74,9 ± 1,12	0.440	0.038	0.219
4		79 ± 1,73		78,2 ± 1,61	0.933	1	0.736
5		79,9 ± 1,46		77,2 ± 1,30	0.748	0.602	0.102
6		81 ± 1,33		77,1 ± 1,15	0.266	0.540	0.008*

Valores son expresados en promedio ± Error Estándar n= 34. Estudio cruzado. F= Fosinopril  
L= Lacidipina . P= Placebo. Prueba T de Student \* p ≤ 0,05 Estadísticamente significativo.

No se presentaron variaciones significativas de los pulsos arteriales con ninguno de los medicamentos a excepción de la semana 6 de tratamiento con Lacidipina comparado contra placebo y de la semana 8 del tratamiento con Fosinopril comparado con Lacidipina , lo cual fue

significativo y en forma compartida. La frecuencia del pulso arterial en general no se salió del rango de normalidad fisiológica (60-100 ppm).

### Cuadro Nro. 6

PERFIL METABÓLICO (GLICEMIA, COLESTEROL, HDL Y TRIGLICÉRIDOS) ANTES Y DESPUÉS EN PACIENTES HIPERTENSOS TRATADOS CON FOSINOPRIL Y LACIDIPINA. DEPARTAMENTO DE MEDICINA. HOSPITAL CENTRAL UNIVERSITARIO "ANTONIO MARIA PINEDA". BARQUISIMETO. MAYO 1998 - MAYO 1999.

VARIABLE	GRUPO TRATADO CON FOSINOPRIL			GRUPO TRATADO CON LACIDIPINA		
	Antes	Después	p	Antes	Después	P
Glicemia (mg/dl)	92,85 ± 2,38	96,85 ± 2,44	0,13	97,33 ± 1,45	96,91 ± 1,85	0,83
Colesterol (mg/dl)	213,62 ± 8,29	208,38 ± 7,62	0,33	206,12 ± 7,98	208,36 ± 8,64	0,70
HDL (mg/dl)	41,52 ± 3,41	40,07 ± 1,78	0,64	41,53 ± 2,13	42,68 ± 1,82	0,40
Triglicéridos (mg/dl)	193,92 ± 16,57	188,01 ± 21,10	0,61	193,85 ± 15,81	209,19 ± 16,66	0,08

Valores son expresados en promedio ± Error Estándar n= 34. Estudio cruzado F= Fosinopril L= Lacidipina P= Placebo; Prueba T de Student \* p ≤ 0,05 Estadísticamente significativo.

No hubo cambio estadísticamente significativo entre las diferentes variables del perfil metabólico en el grupo del Fosinopril ni en el grupo de la Lacidipina.

**Cuadro Nro. 7**

INCIDENCIA DE ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS ANTES Y DESPUÉS EN PACIENTES HIPERTENSOS TRATADOS CON FOSINOPRIL Y LACIDIPINA . DEPARTAMENTO DE MEDICINA. HOSPITAL CENTRAL UNIVERSITARIO "ANTONIO MARIA PINEDA". BARQUISIMETO. MAYO 1998 - MAYO 1999.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS	INCIDENCIA (%)			
	FOSINOPRIL (N=34)		Lacidipina (n=34)	
	Antes	Después	Antes	Después
HVI	3 (8,82)	3 (8,82)	5 (14,70)	4 (11,76)
Repolarización Alterada de la Onda T	14 (41,17)	14 (41,17)	13 (38,23)	13 (38,22)
Trastornos de Conducción Cardíaco (BIRIHH).	1 (2,94)	1 (2,94)	1 (2,94)	1 (2,94)
Trastorno del Ritmo Cardíaco (Taquicardia Sinusal – Bradicardia Sinusal)	2 (5,88)	1 (2,84)	1 (2,94)	3 (8,82)
Electrocardiograma Normal	17 (50)	18 (52,94)	18 (52,94)	17 (50)

HVI= Hipertrofia ventricular izquierda. BIRIHH = Bloqueo incompleto rama izquierda del haz de his. n=34

La alteración electrocardiográfica mas frecuente fue la repolarización alterada de onda T. En varios casos coinciden 2 alteraciones en una persona.

La administración de Fosinopril y Lacidipina no produjo alteraciones de los electrocardiogramas al finalizar el tratamiento de los mismos. Se mantienen en general los mismos hallazgos electrocardiográficos antes del tratamiento como después del mismo.

### Cuadro Nro. 8

INCIDENCIA DE EFECTOS COLATERALES DURANTE LA TERAPIA ANTIHIPERTENSIVA CON FOSINOPRIL Y LACIDIPINA. DEPARTAMENTO DE MEDICINA. HOSPITAL CENTRAL UNIVERSITARIO "ANTONIO MARIA PINEDA". BARQUISIMETO. MAYO 1998 - MAYO 1999.

EFECTOS ADVERSOS	INCIDENCIA (%)	
	Fosinopril	Lacidipina
Mareos	2 (5,88)	2 (5,88)
Palpitaciones	1 (2,94)	0 (0)
Cefalea	0 (0)	3 (8,82)
Angina	0 (0)	1 (2,94)

n= 34 pacientes. Estudio cruzado

Los pacientes reportaron mayor incidencia de efectos colaterales con Lacidipina siendo el más frecuente de ellos la cefalea. Ningún paciente abandonó el tratamiento por los efectos colaterales reportados (Fueron muy bien tolerados).

## V.DISCUSION

Se comparó en este estudio la eficacia antihipertensiva del Fosinopril y Lacidipina como monoterapia (Indicado a 10mg y 4 mg vía oral diaria respectivamente) en un diseño simple ciego y cruzado. En los últimos 10 años los fármacos antihipertensivos no se renovaron, sin embargo, se ha adelantado en relación a cuando iniciarlos, con cual comenzar, como asociarlos, etc. Se toma en cuenta si hay procesos intercurrentes, si hay otros tratamientos que pueden facilitar interacciones medicamentosas, efectos colaterales y costos mas que solo hacer una "receta de cocina". Actualmente los IECA y los bloqueadores del calcio son los fármacos antihipertensivos mas recomendados para cualquier tipo de Hipertensión Arterial. Se le ha dado una gran importancia a la calidad de vida, la cual se ha demostrado con estos medicamentos e inclusive se ha planteado combinarlos en una tableta (18).

Los iones de calcio actúan como mediadores en el acoplamiento de la actina y la miosina. Los antagonistas del calcio se unen a diferentes receptores, disminuyen da posibilidad de que los canales permanezcan abiertos y de ese modo bloquean la entrada de calcio a la célula. Se les ha empezado a utilizar en forma preventiva para retrasar la aterosclerosis y se les ha reconocido su

cualidad para disminuir la agregabilidad plaquetaria. Los IECA por su parte inhiben la formación de angiotensina II a partir de la angiotensina I, evitan la liberación de aldosterona, potencian el efecto hipotensor de la bradicinina, facilitan la formación de prostaglandinas vasodilatadoras con lo que se logra disminución de las resistencias vasculares sistémicas presentando vasodilatación. No afectan la filtración glomerular, disminuyen la vasoconstricción de las arteriolas eferentes. A largo plazo se observa en la respuesta simpática, vasodilatación venosa y natriuresis. No tienen efectos negativos sobre el metabolismo de los lípidos y favorecen la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y participan favorablemente en el incremento de la sensibilidad a la Insulina (19).

Los pacientes evaluados en nuestro estudio fueron predominantemente del sexo femenino (26 mujeres y 8 hombres), y se observó que el mayor número de casos se ubicó en el grupo etario de 35 a 39 años (23,52% de la muestra) pero que la proporción mayor se observó entre los 50-59 años (41,20%) siguiendo la tendencia natural de que a la medida que aumenta la edad aumenta la posibilidad del ser hipertenso. 35,39% de los casos presentaron anormalidad en el fondo de ojo y de estos 8,82% cursaron con retinopatía hipertensiva grado II (Un total de 12 pacientes, 9 con retinopatía grado I y 3 con retinopatía grado II); el resto fue normal. La presencia de este dato nos habla de la repercusión que ha tenido la Hipertensión Arterial en estos pacientes y su evolución independientemente del valor de las cifras (43).

La gran mayoría de pacientes había recibido tratamiento en forma irregular y el resto no lo había recibido (20 paciente contra 14 respectivamente). Uno de los pacientes presentó alteración neurológica (Paresia) inducida por intervención quirúrgica. La Literatura médica hace referencia a características parecidas que se presentan en los pacientes hipertensos en relación a la edad, fondo de ojo y alteraciones neurológicas. Se exceptúa el caso de que las mujeres sean las más afectadas, aunque después de la menopausia la proporción entre hombres y mujeres se equipara

en relación a presentar Hipertensión Arterial.(1,8,10,20,21). Se evaluó las cifras tensionales sistólicas, diastólicas y pulso arteriales. Las dos primeras fueron disminuidas significativamente con la administración de Fosinopril y Lacidipina en comparación con sus respectivos placebos después de 8 semanas de tratamiento, observándose el efecto antihipertensivo desde la primera semana. La presión sistólica fue disminuida en forma mas precoz por la Lacidipina ( $p < 0,04$  para la Lacidipina y  $p > 0,05$  para el Fosinopril) posteriormente los descenso de Presión Arterial se hacen altamente significativo ( $p < 0,0001$ ) comparado con contra los placebos. Al hacer las comparación entre el Fosinopril y Lacidipina observamos una diferencia estadísticamente significativo en la primera y tercera semana a favor de la Lacidipina en relación a la presión sistólica y en la tres primeras semanas para la presión diastólica. En resto de la siguiente semanas la diferencia no es significativa lo que hace comparable a estas dos drogas en relación a su eficacia antihipertensiva. Se concluye que ambas drogas son efectivas para disminuir las cifras tensionales pero que la Lacidipina es mas precoz que el Fosinopril en su efecto antihipertensivo.

En relación a los pulsos arteriales tomados durante el tratamiento con estos medicamentos o drogas, no se observó una variación consistente desde el punto vista fisiológico, mucho mas porque estos fueron tomados solo con el fin de descartar si había o no algún hipertono adrenérgico que pudiera explicar alguna variación importante al medir las presiones arteriales de los pacientes, sin embargo, no se observaron diferencias significativas en los mismos al compararlos con los placebos, ni tampoco al comparar los dos medicamentos entre si (Se hace la observación de que en la primera y octava semana de la comparación entre las 2 drogas en las que hubo diferencia significativa compartida, sin afectación importante de los parámetros fisiológicos. Por tal razón no se le consideró relevante).

La reducción total de las cifras tensionales sistólicas fue de 18,9 mm Hg con el Fosinopril y de 19,8 con la Lacidipina (Figura 1 y 2). La cifra diastólica se redujo 14,8 mm Hg con el Fosinopril y 16,5 con la Lacidipina (Figura 3 y 4). Los trabajos de investigación hechos por otros autores en relación con estos medicamentos o drogas no tienen diferencias importantes con nuestro trabajo en relación a la eficacia antihipertensiva (15,22,23,24,25,26,27,28,41).

El perfil metabólico (Glicemia, colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos) no se alteró significativamente, ni antes ni después, con estos medicamentos. Esto se ajusta a lo conseguido en la literatura médica, que reporta que estos medicamentos tienen un efecto neutral o benéfico en el perfil metabólico (Glucídico y lipídico) en comparación con otros grupos de medicamentos. Se llega a plantear incluso que los bloqueadores del calcio y los IECA, pueden ayudar a disminuirlos (Lípidos e intolerancia a la insulina) en casos especiales como en la nefropatía diabética donde al mejorar la proteinuria mejoran la elevación de los lípidos debidos a la pérdida de proteínas ,que es corregida con su administración( 3,22,29,30,31,32,33,34,35,36,37).

Las alteraciones electrocardiográficas producidas por la Hipertensión Arterial entre las que señalan: aumento del voltaje del complejo de despolarización ventricular en la desviaciones que explora el ventrículo izquierdo(VI); retardo en la inscripción de la deflexión intrinsecoide en las desviaciones que evalúan el VI y; alteraciones en el patrón de repolarización ventricular izquierda característica de sobrecarga presora del VI (Segmento ST recto y con desnivel negativo de la onda T o inversión de la misma) se han correlacionado con la presencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) por ecografía la cual aumenta el riesgo de morbimortalidad cardiovascular (38,39). A los pacientes evaluados en nuestro trabajo se les realizó electrocardiograma antes y después del tratamiento. Se observó trastornos electrocardiográficos antes del tratamiento y los mismos se mantuvieron en el electrocardiograma realizado después del tratamiento con las mismas

características. Figuró entre las alteraciones la repolarización alterada de la onda T en un 41,47% ; HVI en 8,82; trastornos del ritmo cardíaco en 2,94% y; trastornos de conducción cardíaca en un 2,94% . no hubo cambios con el tratamiento, muy probablemente porque el tratamiento fue de corta duración y para que haya mejoría el tratamiento debe ser mas prolongado , y debe evidenciarse por ecocardiografía (38,39).

Los efectos secundarios reportados por los pacientes tratados con estos medicamentos no fueron razón para suspenderlos ya que los mismo fueron temporales. Hubo buena tolerancia. La cefalea se presentó con mayor frecuencia con la Lacidipina y los mareos con el Fosinopril. En general se presentaron mas efectos secundarios con la Lacidipina que con Fosinopril ( 6 casos contra 3). Estos efectos secundarios se corresponden con los reportados en otros trabajos (15,19,24,25,26,27,40,41,42).

Concluimos que el Fosinopril y la Lacidipina a dosis de 10 y 4 mg respectivamente, como monoterapia una vez al día son efectivos para disminuir las cifras tensionales sistólicas y diastólicas en pacientes con Hipertensión Arterial leve a moderada (Grado 1 y 2 del VI Comité de Hipertensión Arterial ). Resaltó importantemente que la Lacidipina tienen un efecto antihipetensivo precoz comparada con el Fosinopril que luego se hace equiparable. No se produjo alteraciones en el perfil metabólico ni electrocardiográficas con estos medicamentos. Los efectos secundarios se reportaron en mayor cantidad para la Lacidipina que para el Fosinopril pero fueron muy bien tolerados por los pacientes.

## VI. CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes evaluados en este trabajo fueron mujeres y el mayor número de casos se ubicó en el grupo etario de 35-39 años.

La mayoría de casos de Hipertensión Arterial, en forma proporcional, se ubicó entre los 50-59 años.

La edad promedio de los pacientes fue de  $46,5 \pm 8,81$  años, el peso de  $69 \pm 11,98$  kilogramos, la talla  $1,58 \pm 0,07$  metros y el índice de masa corporal (IMC) de  $27,28 \pm 4,31$ .

Hubo una disminución de la presión arterial sistólica y diastólica estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) en los pacientes que recibieron Fosinopril y Lacidipina comparadas con sus respectivos placebos después de 8 semanas de tratamiento, se observó un efecto antihipertensivo precoz significativo de parte de la Lacidipina cuando se comparó con el Fosinopril aunque posteriormente se hicieron equiparables, después de la tercera semana de tratamiento. Los valores de descenso de la presión arterial sistólica fueron de 18,9 mm de Hg. para el Fosinopril y de 19,8 mm de Hg para la Lacidipina. Los valores de descenso de la presión arterial diastólica fueron de 14,8 mm de Hg para el Fosinopril y de 16,5 para la Lacidipina.

El tratamiento con Fosinopril y Lacidipina no produjo alteraciones electrocardiográficas en los pacientes. Las alteraciones presentadas en los electrocardiogramas ya estaban presentes. La alteración que se presentó en mayor porcentaje fue la repolarización alterada de la onda T, seguidos de la HVI. Los efectos colaterales presentados por los pacientes durante el tratamiento fueron bien tolerados y temporales. La cefalea fue lo más frecuente con la Lacidipina y los mareos con el Fosinopril.

## **VII. RECOMENDACIONES**

Fomentar el conocimiento básico acerca de lo que es la Hipertensión Arterial, su frecuencia, lo sutil que se presenta y los grandes daños que puede producir. El lenguaje ha de ser sencillo y adaptado a cualquier edad y nivel cultural.

Involucrar al personal médico y paramédico en el sentido de tomar mas en serio el hecho de detectar cifras tensionales elevadas y factores de riesgo en los pacientes que acuden a buscar ayuda en las instituciones de salud (diagnóstico precoz)

Involucrar a los docentes en las escuelas y liceos sobre lo anteriormente dicho. Los trabajos de investigación sobre Hipertensión Arterial deben dirigirse a instituciones extra- hospitalarias como empresas, escuelas, liceos, instituciones gubernamentales etc., donde hay mayor número de personas, en el ánimo de detectar e investigar mitos o realidades acerca de esta enfermedad, que nos puede servir de ayuda para avocarnos a un mejor tratamiento (farmacológico y no farmacológico). Esto implica una mayor organización y un mayor apoyo en el sentido económico y de orientación técnica de parte de la institución universitaria que nos forma, para hacer mejores trabajos.

En los sucesivos trabajos sobre Hipertensión Arterial , en los que se vaya a comparar la Lacidipina, sería conveniente investigar el porqué de la precocidad de la acción antihipertensiva que se encontró en este trabajo o si por el contrario solo fue un hallazgo casual.

### BIBLIOGRAFIA

1. SUAREZ, C. y RUILOPE, I. Hipertensión Arterial Esencial. En Medicina Interna. Barcelona. MASSON, S.A. 1997.
2. SORRENTINO, M. Turning Up The Heart on Hypertension. Postgraduate Medicine, 105:82-93. 1999.
3. The Sixth Report of The Joint National Committee on Prevention Deteccion, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. 1997 Nov;; NIH Publicativa NO 98-4080 ( ARCH INTERN MED. 157 Nov. 24 pp. 2413-2444.). 1997.
4. AUTOR NO SEÑALADO. WHO-ISH Guideline for the Manegement of Hypertension. Journal of Hypertension, Volume 17 Issue 2, February 1999.
5. IBAÑEZ, J y ALVAREZ, M. Concepto de Hipertensión Arterial Clasificación Etiológica. Medicine, 7 (69): 3211-3214. 1997.
6. LOPEZ, B. Epidemiología de la Hipertensión Arterial. En Nuevos Horizontes en Hipertensión Arterial. pp. 119-142. 1989.
7. PEREZ E. October . Primary Care teaching Module: Treatment of Hypertension. UCSf Division of General Internal Medicine. pp. 1-36. 1994.
8. BRAUNWALD, E. Systemic Hypertension: Therapy Heart Disease 5<sup>th</sup> edition. pp. 807-862. 1997.

9. IBAÑEZ , J y Rodicio, J. Protocolo Terapéutico de la Hipertensión Arterial *Medicine*, 7(69): 3250-3253.1997.
10. BOTEY, A. Y REVERT, L. Hipertensión Arterial. En Farreras Rozman *Medicina Interna*. Décima Tercera Edición Barcelona. Edición Doyma, S.A . 1996.
11. FERNANDEZ, M y otros. Combined Versus Single Effect of Fosinopril and Hydrochlorothiazide in Hipertensive Patients *Hypertension* Volumen 23 Numero 1 Suplemente I : 207-210. 1995.
12. DUCHIN, L Y Otros. Review of the Pharmacokinetics of Fosinopril in Special Populations. *Drug Investigation* Vol. 3 Supplement 4 (pp.1-53). 1999.
13. ZUSMAN R t otros. 1992. Effects of Fosinopril on Cardiac Function in Patients With Hypertension. *American Journal of Hypertension* Vol. 5 Num. 4. pp.219-223.
14. UEDA, S y otros. 1998. Lacidipine: Effects on Vascular Pressor Responses Throughout the Dosage Interval in Normotensive Subjects. *Br J Clin Pharmacol*; 46: 127-132.
15. TCHERDAKOFF, P. 1998. French Large Scale Study Evaluating The Tolerability and Efficacy of Lacidipine. *J Cardiovasc Pharmacol*; 25 suppl. 3: S27-32.
16. HERBETTE, L .Los Calcioantagonistas y la Unión de Membrana. Las propiedades Únicas de la Lacidipina pp.2-5
17. TADDEI, S. y otros. 1997. Lacidipine Restores Endothelium. Dependent Vasodilatation in Essential Hypertensive Patients. *Hypertensión*. 30:1606-1612. 1997
18. NAVARRO, J. Consideraciones para Diseñar el Tratamiento de la Hipertensión Arterial. En *Temas de Medicina Interna*. Volumen III. Nro 1. pp. 159-170.1995 .
19. HERNANDEZ, H. Tratamiento con Vasodilatadores, Antagonistas del Calcio e Inhibidores de la ECA. En *Temas de Medicina Interna* . Volumen III N° 1. pp.181-187.1995.
20. JARILLO, M. Formas Clínicas de Hipertensión Arterial. Hipertensión Arterial Esencial. En *Medicine*. Vol. 7. N° 69. pp. 3225-3227. 1997.
21. JARILLO, M . Conceptos de Hipertensión Arterial. Clasificación Etiológica. En *Medicine*. Vol 7. N° 69. pp. 3211-3214. 1997
22. SPIEKER, C. et al. The Impact of Lacidipine, a Novel Dihydropiridyne Calcium Antagonist, on Carbohydrate and Lipids Metabolism. En *Journal Cardiovascular Phamacology*. 1995; 25 Suppl 3: S 23-6.

23. GALDERISI, M. et Al. Comparative Evaluation of Antihypertensive. Efficacy of Once – Daily Sustained – Release and Lacidipine Using 24 Hour Ambulatory Blood – Pressure Monitoring. En J – Int – med – Res. 1995. Jul – Aug; 23 (4): 234 – 43.
24. WEBER, M. Overview of Fosinopril. En Drug Investigation Supplement. Vol 3. Supplement 4 pp.1 – 53. 1991
25. MILLER, W. Randomised, Double – Blind Comparison of Fosinopril and Propanolol Added to Diuretic Therapy for the Treatment of Moderate to Severe Hypertensión. En Drug Investigation Supplement. Vol 3. Supplement 4. pp.1 - 53. 1.991
26. GOLDSTEIN, J. A Multicentre, Randomised, Double – Blind, Parallel Comparison of Fosinopril Sodium and Enalapril Maleate for the Treatment of Mild to Moderate Essential Hypertensión. En Drug Investigation Supplement. Vol 3 Supplement 4. pp. 1 – 53. 1991.
27. CLEMENTY, J. Double – Blind, Randomised Study of Fosinopril vs Nifedipine SR in the Treatment of Mild – to – Moderate Hypertensión in Elderly Patients. En Drug Investigation Supplement. Vol 3. Supplement 4. pp. 1 – 53. 1991.
28. HANSSON, L. Fosinopril vs Enalapril in the Treatment of Hypertensión: A Double – Blind Study in 195 Patients. En J. Cardiovasc – Pharmacol. July. 28 (1): 1 – 5. 1996.
29. PEREZ, E. Primary Care Teaching Model: Treatment of Hypertensión. UCSF División of General Internal Medicine Octubre 1996
30. DE LA SIERRA, A. Relación Entre la Hipertensión Arterial y la Arterioesclerosis. En Enfermedad Vasculat en Hipertensión Arterial. Javier DIEZ. 1997.
31. OPIE, L. y Otros. Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina y Vasodilatadores Ordinarios. En Fármacos en Cardiología. 4ta Edición. Interamericana – Mc Graw – Hill 1995.
32. MESSERLI, F. Hipertensión en Poblaciones Especiales. En Clínicas Médicas de Norte América. Hipertensión Esencial. Parte II. Vol 81. Nº 6. 1997
33. SCHLUETER, W. Metabolic Effects of. Converting, Enzyme Inhibitor: Focus on the Reduction of cholesterol and Lipoprotein (a) by Fosinopril. En Am – J. Cardiol. 72 (20) Dec. 30 1993.
34. KEILANI. Improvement of Lipids Abnormalities Asociated with Proteinuria Using Fosinopril, an Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor. En Ann - Intern - Med. 118 (4). Feb. 15. 246 – 54. 1993.
35. SUTER, P. Metabolic Effectts of Antihypertensive Drugs. J – Hypertens – Supp. 13 (4): 5 11– 7. Dec. 1995.

36. KAPLAN, N. Systemic Hypertension: Therapy. En Braunwald. Therapy Heart Disease –5<sup>ta</sup> Edición. pp.840 – 862.
37. GORDON, N. Hypertensive Vascular Disease En Harrison´s Principles of Internal Medicine 14<sup>TH</sup> Edition. 1998.
38. TROYO, P. Cardiopatía Hipertensiva en Temas de Medicina Interna Vol. III Nro. 1 pp. 131 – 136. 1995.
39. MENDOZA, I. Evaluación Cardiológica no Invasiva del Paciente Hipertenso en Nuevos Horizontes en Hipertensión Arterial. 1989.
40. LEONETTI, G. Eficacia Global de Lacidipina en el Manejo de la Hipertensión Arterial Leve a Moderada En J. Cardiovasc – Pharmacol. 1994, 23 (5). 108 – 110.
41. LINDHOLM, L. Safety Aspects of Treatment with Lacidipina. A Slow Onset, Long Acting Calcium Antagonist. En Blood – Press. 1996 Jul; 5 (4): 241 – 9.
42. HANSSON, L. Choosing the Optimal Antihypertensive Dose Regimen. En J-Hypertens– Suppl. 1995 Dec; 13 (4): 51-4.
43. RAMIRO, M. Valoración Integral del Paciente Hipertenso. En Temas de Medicina Interna. Vol III. N<sup>ro</sup>. 1 pp. 117 – 122. 1995

# ANEXOS

**FOSINOPRIL Y LACIDIPINA EN HIPERTENSION LEVE A MODERADA****FORMULARIO N°:****APELLIDOS Y NOMBRES:****DIRECCION:****TELEFONO:****EDAD:****SEXO:**

Tiempo con hipertensión: años.

Tratamiento utilizado: IECAS

Calcioantagonistas

REGULAR

Diuréticos

Otros

IRREGULAR

Ninguno

Enfermedades asociadas:

**EXAMEN FISICO:** Peso: kg

Talla: m

IMC:

TA: (Previos 10 minutos de reposo, sentado).

Categorìa segùn el VI CDETH: Estadio I (Leve)

Estadio II(Moderada)

Fase con placebo (4 semanas): Semana 1:

Pulso(Lpm)

mm de Hg " 2:  
" 3:  
" 4:

Fase con tratamiento con :

LACIDIPINA Semana 1  
FOSINOPRIL " 2  
" 3  
mm de Hg " 4  
" 6  
" 8

Examen neurològic

FC(Pulso): lpm

Normal

Fondo de ojo: Normal:

Anormal grado I  
" II  
" III  
" IV

Anormal

**EKG:** Pre tto

Post tto:

Alteraciones: Repolarizaciòn alterada (T negativas)  
HVI  
Trastornos de conducciòn (Bloqueos)  
Trastornos del ritmo  
Ninguna alteraciòn.( Normal)

Pre tto

Post tto

Glicemia:  
Colesterol total:  
Colesterol HDL:  
Triglicèridos:

**EFFECTOS ADVERSOS:**

