

Artículos Comentados

Eficacia de la Amlodipina en Pacientes Hipertensos

Comentario científico:
Dr. Mario Bendersky



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

 **CASASCO**
www.casasco.com.ar

1

Eficacia antihipertensiva de la amlodipina¹⁻⁷

La eficacia antihipertensiva y la reducción de eventos cardiovasculares y cerebrales de la amlodipina se han probado en múltiples estudios, entre los que resaltan los ensayos VALUE, CORONARIA, ACCOMPLISH y sus análisis posteriores. La amlodipina es tan eficaz como la clortalidona y más eficaz que el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) lisinopril, para reducir la presión arterial (PA). En la cohorte VALUE hubo mayor reducción de la PA en el grupo de amlodipina, en comparación con el grupo que recibió valsartán.

2

Efecto pleiotrópico de la amlodipina²

La disfunción endotelial se caracteriza por una biodisponibilidad reducida de óxido nítrico (NO), lo que conlleva a resistencia vascular elevada e hipertensión arterial. La reducción de los eventos cardiovasculares con el uso de amlodipina no solo se relaciona con la disminución de las cifras de PA, sino con los efectos pleiotrópicos del fármaco sobre las células endoteliales. La amlodipina aumenta la biodisponibilidad de NO y disminuye el estrés nitrooxidativo, es decir, protege y mejora la función endotelial. Estos efectos vasculares directos pueden contribuir a reducir el riesgo de eventos aterotrombóticos como se observa en los ensayos clínicos.

3

Reducción de riesgo coronario en hipertensos³

En el estudio CORONARIA, realizado en España, la amlodipina (5-10 mg) como monoterapia o en combinación con otro antihipertensivo, redujo de manera significativa el riesgo de enfermedad coronaria y la PA en pacientes hipertensos de alto riesgo (media de edad 63.6 años). Al año, el criterio de valoración principal (cambio desde el inicio en el riesgo previsto de enfermedad coronaria a 10 años) fue de -8.6%, en comparación con el 24.7% inicial (reducción del riesgo relativo, 31.6%) ($p < 0.0001$). El cambio en la PA desde el inicio (162.5/95.3 mm Hg) fue de -26.7/-14.6 mm Hg. El 38.6% de los pacientes alcanzó su objetivo de PA.

4

Amlodipina, un tratamiento seguro^{3,4}

El tratamiento con amlodipina (5-10 mg, una vez al día) en monoterapia o combinado, es bien tolerado y seguro. La mayoría de los eventos adversos son leves y los más comunes son edema, dolor de cabeza, rubor, mareos y diarrea. La incidencia de edema no difiere significativamente cuando la amlodipina se administra conjuntamente con un IECA, bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, bloqueantes alfa, diurético tiazídico, otro antagonista cálcico (AC), betabloqueante o vasodilatador.

5

Efectividad del tratamiento combinado con amlodipina²

El uso de una combinación de inhibidor del sistema renina-angiotensina con amlodipina ha sido respaldado por ensayos clínicos. En el *Conduit Artery Function Evaluation*, los pacientes con hipertensión arterial fueron asignados a un régimen de AC/IECA (amlodipina más perindopril) o un régimen de betabloqueantes/diuréticos (atenolol más bendroflumetiazida) para alcanzar los objetivos de PA. Ambos enfoques de tratamiento antihipertensivo produjeron reducciones similares en la PA braquial, pero el tratamiento con amlodipina más perindopril redujo la presión aórtica central en mayor medida, lo que se correlacionó con reducciones en los eventos clínicos.

6 La amlodipina es superior a hidroclorotiazida en terapia combinada⁵

La mayoría de los pacientes hipertensos (75%) requieren ≥ 2 fármacos antihipertensivos para alcanzar los objetivos de PA. El estudio ACCOMPLISH y los análisis *post hoc* demostraron que, en pacientes hipertensos de alto riesgo (con diabetes, enfermedad coronaria, entre otros), la combinación benazepril-amlodipina proporciona mayor reducción del riesgo cardiovascular que la combinación benazepril-hidroclorotiazida (9.4% versus 12.3%; *hazard ratio* [HR]: 0.74; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0.62 a 0.89, $p = 0.0015$). Estos hallazgos agregan más información para el uso inicial de este régimen de combinación entre pacientes hipertensos de alto riesgo (Figura 1).

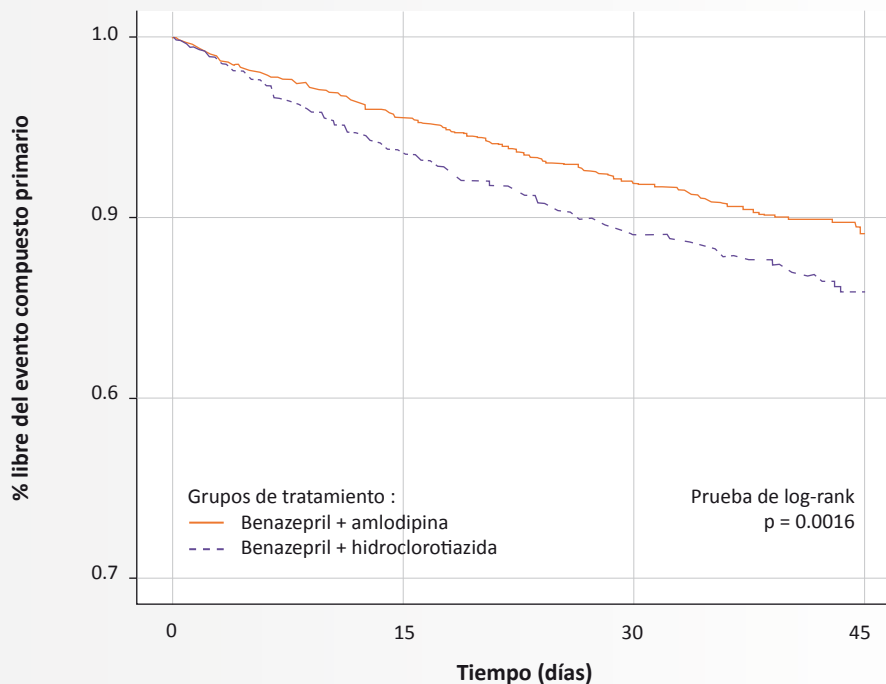


Figura 1. Resultados del estudio ACCOMPLISH.⁵

7 Amlodipina con diurético, una combinación potente^{3,6}

Los resultados del ensayo *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* (VALUE) sugieren que un AC combinado con un diurético tiazídico es más potente que otras combinaciones. En este estudio, la amlodipina combinada con un diurético tiazídico se asoció con buen control de la PA. Hubo diferencias significativas en la PA a favor de la amlodipina a lo largo del estudio, especialmente en los primeros meses, que tuvo efectos importantes en los resultados.

Tratamiento antihipertensivo eficaz en pacientes con diabetes⁷

Un análisis separado del estudio ACCOMPLISH en pacientes con diabetes demostró que el tratamiento combinado de IECA (benazepril) con amlodipina fue más eficaz para prevenir el compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hospitalización por angina, paro reanimado y revascularización coronaria, que la combinación con hidroclorotiazida en pacientes con diabetes (8.8% versus 11.0%; HR: 0.79; IC 95%: 0.68 a 0.92, $p = 0.003$). Para los pacientes diabéticos con riesgo muy alto, el porcentaje de eventos primarios fue de 13.6% con amlodipina-benazepril y de 17.3% con hidroclorotiazida-benazepril (HR: 0.77; IC 95%: 0.64 a 0.93, $p = 0.007$).

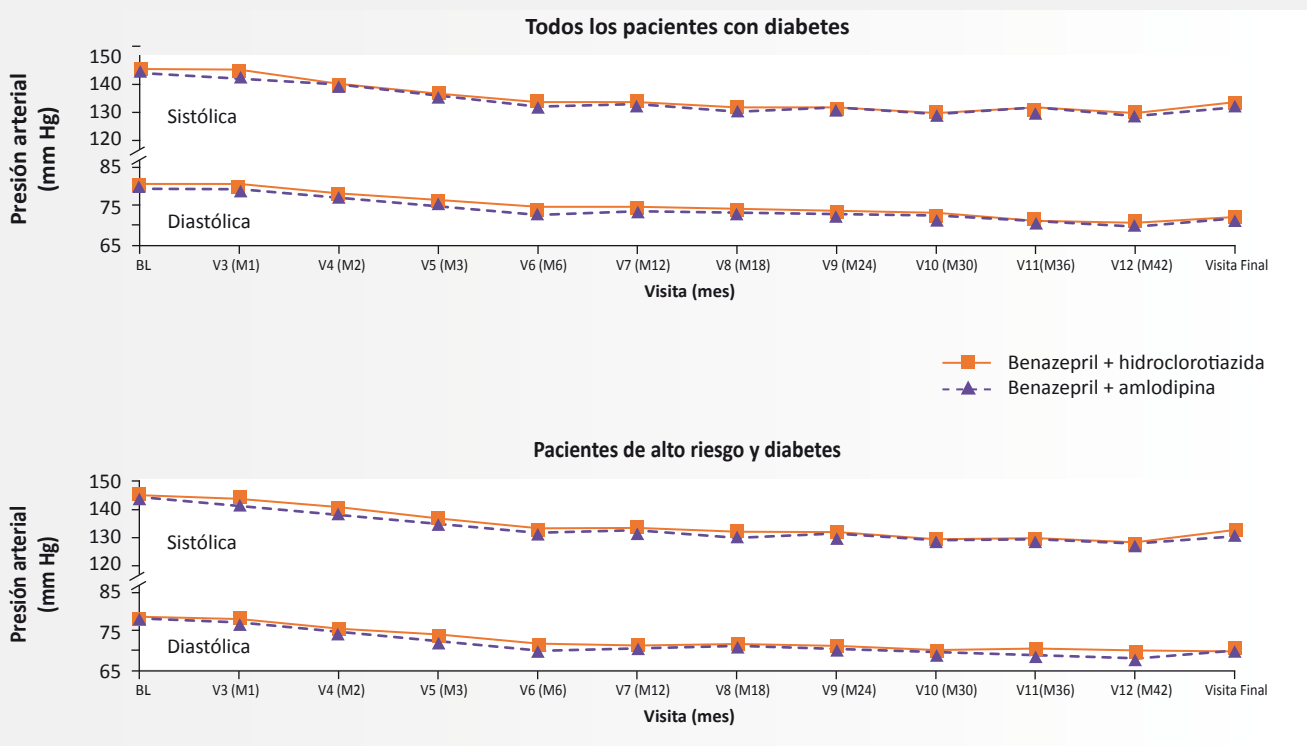


Figura 2. Valores de presión arterial en los grupos de diabetes.⁷

Bibliografía

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 71(6):e13-e115, 2018.

2. Mason PR, Jacob RF, Corbalan JJ, Kaliszcan R, Malinski T. Amlodipine Increased Endothelial Nitric Oxide and Decreased Nitroxidative Stress Disproportionately to Blood Pressure Changes.

Am J Hypertens 27(3):482-488, Mar 2014.

3. Zamorano J, Rodríguez Padial L, Cosín J, Hernandez A, Gutierrez-Chico JL, Pérez de Isla L, et al. Amlodipine Reduces Predicted Risk of Coronary Heart Disease in High-risk Patients with Hypertension in Spain (The CORONARIA Study). *J Int Med Res* 36:1399-1417, 2008.

4. Valcárcel Y, Jiménez R, Hernández V, Aristegui R, Gil A. Efficacy and Safety of Amlodipine. A Comparative Study of Hypertensive Patients Treated at Primary- and Specialised-Care Centres. *Clin Drug Investig* 26(3):125-133, Mar 2006.

5. Brook RD, Kaciroti N, Bakris G, Dahlöf B, Pitt B, Velazquez E, et al. Prior Medications and the Cardiovascular Benefits from Combination

Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Plus Calcium Channel Blockade among High-Risk Hypertensive Patients. *J Am Heart Assoc* 7(1), Jan 2018.

6. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 363(9426):2022-2031, 2004.

7. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereaux RB, et al. Cardiovascular Events During Differing Hypertension Therapies in Patients With Diabetes. *J Am Coll Cardiol* 56(1):77-85, 2010.

Amlodipina. La vigencia de un clásico

Dr. Mario Bendersky

Profesor de Farmacología Aplicada, Universidad Nacional de Córdoba; Jefe Unidad Hipertensión Arterial, Instituto Modelo de Cardiología, Córdoba, Argentina

Los antagonistas cálcicos (AC) son un grupo de fármacos con química heterogénea, pero con un mecanismo principal de acción común, que es bloquear los canales lentos de calcio en las membranas celulares del músculo liso vascular, principalmente arteriolas, y, de esta forma, inducir vasodilatación y reducción tensional. Las dihidropiridinas (DHP) representan un grupo químico en el que predomina el mencionado efecto vascular, también a nivel coronario. Otros bloqueantes cálcicos, como el verapamilo y el diltiazem, poseen más efectos electrofisiológicos a nivel cardíaco, como reducción de la frecuencia cardíaca (FC), el inotropismo y la conducción auriculoventricular (AV).

La amlodipina es una de las DHP más utilizadas desde hace tiempo, como monodroga o en combinaciones con bloqueantes del sistema renina-angiotensina (SRA). Entre sus características resalta la vida media plasmática, que llega a 36 horas, por lo que se puede utilizar en dosis única diaria. La vasodilatación no solo es arteriolar, sino también de arterias de mayor calibre; también genera un efecto anti-espasmo arterial, por lo que mejora el flujo sanguíneo coronario y del antebrazo, con muy pocos efectos venosos. Resaltan, además, efectos antiateroscleróticos conocidos, por aumentar la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO), que protege y mejora la función endotelial, uno de los primeros pasos de la aterogénesis.¹

La eficacia antihipertensiva y la reducción de eventos cardiovasculares cerebrales se ha probado en múltiples mega ensayos, entre los

que destacan el estudio Value vs. Valsartan, así como la reducción del riesgo coronario en hipertensos.²

Al tratarse de una molécula con absorción más lenta, se evitan los picos de acción vasodilatadora, que pueden generar taquicardia refleja simpática, por lo que su uso en pacientes coronarios o con sospecha de espasmo coronario es seguro, sobre todo asociada con bloqueo beta. Otras características de la amlodipina son la reducción de la variabilidad tensional, la presión de pulso y la presión central, lo que configura un combo beneficioso sobre la salud cardiovascular.

En comparaciones entre un fármaco y otro para valorar los efectos sobre la morbimortalidad en pacientes hipertensos esenciales, entre distintos antihipertensivos, los AC DHP, a igual descenso tensional, previenen más que los otros antihipertensivos la aparición de nuevos accidentes cerebrovasculares, y algo menos la de nuevas insuficiencias cardíacas. Son fármacos de primera elección, sobre todo en sujetos mayores de 55 años, y en hipertensos sistólicos aislados o sistólicos predominantes. En combinaciones de fármacos antihipertensivos, el estudio ACCOMPLISH³ y subestudios de este previamente programados,^{4,5} se comparó la eficacia preventiva de eventos en pacientes hipertensos de alto riesgo tratados con benazepril-amlodipina vs. benazepril-hidroclorotiazida. Los descensos tensionales fueron semejantes, pero la prevención de eventos fue mayor con la combinación con amlodipina, por lo que, actualmente, la combinación de bloqueo del SRA y amlodipina se ha convertido en la doble asociación más recomendada. Se debe recordar que la mayoría de los pacientes hipertensos necesitan, para alcanzar las metas tensionales, una combinación de fármacos.

Una de las principales indicaciones de la amlodipina es en pacientes hipertensos que reciben antiinflamatorios no esteroides (AINE), pues esa interacción no reduce el efecto de la amlodipina, pero sí lo hace con diuréticos y bloqueantes del SRA.

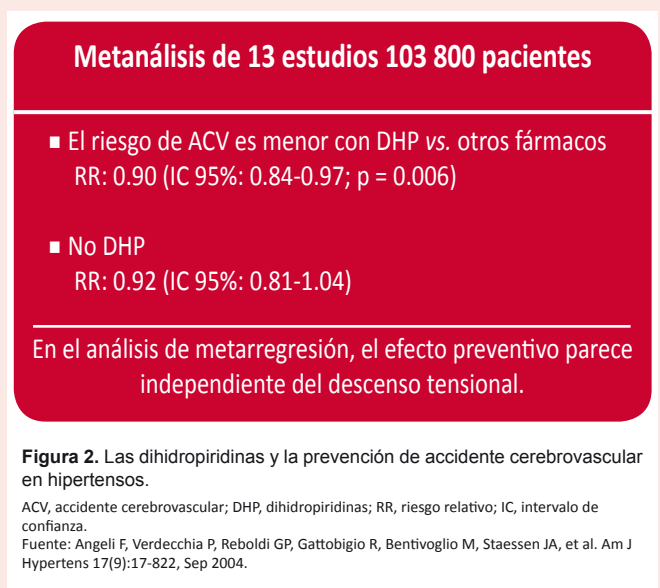


Figura 1. Indicaciones especiales de antagonistas de calcio.

HTA, hipertensión arterial; AINE, antiinflamatorios no esteroides.

Figura 2. Las dihidropiridinas y la prevención de accidente cerebrovascular en hipertensos.

ACV, accidente cerebrovascular; DHP, dihidropiridinas; RR, riesgo relativo; IC, intervalo de confianza.

Fuente: Angeli F, Verdecchia P, Reboldi GP, Gattobigio R, Bentivoglio M, Staessen JA, et al. Am J Hypertens 17(9):17-822, Sep 2004.

Bibliografía

- Mason PR, Jacob RF, Corbalan JJ, Kalisz R, Malinski T. Amlodipine Increased Endothelial Nitric Oxide and Decreased Nitroxidative Stress Disproportionately to Blood Pressure Changes. Am J Hypertens 27(3):482-488, Mar 2014.
- Zamorano J, Rodríguez Padial L, Cosín J, Hernández A, Gutiérrez-Chico JL, Pérez de Isla L, et al. Amlodipine Reduc-

- Predicted Risk of Coronary Heart Disease in High-risk Patients with Hypertension in Spain (The CORONARIA Study). J Int Med Res 36:1399-1417, 2008.
- Jameson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus Amlodipine or hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. N Engl J Med 359:2417-2428, 2008.
- Brook RD, Kaciroti N, Bakris G, Dahlöf B, Pitt B, Velazquez

- et al. Prior Medications and the Cardiovascular Benefits from Combination Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Plus Calcium Channel Blockade among High-Risk Hypertensive Patients. J Am Heart Assoc 7(1), 2018.
- Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereaux RB, et al. Cardiovascular Events During Differing Hypertension Therapies in Patients With Diabetes. J Am Coll Cardiol 56(1):77-85, 2010.