

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

## EFICACIA ANTIHIPERTENSIVA COMPARADA DEL QUINAPRIL Y LA NITRENDIPINA\*

Dr. David García Barreto, Dr. C,<sup>1</sup> Marlene García Orihuela,<sup>2</sup> Raymid García Fernández<sup>3</sup>  
Raúl Valdesuso Aguilar<sup>3</sup>

### RESUMEN

Con el objetivo de comparar la eficacia antihipertensiva del quinapril y la nitrendipina en sendas dosis de 20 mg QD se realizó un ensayo aleatorizado, paralelo, doble ciego, precedido de una etapa de "lavado" con placebo durante 14 días. Se incluyó a 30 pacientes hipertensos clase I o II de acuerdo con el VI Reporte Nacional Conjunto. La etapa de tratamiento duró 30 días. Después de la primera semana se le registró a cada paciente un tensiograma. Antes y al final del tratamiento cada paciente realizó una prueba ergométrica con el objetivo de medir la capacidad al esfuerzo y la respuesta hipertensiva. La nitrendipina redujo a cifras normales de presión arterial (< 90/< 140 mmHg) en el 20 % más de pacientes que el quinapril ( $p < 0,01$ ). La presión sistólica también se normalizó en más pacientes con nitrendipina (73 % vs 27 %;  $p < 0,001$ ). La reducción de la presión diastólica también fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron nitrendipina. Al ejercicio ambos medicamentos aumentaron la carga al esfuerzo, disminuyeron el doble producto y la presión sistólica a la misma carga, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Se concluye que la nitrendipina es, como monoterapia antihipertensiva y dosis similares, más efectiva que el quinapril.

*DeCS:* EFICACIA; HIPERTENSION/quimioterapia; DIHIDROPIRIDINAS/uso terapéutico; AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS/uso terapéutico.

La hipertensión arterial, con una prevalencia de alrededor del 30 %, que crece en la medida que aumenta la edad de la población,<sup>1-3</sup> constituye un problema de salud pública no resuelto en nuestro país y

en la mayoría de los países con desarrollo de salud.<sup>4,5</sup>

El tratamiento de la hipertensión, a pesar de contar con un número considerable de medicamentos, con variados

\* Trabajo presentado en 1992 como Tesis de Terminación de Residencia de Farmacología de la Dra. M.G.O.

<sup>1</sup> Dr. C., Profesor Titular. Investigador Titular, Especialista de II Grado en Cardiología.

<sup>2</sup> Especialista de I Grado en Farmacología.

<sup>3</sup> Especialista de I Grado en Cardiología.

mecanismos de acción, apenas logra un control de alrededor de la cuarta parte de la población afectada.<sup>6</sup> La eficacia antihipertensiva se relaciona directamente con las complicaciones derivadas de una presión arterial elevada, especialmente con los accidentes vasculares encefálicos.<sup>7,8</sup>

El empleo de antagonistas de calcio (AC) del grupo de las dihidropiridinas de acción corta en el tratamiento de la hipertensión arterial se ha cuestionado en los últimos años.<sup>9-11</sup> La nitrendipina, un AC del grupo de las dihidropiridinas de acción prolongada, ha demostrado ser eficaz en varios ensayos aleatorizados, especialmente en hipertensión sistólica en el estudio Sys Eur.<sup>12</sup>

Por otra parte, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, han demostrado ser poco eficaces como único tratamiento en ancianos, afroamericanos<sup>13,14</sup> y grupos de pacientes con un predominio de hipertensión sistólica.<sup>15</sup>

El presente ensayo clínico se realizó con el propósito de comparar la eficacia antihipertensiva de 2 medicamentos que no se encuentran en nuestro formulario básico.

## MÉTODOS

Se incluyó a 30 pacientes que voluntariamente aceptaron participar en el estudio y presentaban, al menos durante 3 ocasiones, una presión arterial diastólica entre 90 y 109 mmHg y 140 o más mmHg de presión sistólica, de acuerdo con el VI Reporte Nacional Conjunto para el diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Hipertensión (VI Reporte).<sup>11</sup> La inclusión al estudio se hizo después de una etapa de "lavado" de 14 días en las que se empleó un placebo a ciegas para sustituir cualquier medicamento que pudiese interferir con los resultados así como hacer un tensiograma

de cada paciente, tomándose el promedio de las 3 cifras mayores como presión arterial control.

Se excluyó a pacientes que tuvieran otra enfermedad asociada a su hipertensión: bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor, insuficiencia cardíaca grado II-IV de la NYHA, historia de alergia a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (I-ECA) o a AC y además, evidencia o sospecha de embarazo.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente y a doble ciegas a 1 de 2 tratamientos: quinapril 20 mg QD y nitrendipina 20 mg QD durante 30 días.

Antes del inicio y al último día de tratamiento cada paciente realizó una prueba de esfuerzo para medir capacidad funcional y respuesta hipertensiva. La prueba se realizó en una bicicleta ergométrica incrementando la carga de forma escalonada de 25 en 25 watts cada 3 min. La metodología de esfuerzo y los criterios de suspensión de la prueba han sido publicados con anterioridad.<sup>16</sup>

Cada paciente dio su autorización escrita para participar en el estudio.

La media de presión sistólica y diastólica, así como los datos obtenidos de las pruebas de esfuerzo antes y después, se compararon por t de Student para datos pendientes. La diferencia de medias entre los 2 grupos se analizó por t de Student pareada. Los datos discretos (respuesta con normotensión o no) se analizaron por chi cuadrado. Se aceptó una probabilidad del 5 % o menor como estadísticamente significativa.

## RESULTADOS

Los datos demográficos de la población estudiada se exponen en la tabla.

TABLA. Datos demográficos y clínicos

	Nitrendipina (n 15)	Quinapril (n 15)
Edad media	54 años	51 años
Hombres	6	5
Mujeres	9	10
PA.S. inicial	153 ± 11,4	148 ± 13,5
PA.D. inicial	98,7 ± 4,3	101,2 ± 5,2
Grado de hipertensión:		
Etapa I	9	10
Etapa II	6	5

La diferencia de medias entre los 2 grupos no fueron significativas.

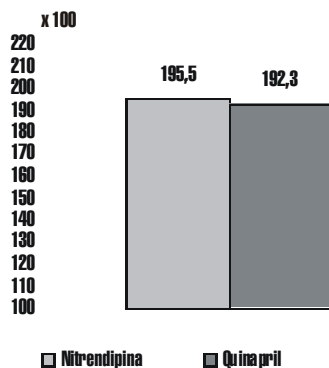


FIG. Doble producto.

Ocho pacientes (53 %), que se encontraban bajo tratamiento con nitrendipina alcanzaron cifras normales de presión arterial (< 90 mmHg de diastólica y < 140 mmHg de sistólica), mientras que 5 (33 %) de ellos lo hicieron con quinapril ( $p < 0,01$ ). La presión sistólica se normalizó en 11 (73 %) pacientes con nitrendipina y en 4 (27 %) con quinapril ( $p < 0,001$ ). Con nitrendipina, la reducción de la presión diastólica fue de  $14 \pm 6,2$  mmHg y la sistólica de  $12 \pm 7,3$  mmHg, mientras que con quinapril fue de  $8,6 \pm 5,7$  mmHg y de  $6,2 \pm 4,6$  mmHg respectivamente. En ambos grupos, así como entre ellos la reducción fue significativa ( $p < 0,05$ ).

La carga al esfuerzo aumentó 25 watts o más en 12 pacientes tratados con nitrendipina y en 11 tratados con quinapril ( $p$  NS).

El doble producto (presión sistólica  $\times$  frecuencia cardíaca) se redujo con ambos medicamentos, pero en ningún caso fue significativo (fig.).

En los 11 pacientes que respondieron en reposo la presión sistólica disminuyó un promedio de  $16 \pm 4$  mmHg con nitrendipina, a igual carga entre el primer y el segundo esfuerzo ( $p$  NS), y  $11 \pm 7$  mmHg con quinapril ( $p$  NS). La diferencia de medias entre los 2 grupos tampoco fue significativa.

## DISCUSIÓN

Se calcula que alrededor de un millón y medio de cubanos son hipertensos.<sup>17</sup> La respuesta al tratamiento antihipertensivo varía con las características étnicas y étnicas. Casi la cuarta parte de nuestra población está constituida por afro-americanos, y tenemos un creciente porcentaje que ha alcanzado la tercera edad,<sup>17</sup> de ahí que sea necesario ensayar medicamentos antihipertensivos que sean capaces de controlar a la mayoría de la población afectada con el mínimo de reacciones adversas y con un costo reducido.

La moda, como en muchas actividades humanas, afecta la prescripción de medicamentos.

En la última década, los inhibidores de la ECA han sustituido a otros grupos de medicamentos antihipertensivos en la preferencia de las prescripciones.<sup>1</sup> No obstante, en una investigación observacional en la que se comparó la eficacia de 6 grupos de medicamentos representativos de sendos grupos de fármacos antihipertensivos, se encontró que el captopril era el que menos disminuía la presión arterial elevada.<sup>13</sup> Varias razones pueden invocarse para explicar este hecho: los hipertensos de la tercera edad son poco renino depen-

dientes,<sup>18</sup> al igual que los afroamericanos.<sup>19</sup> Por el contrario, los AC han demostrado ser eficaces en estos grupos de pacientes.<sup>20</sup>

En el momento que se hizo este estudio, se recomendaba emplear un solo medicamento escalonado para tratar la hipertensión; en la actualidad esto no es así y suele indicarse el inhibidor de la ECA asociado a un diurético, a un beta-bloqueador o incluso a un AC.

En nuestro estudio, la nitrendipina empleada como monoterapia fue más eficaz para controlar la hipertensión, sobre todo la sistólica, que representa un riesgo mayor de complicaciones que la diastólica.<sup>21</sup> Esto coincide con lo encontrado en el megaensayo multicéntrico Sys Eur<sup>12</sup> realizado en pacientes ancianos con hipertensión sistólica.

El VI Reporte<sup>11</sup> se hizo eco de las críticas y condena el empleo de los antagonistas del calcio de corta duración, pero aconseja para el tratamiento de la hipertensión sistólica el uso de los de larga duración basándose precisamente en el estudio Sys Eur. Mientras que tomando en cuenta varios estudios y megaensayos, los inhibidores de la ECA se recomendaron para

la hipertensión asociada a nefropatía parenquimatosa y a la que cursa con insuficiencia cardíaca.<sup>22</sup>

Un aspecto poco usual en la evaluación de antihipertensivos es determinar su capacidad de impedir la elevación desmedida de la presión arterial durante un esfuerzo físico controlado.

En este estudio, ambos medicamentos aumentaron la capacidad de esfuerzo, disminuyeron el doble producto y el aumento de la presión arterial con el ejercicio, lo que le confiere a ambos un factor de protección clínica, aunque estos efectos no hayan sido estadísticamente significativos.

Nuestro estudio tiene 2 grandes limitantes: pocos pacientes y falta de suficiente tiempo de seguimiento; de ellas se deriva que la reducción de la hipertensión puede no asociarse a una disminución del riesgo de complicaciones. No obstante, el hecho de controlar el factor mecánico que representa la presión arterial elevada, debe ser suficiente para disminuir significativamente este riesgo. El tiempo de seguimiento también impidió determinar los posibles efectos adversos y la adherencia al tratamiento.

## SUMMARY

In order to compare the antihypertensive efficiency of quinapril and nitrendipine at doses of 20 mg QD, a randomized, parallel, double blind assay preceded by a "lavage" stage with placebo was carried out during 14 days. 30 class I or II hypertensive patients were included according to the VI National Joint Report. The treatment lasted 30 days. After the first week, blood pressure was measured to every patient. Before and after the treatment each patient underwent an ergometric test so as to measure the effort capacity and the hypertensive response. Nitrendipine reduced blood pressure to normal values (< 90/< 140 mm Hg) in 20 % of patients more than quinapril ( $p < 0.01$ ). Systolic pressure was more normal in those patients who were administered nitrendipine (73 % vs 27 %;  $p < 0.001$ ). The reduction of the diastolic pressure was significantly higher among patients taking nitrendipine. On exercising, both drugs increased the effort charge, reduced the double product and the systolic pressure at the same charge, though the differences were not statistically significant. It was concluded that nitrendipine as an antihypertensive monotherapy and at similar doses is more effective than quinapril.

*Subject headings:* EFFICACY; HYPERTENSION/drug therapy; DIHYDROPYRIDINES/therapeutic use; ANTIHYPERTENSIVE AGENTS/therapeutic use.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García Barreto D. Hipertensión Arterial. SEP, Fondo de Cultura Económica, CONACYT. La Ciencias Para Todos/179. México, DF 2000;178-184.
2. James GD, Baker PT. Human population biology and hypertension: Evolutionary and ecological aspects of blood pressure. En: Laragh JH y Brenner BM (comps). Hypertension Pathophysiology. Diagnosis and Management. Raven Press, Nueva York, 1990;p.137.
3. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on Primary Prevention of Hypertension. Arch Intern Med 1993;153:186-92.
4. Gómez Rodríguez J. Resultados del control comunitario de la hipertensión arterial en el área de salud del Policlínico "Dr. Carlos J. Finlay" de Marianao. Rev Cubana Med 1977;16:203-7.
5. Dueñas Herrera A. Reportes del Departamento de Epidemiología del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana. Ministerio de Salud Pública, 1991.
6. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Reportes de la Dirección Nacional de Estadísticas. La Habana, 1991.
7. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. JAMA 1991;265:3255-64.
8. Perry HM, Davis BR, Price TR. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke. (SHEP). Am J Hypertens 2000;13:724-33.
9. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raybunatan TE, Weiss NS, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive treatment. JAMA 1995;274:620-5.
10. Furberg CD, Psaty BM, Weyer JV. Nifedipine. Dose- related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995;92:1326-31.
11. The Sixth Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997;157:413-46.
12. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigator. Lancet 1997;350:757-64.
13. Materon BJ, Reda DJ, Chusman WC. Single drug therapy for hypertension in men: a comparison of six antihypertensive agents with placebo. N Engl J Med 1993;328:914-21.
14. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Racial differences in response to low-dose captopril are abolished by the addition of hydrochlorothiazide. B J Clin Pharmacol 1982;14:975-1015.
15. Grazym Bradi MD. Isolated systolic hipertension is a strong predictor of cardiovascular and all cause mortality in the middle aged population. J Clin Hypertens 2000;2:305-11.
16. Rivas Estany, Ponce de León O, Hernández Cañero A. Rehabilitación de la cardiopatía isquémica. La Habana: Editorial Científico-Técnica: 1987.
17. Anuario Estadístico. Ministerio de Salud Pública. FNUAP. UNICEF. 1998.
18. Benet N. Hypertension in the elderly. Lancet 1994;3344:447-9.
19. Kaplan N. Ethnic aspects of hypertension. Lancet 1994;3344:450-2.
20. Luft F, Grim C, Fineberg N. Effect of volumen expansion and contraction in normotensive whites, blacks, and subjects of different ages. Am J Cardiology 1979;59:643-50.
21. Moser M, Gifford R, Handler J. Isolate systolic hypertension. An Update. J Clin Hypertens 2000;2:215-21.
22. Kshirsager AV, Joy MS, Hogan SL. Effect of ACE-inhibitors in diabetes and non-diabetes chronic renal disease: A systematic overview of randomized placebo-control- lled- trials. Am J Kidney Dis 2000;35:695-707.

Recibido: 29 de marzo de 2001. Aprobado: 3 de abril de 2001.

Dr. C. David García Barreto. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Ciudad de La Habana, Cuba.