

Evaluación de la Eficacia y Tolerancia del cambio inmediato de Indapamida 2.5 mg a Indapamida 1.5 mg Lp (en monoterapia o en asociación con otras drogas Antihipertensivas) en hipertensos leves y moderados

I Soltero Pérez^{1,2}, E Romero² y F Arias².

1. Fundación Cardiológica de Caricuao. Ministerio de Salud y Desarrollo Social, MSDS.
2. Escuela de Medicina José María Vargas. UCV. Caracas. Venezuela.

RESUMEN

Objetivo: La terapia antihipertensiva con 2.5 mg de Indapamida, sola o asociada con otra droga hipotensiva, puede ser sustituida, en pacientes hipertensos, por Indapamida de 1.5 mg LP, sin que se altere la efectividad de los resultados. **Diseño y Métodos:** En un estudio de diseño abierto, se estudiaron pacientes hipertensos (HP) –leves y moderados- (OMS) de los dos sexos, con edades comprendidas entre los 20 y los 70 años. Un total de 43 participantes se distribuyeron en tres grupos: A) Los nuevos participantes hipertensos incorporados al estudio (14) recibieron placebo durante 15 días. Luego se les administró 2.5 mg de Indapamida QD durante tres meses. Para entonces si la presión arterial (PA) estaba bajo control (Presión Arterial Sistólica —PAS- \leq 140 mmHg y la Presión Arterial Diastólica -PAD- \leq 90 mmHg, en las posiciones sentada y de pie), se sustituía el tratamiento por 1.5 mg de Indapamida LP durante tres meses más. B) Los pacientes hipertensos (17) que estaban ya bajo el tratamiento y control de 2.5 mg de Indapamida en por lo menos los tres meses previos, fueron observados por 15 días y luego tratados con 1.5 mg de Indapamida LP por tres meses más. C) Los pacientes hipertensos (12) que estaban bajo control y bajo tratamiento de 2.5 mg de Indapamida en asociación con otra droga hipotensiva, también por lo menos los tres meses previos, fueron seguidos por 15 días y luego tratados durante tres meses con 1.5 mg de Indapamida LP, sin abandonar la otra droga antihipertensiva. Todos los pacientes fueron sometidos periódicamente a evaluaciones de laboratorio y electrocardiogramas. **Resultados:** En los grupos: A) La PAS y la PAD disminuyeron significativamente después de los 3 meses de tratamiento: 140.6 – 118.1 (p=0.0020) / 93.8 – 83.6 (p=0.0061) y se mantuvieron controladas por 3 meses más. B) La PAS y la PAD se mantuvieron estables (121.4 – 127.5 / 78.4 – 78.4). C) La PAS y la PAD se mantuvieron estables y más aún los valores disminuyeron después de los 3 meses. (131.2 – 121.0 / 81.6 – 78.1). Los registros de PA que se muestran

fueron tomados en posición sentada. Los valores en posición de pie fueron similares. Los ECGs no mostraron cambios significativos ni importantes en ninguno de los grupos. Los exámenes de laboratorio mostraron cambios significativos en la creatinina en los Grupos A y B pero no anormales y un aumento significativo de la HDL en el Grupo A. La dosis de 1.5 mg de Indapamida LP fue bien tolerada por todos los participantes. **Conclusiones:** El tratamiento con Indapamida 2.5 mg en pacientes HP puede cambiarse a la dosis de 1.5 mg LP, de inmediato, sin que se alteren los valores conseguidos de PA, mejor aún, estos podrían mejorar. Por tanto, como tratamiento antihipertensivo, Indapamida – 1.5 mg LP, administrada una vez al día, es tan efectiva como la Indapamida de 2.5 mg, manteniendo también el mismo nivel de tolerancia.

Palabras Clave: Hipertensión, Diuréticos, Indapamida.

ABSTRACT

Aim: Treatment with 2.5 mg of Indapamide, alone or in association with other hypotensive drug, could be switched at once to 1.5 mg of Indapamide SR without affecting the effectiveness of the drug, in hypertensive (HBP) patients. **Design and Methods:** It was an opened study of female and male HBP patients, between 20 and 70 years with mild and moderate hypertension (WHO). Participants (43) were divided in three groups: A) New HBP patients (14) received placebo for 15 days. After that, they were given 2.5 mg of Indapamide QD for three months; at this point, if blood pressure (BP) was under control (Systolic Blood Pressure – SBP - \leq 140 mmHg and Diastolic Blood Pressure – DBP - \leq 90 mmHg, sitting and standing), they were switched to 1.5 mg of Indapamide SR QD for three more months. B) HBP patients (17) that were already under 2.5 mg of Indapamide QD therapy and under control, at least for three months, were observed for 15 days, and then treated with 1.5 mg of Indapamide SR QD for three months. C) HBP patients (12) that were already under 2.5 mg of Indapamide QD therapy in association with another hypotensive drug and under control, also for at least three months. They were followed for 15 days and then treated with 1.5 mg of Indapamide SR QD for three months more without abandoning the therapy with the other drug. All the patients had laboratory evaluations and ECGs periodically. **Results:** Groups: A) SBP and DBP decreased significantly after 3 months of treatment: 140.6 – 118.1 ($p = 0.0020$) / 93.8 – 83.6 ($p = 0.0061$) keeping the BP under control for three more months. B) SBP and DBP kept stable (121.4 – 127.5 / 78.4 – 78.4). C) SBP and DBP kept stable and even decreased at the last 3 months (131.2 – 121.0 / 81.6 – 78.1). BP registers were in sitting position. ECGs did not show any significant and important changes in any group. Laboratory tests showed significant changes in creatinine (Groups A and B) but under normal values, and HDL increased significantly

in (Group A). Indapamide – 1.5 mg SR was well tolerated for all the participants. **Conclusions:** Patients under 2.5 mg of Indapamide treatment for HBP can be immediately switched to 1.5 mg of Indapamide SR keeping their BP under control, even at lower levels than before. Thus, Indapamide – 1.5 mg SR given once a day, is a very effective and well tolerated drug in HBP.

Key Words: Hypertension, Diuretic, Indapamida.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HA) esencial constituye, hoy por hoy, uno de los motivos de consulta más frecuente en la práctica médica diaria, en el ámbito mundial.

Aunque para algunos no es propiamente una patología, sino más bien un signo de varios estados nosológicos subyacentes, por ejemplo, resistencia a la insulina, el hecho es que las cifras elevadas de la presión arterial (PA), tanto diastólica (PAD) como sistólica (PAS) ejercen un efecto deletéreo en varias áreas de la economía humana (riñón, corazón, vasos, etc.). Además, la asociación con valores lipídicos elevados es frecuente.

Ya en el siglo XXI, contrariamente a lo que sucedía hasta hace escasos 50 años, se cuenta con un amplio armamentario terapéutico destinado a controlar la HA. Esa gama va desde diuréticos, drogas de amplio uso, hasta bloqueantes específicos de receptores I de angiotensina⁽¹⁾.

Los diuréticos ya mencionados, siguen siendo drogas antihipertensivas de primer orden, particularmente las tiazidas y similares. Entre este grupo de drogas, la Indapamida tiene un papel de alta importancia y lo ha tenido por más de veinte años. La Indapamida es un derivado indólico con una acción renal específica⁽²⁾.

Actualmente, se cuenta con dos presentaciones galénicas: Indapamida 2.5 mg e Indapamida 1.5 mg LP (Liberación Prolongada). Esta droga, en sus dos presentaciones, ha demostrado ser altamente eficaz en el tratamiento de la HA esencial leve y moderada, con un nivel de tolerancia excelente. Una vasta lista de trabajos publicados respaldan esta aseveración⁽²⁻⁷⁾.

Desde su aparición en el mundo médico y farmacológico, la Indapamida 1.5 mg LP se ha venido utilizando cada vez más, sola o en asociación con otros antihipertensivos.

Indudablemente, su forma galénica novedosa, permite un menor uso de droga activa, con un efecto sostenido por más de 24 horas y con un efecto valle pico favorable⁽⁸⁾.

En vista de su eficacia y tolerancia, se planteó la hipótesis de que pacientes hipertensos leves o moderados, bajo control con Indapamida 2.5 mg o en combinación con otro hipotensor, pudieran continuar bajo control sustituyéndoles el tratamiento de Indapamida 2.5 mg por el de Indapamida 1.5 mg LP, de una vez.

Para comprobar esta hipótesis se diseñó la investigación que se describe a continuación.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Se trató de un estudio abierto, de tres grupos, con una fase de placebo en uno de ellos (ver Esquema del Diseño de Investigación).

Muestra

Cincuenta y dos (52) pacientes hipertensos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, fueron captados del Centro Cardiovascular "Raúl Leoni" que funciona al Oeste de la ciudad de Caracas y de la clínica de la Cátedra de Farmacología de la Escuela de Medicina "José María Vargas" de la Universidad Central de Venezuela (UCV), para formar parte de este estudio.

De acuerdo con el diseño del estudio, los criterios de selección y exclusión fueron:

De selección:

- Hombres y mujeres entre 18 y 70 años inclusive.
- HA leve o moderada (promedios de 2 mediciones) definida por:
 - PAD > 90 mmHg < 109 mmHg.
 - PAS > 140 mmHg < 179 mmHg.
- Firma del consentimiento informado.

De exclusión:

- HA esencial severa
 - PAD > 110 mmHg y/o
 - PAS > 180 mmHg

- HA esencial complicada con:
 - IM con menos de 6 meses de ocurrencia.
 - Insuficiencia coronaria sintomática o en tratamiento.
 - Insuficiencia cardíaca sintomática.
 - Accidente cerebro – vascular con menos de 6 meses de ocurrencia.
 - Retinopatía hipertensiva (grado III, IV).
 - Nefropatía hipertensiva.
- Hipertensión arterial secundaria.
- Historia previa de arritmias ventriculares.
- Enfermedades graves secundarias, ejm: cáncer, colagenopatías, etc.
- Obesidad ($IMC > 35 \text{ Kg} / \text{m}^2$).
- Historia previa de insuficiencia renal.
- Historia previa de gota o hiperuricemia
- Historia previa de insuficiencia hepática.
- Hipersensibilidad conocida a las sulfonamidas
- Alcohólicos o con adicción a estupefacientes.
- Mujeres embarazadas o mujeres en edad reproductiva que tengan vida sexual activa y no usen ningún método anticonceptivo eficaz.
- Haber tomado parte en otro protocolo de investigación, durante los tres meses previos a la investigación.
- Rehusarse a firmar el consentimiento escrito.
- Estar recibiendo medicamentos que estén contraindicados durante el estudio.

Los pacientes bajo estudio, se distribuyeron en tres grupos. En el primer grupo (A), se incluyeron pacientes hipertensos leves o moderados, según la clasificación de la OMS detectados en la consulta. Estos pacientes, que no habían recibido tratamiento alguno, por lo menos durante los tres meses previos a la iniciación del estudio, fueron sometidos a un período de lavado de 15 días con placebo. El segundo grupo (B), lo conformaron pacientes

hipertensos que venían siendo tratados solamente con Indapamida 2.5 mg, por lo menos durante los tres meses previos al inicio del estudio. Ellos fueron observados clínicamente durante un período de 15 días. Por último, el tercer grupo (C) fue integrado por pacientes hipertensos que venían siendo tratados con Indapamida 2.5 mg en combinación con otro hipotensor (betabloqueante, calcio antagonista o IECA). Estos pacientes también fueron observados clínicamente durante un período de 15 días.

Método

A los pacientes del Grupo A, después de los 15 días de tratamiento con placebo, si continuaban con HA, se les administró Indapamida 2.5 mg durante tres meses. Concluido este período, si las tensiones en las posiciones sentada y de pie, registradas por el paciente eran: PAD \leq 90 mmHg y PAS \leq 140 mmHg, se les cambiaba el tratamiento de Indapamida 2.5 mg por el de Indapamida 1.5 mg LP por tres meses más.

A los pacientes del Grupo B, después de los 15 días de observación posteriores a su ingreso al estudio, se les sustituyó inmediatamente, de Indapamida 2.5 mg por Indapamida 1.5 mg LP durante tres meses.

A los pacientes del Grupo C, que estaban siendo controlados con Indapamida 2.5 mg combinado con otro hipotensor, después de los 15 días de observación y si conservaban su PA bajo control, se les administró Indapamida 1.5 mg LP en lugar de Indapamida 2.5 mg y se les mantuvo la prescripción del otro hipotensor, durante tres meses, (Ver Esquema del Diseño de Investigación).

A todos los pacientes se les realizó electrocardiograma y los siguientes exámenes de laboratorio al inicio (semana 0 para todos los grupos) y al final del estudio (semana 12 para los Grupos B y C, y semana 24 para el Grupo A): Colesterol (CT), Triglicéridos (TG), HDL, LDL, Glucemia en ayunas, Sodio, Potasio, Magnesio, Ácido Úrico, Creatinina, Bilirrubina, Transaminasas, Fosfatasa alcalina, PT, PTT, Tiempo de coagulación. Los pacientes del Grupo A, en la semana 12 debieron hacerse solamente los siguientes exámenes: CT, TG, HDL, LDL, Glicemia en ayuna, Sodio y Potasio.

No podían continuar en el Grupo A, aquellos pacientes que presentaran:

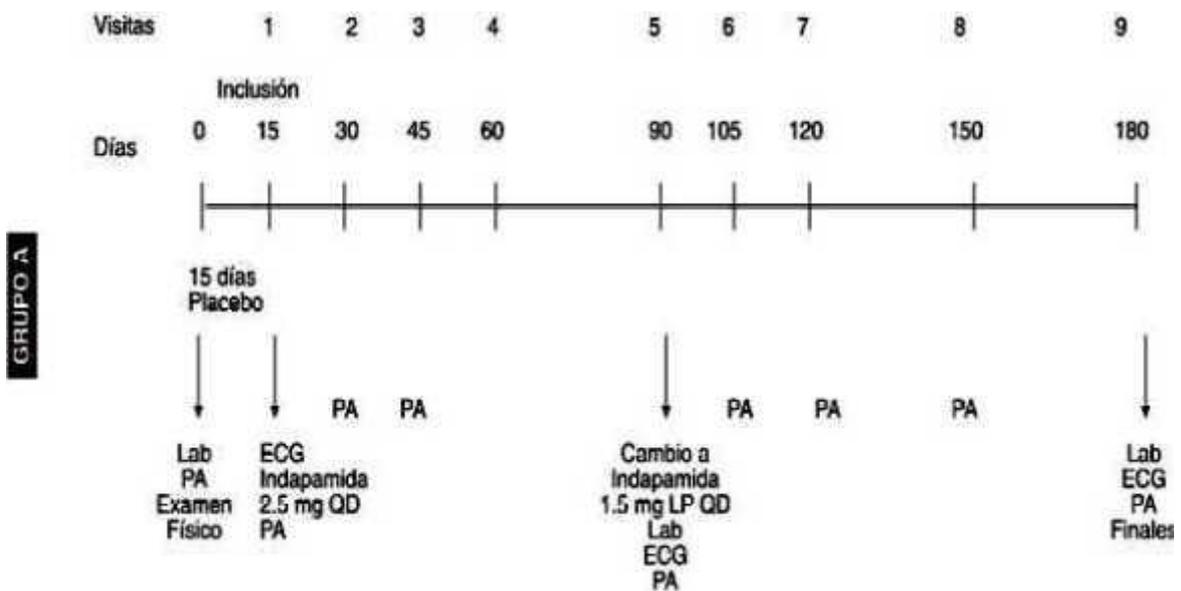
- Reducción de las cifras tensionales después de recibir placebo.
- Cifras plasmáticas de creatinina $>$ 1.5 mg / dL.
- Hiperuricemia (ácido úrico $>$ 9 mg / dL).

- Cifras de transaminasas y fosfatasa alcalina tres veces por encima del valor normal.
- Hipokalemia con cifras plasmáticas de potasio < 3.5 Eq / L o historia conocida de hipokalemia.
- ECG anormal que mostrara arritmia ventricular importante.

A cada uno de los pacientes se les llevó una historia computarizada en la que se registraron los datos personales y familiares, resultados de la evaluación física y metabólica, fecha de las visitas, datos de signos vitales, características particulares en relación a la observancia y cumplimiento del tratamiento.

Análisis estadístico

Para el estudio de la muestra se usaron: la media aritmética, la desviación estándar (DE) y el error estándar (EE). Para la comparación de los grupos se utilizó la prueba t pareada.



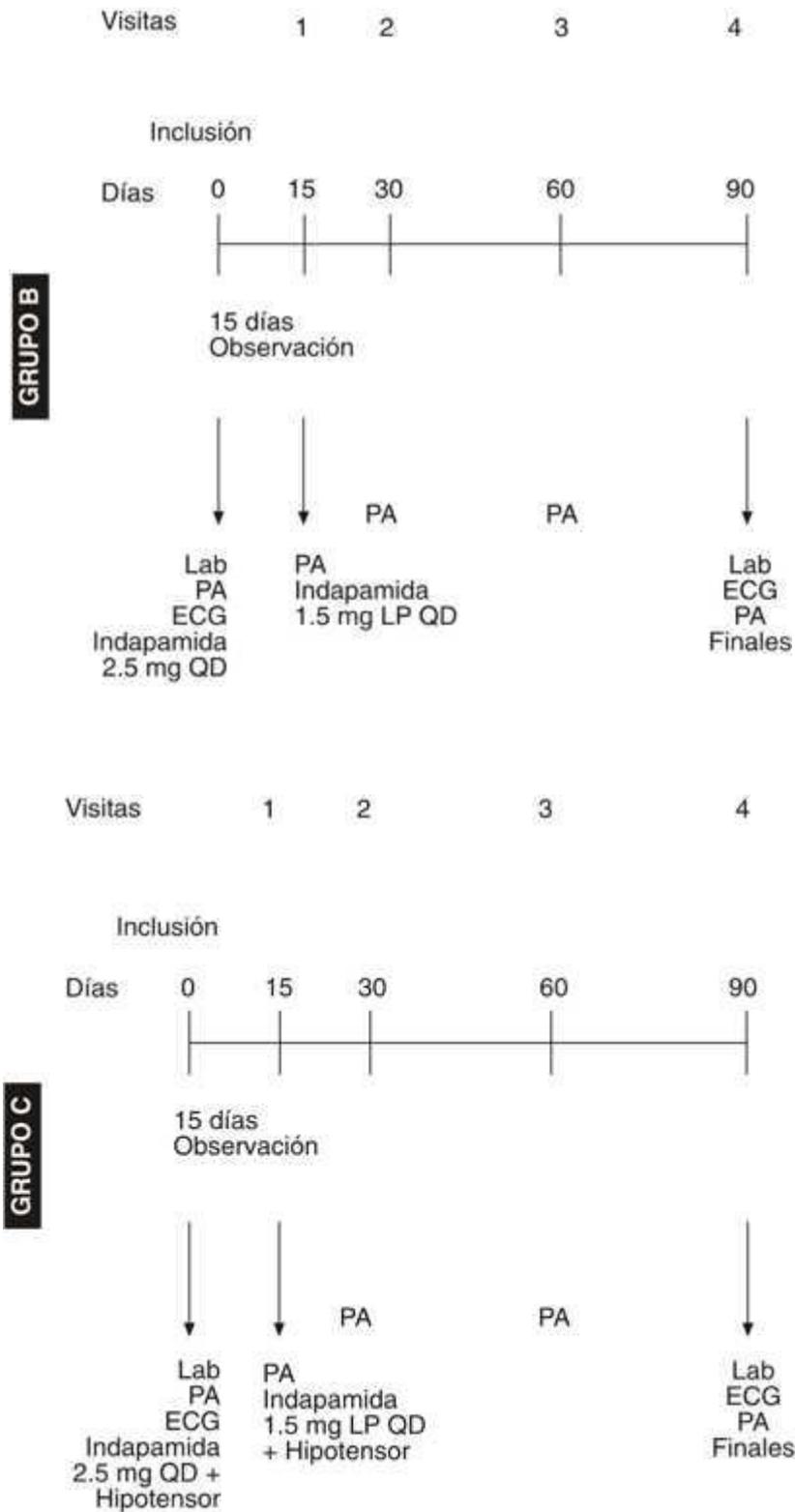


Figura 1a, 1b y 1c: Esquema del diseño de la investigación.

RESULTADOS

Se estudiaron 52 pacientes hipertensos leves y moderados. De estos, 43 terminaron ya que 7 casos se retiraron: 4 abandonaron el estudio por causas

desconocidas (3 del grupo A y 1 del Grupo C), 1 paciente por embarazo y 2 por presentar efectos secundarios (mareos y cefalea) en la primera fase del estudio (Grupo A). Del mismo Grupo A, se excluyeron de la investigación: un paciente, que controló su PA con placebo y otro, por no controlar su PA a los tres meses. Al retirar estos dos pacientes la muestra quedó en 50 ([tabla 1](#)).

La [tabla 2](#) muestra los datos demográficos de la muestra. Las [tablas 3, 4, 5 y 6](#) indican los cambios en la PA en posición sentada y de pie, de la FC y el peso en los pacientes de los Grupos A, B, C y del total de los participantes (43) que terminaron, respectivamente. Del Grupo A terminaron 14 pacientes; del Grupo B, 17 y del Grupo C, 12, lo que da un total de 43 pacientes terminados. Estos 43 pacientes recibieron todos Indapamida 1.5 mg LP durante tres meses.

Nótese que los únicos resultados significativos se obtienen en el Grupo A entre la visita 1 y la visita 5. es decir, pacientes nuevos que recibían Indapamida 2.5 mg por primera vez, tuvieron buena respuesta terapéutica, al final de los primeros tres meses, tanto en la PA sistólica como diastólica y en ambas posiciones. Por su parte, los pacientes de los Grupos B y C mantuvieron hasta el final de los tres meses de tratamiento su tensión inicial al igual que los pacientes del Grupo A que recibieron Indapamida 1.5 mg LP.

No se registraron variaciones en la FC ni en el peso. Tampoco se observaron variaciones significativas en los ECGs, tomados al inicio y al final del estudio, en ninguno de los pacientes de los tres grupos.

Los resultados de las variables bioquímicas no registraron, en general, cambios significativos, en ninguno de los pacientes de los tres grupos, salvo la creatinina ($p < 0.05$) en los de los Grupos A y B. Los valores registrados, de todas maneras, se mantuvieron dentro de los límites normales ([Tablas 7 y 8](#)). Las HDL se elevaron en el Grupo A. Nótese que la HDL subió más de 10 mg con Indapamida 1.5 mg LP, entre la visita 5 y la visita 9 ($p = 0.0035$).

Los [gráficos 1 y 2](#) muestran el control tensional de la sumatoria de los participantes (43) en los Grupos A, B y C, bajo terapia con Indapamida 1.5 mg LP QD, por tres meses. Recuérdese que los pacientes del Grupo A se incorporan a este total después de tres meses bajo tratamiento con Indapamida 2.5 mg QD.

Tabla 1: Causas de no inclusión y de retiro del estudio(9)

Causas	Frecuencia
No inclusión:	

No alcanzaron las cifras tensionales requeridas para la semana 12	1
Tensión arterial no controlada a los tres meses (Grupo A)	1
Retiros:	
Mareos y cefalea (Grupo A)	2
Embarazo (Grupo A)	1
Otros (desconocidos) (3 Grupo A, 1 Grupo C)	4

Tabla 2: Características demográficas de los 50 pacientes estudiados

Grupo	Edad (Promedio de los dos sexos)	Sexo	
		Femenino	Masculino
A	55.0	14	6
B	55.8	14	3
C	57.7	9	4

Tabla 3: Cambios (Medias y DE), en el Grupo A (14 terminados), de las presiones arteriales sistólicas (PAS) y diastólicas (PAD), sentada (S) y de pie (P) (mmHg), Frecuencia Cardíaca (FC) y Peso (Kg) en las visitas 1, 5 y 9

	Visita 1		Visita 5		Visita 9	
	X	DE	X	DE	X	DE
PAS (S)	140.6	19.7	118.1*	12.9	117.6	13.1
PAS (P)	142.5	24.8	114.2*	13.1	121.3	14.9
PAD (S)	93.8	6.5	83.6**	7.6	79.2	8.1
PAD (P)	97.5	7.1	85.1***	6.4	82.8	9.0
FC	70.7	5.7	73.3	5.6	72.7	5.6

PESO	69.6	8.2	70.2	7.7	69.6	6.0
-------------	------	-----	------	-----	------	-----

* $p = 0.0020$ ** $p = 0.0061$ *** $p = 0.00021$

Tabla 4: Cambios (Medias y DE), en el Grupo B (17 terminados), de las presiones arteriales sistólicas (PAS) y diastólicas (PAD), sentada (S) y de pie (P) (mmHg), Frecuencia Cardiaca (FC) y Peso (Kg) en las visitas 1 y 4

	Visita 1		Visita 4	
	X	DE	X	DE
PAS (S)	121.4	12.8	127.5	19.2
PAS (P)	121.9	13.5	125.0	16.2
PAD (S)	78.4	6.3	78.4	7.7
PAD (P)	80.3	8.3	79.3	9.9
FC	75.7	6.1	75.1	7.7
PESO	64.4	12.4	64.3	13.7

Tabla 5: Cambios (Medias y DE), en el Grupo C (12 terminados), de las presiones arteriales sistólicas (PAS) y diastólicas (PAD), sentada (S) y de pie (P) (mmHg), Frecuencia Cardiaca (FC) y Peso (Kg) en las visitas 1 y 4

	Visita 1		Visita 4	
	X	DE	X	DE
PAS (S)	131.2	28.4	121.0	12.9
PAS (P)	130.4	23.5	121.6	14.8
PAD (S)	81.6	11.2	78.1	6.5
PAD (P)	80.5	7.8	80.8	7.1

FC	71.0	5.1	71.8	3.3
PESO	70.7	11.5	71.7	10.2

Tabla 6: Cambios (Medias y DE), del total de los participantes (43) de las presiones arteriales sistólicas (PAS) y diastólicas (PAD), sentada (S) (mmHg), Frecuencia Cardiaca (FC) al inicio y al final de la dosis con Indapamida 1.5 mg LP

	Inicio		Final	
	X	DE	X	DE
PAS (S)	122.9	18.4	122.7	16.1
PAD (S)	80.8	8.3	78.6	7.3
FC	73.8	6.0	73.5	6.2

Tabla 7: Variables bioquímicas estudiadas y su comportamiento en los pacientes del Grupo A, durante el período en estudio

Variables	Grupo A					
	Visita 1		Visita 5		Visita 9	
	X	DE	X	DE	X	DE
Colesterol	179	45.6	196.4	34.5	198.4	34.4
Triglicéridos	175.2	72.9	181.6	88.5	207.5	98.9
HDL	43.8	11.4	38.8	9.9	49.8*	7.8
LDL	112.9	44.9	121.9	30.0	115.6	32.8
Glicemia en ayunas	92.8	92.2	86.1	11.4	83.5	8.9
Sodio	142.4	7.7	139.5	7.3	140.2	8.7
Potasio	4.3	0.8	4.3	0.6	4.6	1.0
Magnesio	2.5	0.6	–	–	2.6	0.3

Ácido úrico	6.3	0.9	–	–	6.5	1.1
Creatinina	0.88	0.16	–	–	1.04	0.18
Bilirrubina	0.45	0.16	–	–	0.45	0.20
Transaminasa (o)	29.6	16.4	–	–	35.1	21.1
Fosfatasa alcalina	140	58	–	–	168	82
PT	19	14.6	–	–	15	2.0
PTT	27	4.8	–	–	29	5.2
Tiempo de coagulación	6.5	2.4	–	–	5.7	1.5

* $p = 0.0035$ (visitas 5 – 9)

Tabla 8: Variables bioquímicas estudiadas y su comportamiento en los pacientes de los Grupos B y C, durante el período en estudio

Variables	Grupo B				Grupo C			
	Visita 1		Visita 4		Visita 1		Visita 4	
	X	DE	X	DE	X	DE	X	DE
Colesterol	187.3	38.6	194.9	41.4	189.9	36.9	214.0	31.4
Triglicéridos	162.7	66.5	184.8	108.7	167.9	63.8	167.1	72.2
HDL	45.6	16.5	44.5	7.6	49.4	15.8	48.1	32.6
LDL	117.5	35.8	117.4	35.3	113.1	37.5	143.2	32.9
Glicemia en ayunas	91.5	16.0	84.9	11.1	98.5	20.2	88.1	11.9
Sodio	135.9	23.5	141.5	6.8	140.8	5.0	140.0	7.9
Potasio	4.5	0.8	4.3	0.6	4.7	0.6	4.2	0.4
Magnesio	2.6	0.5	2.8	0.4	2.7	0.5	2.6	0.9
Ácido úrico	6.1	1.2	6.1	1.4	6.2	1.1	6.7	1.3
Creatinina	0.8	0.1	0.9	0.1	1.0	0.1	1.0	0.2
Bilirrubina	0.52	0.14	0.48	0.22	0.72	0.49	0.64	0.35

Transaminasa (o)	31.1	12.1	32.8	11.3	26.7	8.2	35.1	19.2
Fosfatasa alcalina	113	87	155	120	161	80	106	60
PT	19	14.6	15	2.0	14	3.0	15	1.5
PTT	28	4.4	28	5.2	27	5.9	26	5.6
Tiempo de coagulación	5.2	0.8	5.4	1.3	5.7	1.7	5.7	1.2

DISCUSIÓN

La Indapamida ha demostrado ser un excelente hipotensor. Desde hace más de 20 años, este diurético derivado indólico con ciertas propiedades de calcio antagonista, ha sido usado con éxito en el tratamiento de la hipertensión leve y moderada⁽⁹⁻¹³⁾. La presentación de 2.5 mg era hasta ahora la única dosis disponible en el armamentario antihipertensivo. Hoy, se cuenta con la Indapamida 1.5 mg de liberación prolongada. Esta nueva dosis, más baja, ha demostrado también ser tan eficaz y bien tolerada como la dosis de 2.5 mg.

Existe una extensa literatura que respalda lo anteriormente expuesto^(6, 7). Dada esta similitud entre las dos dosis, se planteó la posibilidad de que el tratamiento con Indapamida 2.5 mg sola o en combinación con otro hipotensor en pacientes cuya PA estuviera controlada pudiera ser cambiado, de una vez, a Indapamida 1.5 mg LP QD.

Los resultados arrojados por este estudio abierto confirman la hipótesis planteada de que estos pacientes mantendrían su PA bajo control con la nueva dosis y que la tolerancia sería excelente o inclusive mejor ya que la dosis administrada era menor.

Los pacientes del Grupo A quienes recibieron Indapamida 2.5 mg, por primera vez, cuando ingresaron al estudio, respondieron bien a los 90 días de la terapia. Cuando se les cambió el tratamiento a Indapamida 1.5 mg LP, la PA permaneció bajo control a los tres meses.

Los pacientes del Grupo B, cuando ingresaron al estudio ya estaban bajo tratamiento con Indapamida 1.5 mg LP y a los tres meses su PA aún permanecía bajo control. Lo mismo puede decirse de los pacientes del Grupo C, en los que la doble terapia, frecuente en hipertensos tratados con diuréticos, asociación de Indapamida 2.5 mg con otras drogas antihipertensivas (IECA, Calcio Antagonistas y betabloqueantes) fue eficaz para mantener la PA controlada. La dosis de Indapamida también se cambió a Indapamida 1.5 mg

LP y a los tres meses siguientes, los resultados reflejaron que se conservaban bajo control la PA. No se encontraron diferencias entre las combinaciones. Se puede decir que el cambio de Indapamida 2.5 mg a 1.5 mg LP, fue de una vez, ya que los pacientes permanecieron 15 días en observación, pero sin omitirles la dosis previa (Indapamida 2.5 mg diarios).

La sumatoria de todos los pacientes leves y moderados controlados con Indapamida 1.5 mg LP QD en los tres grupos fue de 43, de un total de 52 participantes. Dos participantes pertenecientes al Grupo A, fueron retirados del estudio por efectos secundarios no manejables (mareos y cefalea). El resto de los retiros obedeció a otras causas, inherentes o no al tratamiento ([Tabla 1](#)).

Lo importante es recalcar que ninguno de los hipertensos controlados con Indapamida 1.5 mg LP (43 pacientes) abandonó el estudio por efectos secundarios. Por otra parte, la respuesta terapéutica de todos los 43 pacientes a la Indapamida 1.5 mg LP QD fue excelente ([Tabla 6](#), [Gráficos 1 y 2](#)).

Como era de esperarse, en vista de la experiencia acumulada, no se produjeron al final del estudio, variaciones significativas en los parámetros bioquímicos considerados en los pacientes de los tres grupos, salvo una discreta alza ($p < 0.05$) en la creatinina en los de los Grupos A y B, que sin embargo, no sobrepasó los valores normales y una elevación significativa de la HDL en el Grupo A entre las Visitas 5 y 9, es decir al cambiarse la dosis de Indapamida. Este interesante efecto sobre la HDL ya fue descrito por los responsables de esta investigación y otros autores^(14,15). Faltaría verificar el impacto del mismo sobre la aterosclerosis.

Siguiendo los planteamientos del VI Comité de Hipertensión Arterial⁽¹⁾, el uso de un diurético como terapia inicial para la HA leve o moderada queda de nuevo ratificado en esta investigación, con el agregado de que se muestra que bajas dosis son tan eficaces como las mayores.

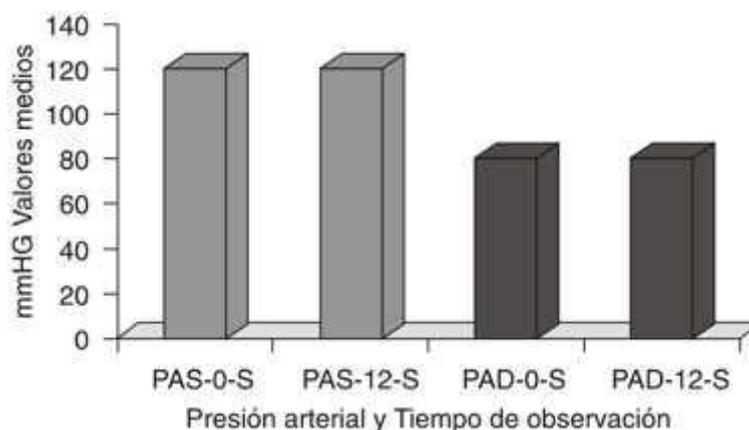


Gráfico 1: TA, en posición sentada, en 43 sujetos tratados con Indapamida 1.5 mg / día LP durante 12 semanas

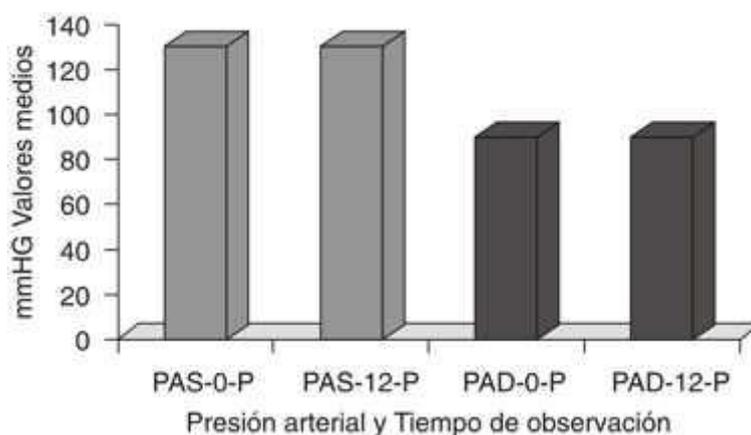


Gráfico 2: TA, en posición de pie, en 43 sujetos tratados con Indapamida 1.5 mg / día LP durante 12 semanas

CONCLUSIONES

El tratamiento de pacientes hipertensos controlados con Indapamida 2.5 mg en forma única o en terapia combinada con otro hipotensor (IECA, Calcio antagonista o betabloqueante), puede ser con seguridad cambiado a la nueva presentación, Indapamida 1.5 mg (LP), de una vez, manteniéndose una excelente eficacia y tolerancia, con la ventaja de alcanzarse estos beneficios con una menor dosis.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen la extraordinaria colaboración de la Dra. Maritza E. Moreno V, PhD, en el levantamiento y corrección de textos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med. 1997; 157: 2413-46.
2. Bataillard A, Schiavi P and Sassard Pharmacological Properties of Indapamide. Rationale for Use in Hypertension. Clin Pharmacokinet. 1999; 37 (Suppl 1): 7-12.
3. Gosse P, Dubourg O, Guéret P, Sheridan DJ, Calvo-Gómez C, Degaute J-P et al. Regression of Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients Treated with Indapamide SR 1.5 versus Enalapril 20: Results of L.I.V.E.

Study. Supplement of Journal of the American College of Cardiology 1999; 33(2) Suppl A: 246A.

4. Ambrosioni A, Safar M, Degaute J-P, Maslin PL, MacMahon M, Rodríguez-Pujol D, de Cordoüe A and Guez D, on behalf of the European study group. Low-dose Antihypertensive Therapy with 1.5 mg sustained-release Indapamide: Results of Randomised Double-Blind Controlled Studies. *Journal of Hypertension*. 1998; 16 (11): 1677-84.

5. Damien G, Huet de Barochez B, and Schiavi P. Galenic Development and Pharmacokinetic Profile of Indapamide Sustained release 1.5 mg. *Clin Pharmacokinet*. 1999; 37 (Suppl 1): 13-9.

6. Donnelly R. Clinical Implications of Indapamide Sustained Release 1.5 mg in Hypertension. *Clin Pharmacokinet*. 1999; 37 (Suppl 1): 21-32.

7. Guez D, Mallion J-M, Degaute J-P, Malini P-L, Baldwin R, Rodríguez-Pujol D, de Cordoüe A, Barrandon S, Chastan, and Safar M. Tratamiento de Bajas Dosis Antihipertensivas con Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada de Indapamida 1.5 mg: Datos Reunidos a Partir de Dos Estudios Multicéntricos Europeos, en Doble Ciego y Randomizados con 690 Pacientes. *Archivos de las Enfermedades del Corazón y de los Vasos. Revista de Expresión de la Sociedad Francesa de Cardiología. Número especial pedido de Servier Internacional*. 1996: 3-12.

8. Elliott HL. Relación Mínimo Máximo y Control de la Presión Arterial durante las Veinticuatro Horas del día. *Journal of Hypertension*. 1994; 12 (Suppl 5): S29-S33.

9. Scalábrino A, Galeone F, Giuntoli F, Guidi G, Birindelli A, Natali A, and Saba P. Clinical Investigation on Long-term Effects of Indapamide in Patients with Essential Hypertension. *Current Therapeutic Research*. 1984; 35 (1): 17-22.

10. Thomas JR. A Review of 10 Years of Experience with Indapamide as an Antihypertensive Agent. *Hypertension*. 1985; 7 (6 Suppl II) II-152-6.

11. Passeron J, Pauly N and Desprat J. International Multicentre Study of Indapamide in the Treatment of Essential Arterial Hypertension. *Postgraduate Medical Journal*. 1985; 57 (Suppl 2): 57-59.

12. Zorn J. Traitement au Long Cours de L'hypertension artérielle essentielle par L'indapamide. Étude de L'influence exercée sur le bilan électrolytique et le métabolisme glucidique. *La Vie Médicale*. 1983; 64 (Suppl): 45-8.

13. Soltero I, et al. Indapamida en Pacientes con Hipertensión Arterial Leve y Factores de Riesgo para la Cardiopatía Isquémica. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. 1985;4 (Suppl 1): 16-18.

14. Soltero I, Fuenmayor I, Colmenares A, and Pecora G. Action of Indapamide on Lipid Profiles. Current Therapeutic Research. Clinical and experimental. 1989; 46(1): 163-172.

15. Meyer-Sabellek W, Gotzen R, Heitz J, Arntz H-R, and Schulte K-L. Serum Lipoprotein Levels-During Long-Term Treatment of Hypertension with Indapamide. Hypertension. 1985; 7 (6 Suppl II): II-170-4.