

Eficacia de indapamida SR en el tratamiento de hipertensión sistólica aislada en pacientes ancianos

Efficacy of indapamide SR on the treatment of isolated systolic hypertension in elderly patients

Miguel Ángel Rivero Navarro¹, Miguel Ángel Negrete Rivera², Hugo Mendieta Zerón³

¹Departamento de Geriátría, Centro Médico ISSEMYM, Toluca, México.

²Departamento de Cardiología, Centro Médico ISSEMYM, Toluca, México.

³Centro de Investigación en Ciencias Médicas (CICMED), Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMex). Asociación Científica Latina (ASCILA). Cíprés Grupo Médico (CGM).

Dirección para correspondencia: Dr. Miguel Ángel Rivero Navarro

Av. Baja Velocidad 284 Sn. Jerónimo Chicahualco, Metepec, Estado de México. Cel: 52-1-722-2643151. ail: dr_marn@hotmail.com

Recibido: 20/08/2011

Aceptado: 05/10/2011

47

Resumen

Introducción: La hipertensión arterial sistólica aislada es un padecimiento frecuente en ancianos, y constituye el principal factor de riesgo cardiovascular para enfermedad vascular cerebral (EVC) e infarto agudo del miocardio (IAM) dentro de este grupo de pacientes. Las actuales guías de tratamiento favorecen el uso de terapia farmacológica con diuréticos de tipo tiazídico, grupo al que pertenece la indapamida, como fármacos de primera línea. Como objetivo primario, se examinó la eficacia de indapamida de liberación prolongada (SR) de 1.5 mg para disminuir la presión sistólica. Material y métodos: Se trató de un estudio experimental, abierto, longitudinal, descriptivo, prospectivo, no comparativo, no controlado, no aleatorizado y de investigación clínica. 35 pacientes mayores de 60 años diagnosticados con hipertensión arterial sistólica aislada fueron incluidos en el estudio, se mantuvo un seguimiento de los pacientes para medir presión arterial y os siguientes parámetros metabólicos: glucosa sérica, microalbuminuria, colesterol total y triglicéridos. Resultados: Indapamida SR mostró ser eficaz al disminuir las cifras de tensión arterial sistólica en más de 10 mmHg o más respecto a la basal. El valor promedio basal de la presión arterial sistólica fue 179.58 ± 13.98 mmHg y después de 12 meses de tratamiento con indapamida SR se logró alcanzar una cifra promedio de 133.80 ± 10.43 mmHg, descenso que fue estadísticamente significativo ($p < 0.05$). Indapamida SR también logró disminuciones en las cifras de presión diastólica con un promedio inicial de 81.66 ± 8.68 mmHg y después de 12 meses de tratamiento descendió a 75.47 ± 8.02 mmHg ($p < 0.05$).

Palabras clave: anciano, hipertensión sistólica aislada, indapamida SR.

Abstract

Introduction: Isolated systolic hypertension is a frequent condition among the elderly and constitutes the main risk factor for cerebrovascular disease (CVD) and acute myocardial infarction (AMI) in patients within this age group. Present treatment guidelines favor the use of pharmacological therapy with thiazide diuretics, one of these being indapamide, as first-line medication. The main objective was to examine the efficiency of indapamide sustained release (SR) to diminish systolic blood pressure. Material and methods: This was an experimental, open-label, longitudinal, descriptive, prospective, non-comparative, non-controlled, non-randomized, clinical research study. 35 patients over 60 years old diagnosed with isolated systolic hypertension were included in the study. Metabolic parameters such as seric glucose, microalbuminuria, total cholesterol and triglycerides were also quantified. Results: Indapamide SR was shown to be effective in diminishing levels of systolic blood pressure by 10 mmHg or more with regards to baseline, as the study began with an average level of 179.58 ± 13.98 mmHg and, after 12 months of treatment with indapamide SR, reached an average of 133.80 ± 10.43 mmHg, a statistically significant reduction ($p < 0.05$). Indapamide SR also produced reductions in levels of diastolic blood pressure from an initial average 81.66 ± 8.68 mmHg to 75.47 ± 8.02 mmHg after the 12 months of treatment ($p < 0.05$).

Key words: elderly, indapamide SR, isolated systolic hypertension.

De acuerdo al estudio Framingham, se sabe que hasta 60% de los pacientes mayores de 65 años tienen hipertensión sistólica aislada^{1,2}. Dicha cohorte demostró que la tensión arterial diastólica aumenta progresivamente hasta una meseta entre los 50 y 60 años y después cae ligeramente;

en contraste, la tensión sistólica continúa aumentando de manera progresiva, alcanzando los niveles más altos en las etapas finales de la vida³. Este comportamiento divergente de las presiones sistólica y diastólica después de los 50 a 60 años de edad, explica la alta incidencia de la llamada hipertensión sistólica aislada del anciano. Staessen y cols.⁴ han demostrado que la prevalencia de la hipertensión sistólica aislada aumenta de 5% a los 60 años, a más de 10% a los 70 años, y hasta 24% al llegar a los 80 años de edad.

Basándose en los datos clínicos disponibles y en múltiples estudios clínicos realizados durante las últimas décadas, se recomiendan los diuréticos del grupo de las tiazidas para las personas mayores con hipertensión sistólica aislada, seguido por los antagonistas de calcio de acción prolongada^{5,6}.

La indapamida es un fármaco antihipertensivo del grupo de las sulfamidas, que posee un anillo indólico. Aunque químicamente difiere de las tiazidas, farmacológicamente se encuentra relacionado con ellas ya que comparte su mecanismo y sitio de acción en la nefrona. Su actividad antihipertensiva se puede explicar además de la propia de su efecto natriurético⁷⁻⁹.

Por lo anteriormente mencionado, creímos conveniente realizar un estudio clínico que evaluara este fármaco en población geriátrica mexicana con hipertensión sistólica aislada en un periodo de seguimiento de doce meses, el cual permitiera evaluar no sólo la eficacia, sino el efecto del fármaco sobre diferentes parámetros metabólicos (glucosa, lípidos y secreción de microalbuminuria).

Se trató de un estudio longitudinal, descriptivo, prospectivo de auto-contrroles.

Pacientes

Se incluyeron a 35 pacientes mayores de 60 años de edad, pertenecientes al servicio de Geriátrica del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMYM), a quienes se les diagnosticó hipertensión sistólica aislada. El intervalo de reclutamiento de los pacientes comprendió de junio a septiembre de 2005.

Criterios de inclusión

Mayores de 60 años de edad, sin distinción de género, con diagnóstico de hipertensión arterial sistólica aislada, basada en los criterios del JNC VII; y que fueran pacientes naïve o no naïve pero sin tratamiento previo con indapamida.

Criterios de exclusión

Menor de 60 años de edad, que hubieran recibido tratamiento previo con indapamida, con hipertensión arterial secundaria, con antecedente de evento vascular cerebral reciente, con insuficiencia cardiaca descompensada, falla hepática o renal de cualquier etiología (más de 2.5 veces los valores normales de transaminasa o creatinina), con hipersensibilidad a sulfonamidas, con hipokalemia o hipercalcemia o con antecedente de gota. Asimismo, se excluyó a pacientes en quienes se estableciera la incapacidad para cumplir con apego al tratamiento.

Criterios de eliminación

Paciente con inadecuado cumplimiento del tratamiento, con presencia de evento adverso grave, asociado o no a la indapamida SR; que presentaran, a lo largo del estudio, exacerbación de la hipertensión arterial sistólica aislada o evento(s) de urgencia o emergencia hipertensiva; o con aparición de complicaciones cardiacas durante el curso del protocolo.

Medición de la presión arterial

La medición de presión arterial se realizó utilizando un esfigmomanómetro mercurial marca Welch Allyn modelo 6036718 cuyo brazalete contaba con un ancho de 25 cm. En cada visita, a cada paciente se le realizaron, pasados 10 min de haber ingresado al consultorio, dos mediciones en cada brazo: una en decúbito y otra en posición sedente. Se evitaron factores que pudieran provocar registros alterados como presencia de dolor de cualquier tipo, frío, cuadros de ansiedad aguda, falta de reposo previo (mínimo de 5 min), deseo urgente de vaciar la vejiga; o comer, fumar o haber ingerido café o alcohol en un lapso de 30 min antes del registro. El brazalete se colocó sobre el brazo descubierto, a la altura del corazón. Las cifras de presión arterial sistólica se establecieron en el momento en que se escuchó el primer ruido y la cifra de la presión arterial diastólica se registró en el momento en que desapareció el quinto ruido de Korotkoff.

Recolección de datos y procedimientos

Los pacientes se evaluaron clínicamente en la primera fase por un periodo de tres meses a partir de la visita basal, y posteriormente se realizó un seguimiento a través de siete visitas de seguimiento para la determinación de la tensión arterial y a los seis y 12 meses para determinación de albúmina en orina, química sanguínea, depuración de creatinina en orina de 24 hr y electrocardiograma.

Aspectos éticos

El protocolo fue sometido a consideración del Comité de ética del hospital para obtener su aprobación. Como es requerido por la ley, el investigador principal fue responsable de la supervisión del tratamiento. La medicación de estudio no fue suspendida en los días de visita. A todos los pacientes se les pidió ó consentimiento informado. Toda la información referente a la identidad de los pacientes resul-

tó confidencial, no siendo revelada o divulgada, excepto cuando hubiere sido necesario para su propia seguridad.

Análisis estadístico

Para variables continuas se calculó la media, desviación estándar, mínimo y máximo, en el caso de variables categóricas, se determinaron frecuencias y porcentajes. Como parte del análisis de eficacia se obtuvieron tablas con estadísticas descriptivas. Para las variables primarias y secundarias de eficacia se aplicó la prueba T de Student para comparar valores basales con visitas posteriores. El nivel de significancia estadística que se utilizó fue $p < 0.05$.

Resultados

Participaron 35 pacientes en este estudio clínico, perteneciendo la mayoría al género femenino (29 pacientes) que corresponde a 82.86%. La edad promedio fue de 77 años. El índice de masa corporal (IMC) promedio (que permaneció constante a lo largo de las visitas) fue de 26 Kg/m².

Casi la mitad de los pacientes registrados fueron hipertensos puros (48.6%); la comorbilidad más frecuente fue diabetes mellitus (37.1%). Se eliminaron 11 pacientes (31.42%) del análisis estadístico final por las siguientes razones: un paciente cambió el tratamiento por otro no prescrito por el médico a causa de cefalagia, un paciente presentó un evento de emergencia hipertensiva, un paciente estuvo mal estratificado y padecía hipertensión arterial sistémica en lugar de hipertensión arterial sistólica aislada, un paciente no cumplió con el criterio de edad (tenía 59 años), un paciente no tomó el medicamento del estudio y seis pacientes presentaron exacerbación de la hipertensión arterial sistémica aislada, por lo que requirieron cambio de tratamiento combinado indapamida SR con otro antihipertensivo.

Para todos los pacientes, en la visita basal el promedio de la presión arterial sistólica fue de 179.5 ± 13.9 mmHg. Los cambios en la presión arterial sistólica de la visita basal a las visitas de 3, 6 y 12 meses fueron estadísticamente significativos, con $p < 0.05$ (Tabla 1).

El promedio de la presión arterial diastólica en la visita basal fue de 81.6 ± 8.6 mmHg. Aunque más discretos, también se observaron cambios significativos durante las visitas de 3, 6 y 12 meses, ya que el cambio de la presión diastólica con respecto a la basal, presentó decrementos significativos, con un valor de $p < 0.05$ (Tabla 2).

Metabólicamente el promedio de glucosa para el total de pacientes registró un decremento a los 6 meses, sin embargo, esta medición no resultó estadísticamente significativa, como tampoco lo fue la diferencia entre la me-

dición basal y la realizada a los doce meses. Respecto a las cifras de colesterol total y triglicéridos, los cambios medidos en las concentraciones plasmáticas de colesterol total revelaron una media de descenso de 14.5 mg/dl entre la visita basal (199.7 ± 10.5 mg/dl) y a los 12 meses (185.2 ± 9.1 mg/dl); sin embargo, el análisis del decremento, no arrojó ninguna diferencia estadísticamente significativa. El descenso en los triglicéridos (basal: 180.5 ± 14.6 mg/dl, 6 meses: 178.6 ± 11.3 mg/dl, 12 meses: 162.9 ± 13 mg/dl) tampoco fue estadísticamente significativo en ninguna de las visitas.

En otros estudios, los niveles de potasio, depuración de creatinina de 24 hr y microalbuminuria a través de dos mediciones (basal y 12 meses), no tuvieron cambios estadísticamente significativos. El registro de ECG no presentó cambios entre estas dos mediciones.

Tabla 1. Modificaciones de las cifras de presión arterial sistólica

	Presión arterial sistólica (mmHg)	Diferencia en presión arterial sistólica con relación a la basal (mmHg)	Valor de p
Basal	179.5 ± 13.9		
3 meses	134.1 ± 16.9	45.4	<0.05
6 meses	134 ± 14.3	45.4	<0.05
12 meses	133.8 ± 9.2	45.7	<0.05

Tabla 2. Modificaciones de las cifras de presión arterial diastólica

	Presión arterial diastólica (mmHg)	Diferencia en presión arterial diastólica con relación a la basal (mmHg)	Valor de p
Basal	81.6 ± 8.6		
3 meses	75.2 ± 7.1	6.45	<0.05
6 meses	76.8 ± 6.4	4.84	<0.05
12 meses	75.4 ± 5.4	6.19	<0.05

Seguridad y eventos clínicos

Todos los eventos, tanto clínicos como de laboratorio, fueron investigados en cada uno de los 35 pacientes que de inicio se integraron al estudio y durante cada una de las visitas a lo largo del desarrollo del mismo.

Cabe mencionar que de los 11 pacientes que se eliminaron al final del estudio, uno de ellos cambió el tratamiento por otro no prescrito por el médico a causa de de cefalagia, un paciente presentó un evento de emergencia hipertensiva y seis pacientes presentaron exacerbación de la hipertensión arterial sistémica aislada, por lo que requirieron cambio de tratamiento combinado indapamida SR con otro antihipertensivo.

Existen grandes ensayos que han establecido que la hipertensión en los adultos mayores debe ser tratada, ya que es en este grupo etáreo donde se han demostrado que los beneficios absolutos en términos de prevención de ECV y eventos coronarios son mayores, en comparación con pacientes jóvenes¹⁰⁻¹².

Diversos estudios han demostrado la utilidad de indapamida SR para disminuir los niveles de presión arterial sistólica¹³⁻¹⁶. En nuestro grupo de pacientes se alcanzó un descenso estadísticamente significativo tanto en la presión arterial sistólica como diastólica, logrando un control apropiado de la presión arterial, de acuerdo a los estándares internacionales.

Los diuréticos continúan siendo la piedra angular del tratamiento antihipertensivo, especialmente en pacientes de edad avanzada que padecen de hipertensión arterial sistólica aislada¹⁷. Si la presión arterial sistólica excede los 160 mmHg, a pesar de contar con cifras normales de presión arterial diastólica, el tratamiento con fármacos antihipertensivos está indicado¹⁸. Basándose en el metaanálisis realizado por Steaessen JA, et al., todos los antihipertensivos tienen eficacia y seguridad similar a largo plazo¹⁹. Aun cuando es evidente que existe un efecto benéfico en el tratamiento con fármacos antihipertensivos en pacientes mayores de 80 años de edad, éste no es bien conocido aún, por lo que estudios específicos a gran escala son necesarios para llegar a una conclusión definitiva. Los resultados observados en nuestro estudio confirman lo publicado previamente sobre el tratamiento antihipertensivo con indapamida SR en pacientes de edad avanzada^{10,11}.

La Encuesta Nacional de Salud (ENSA) mostró que el tipo de hipertensión predominante en población de 50 años y más fue la hipertensión sistólica, confirmándose que la presencia de hipertensión aumenta proporcionalmente al incremento en el IMC, el hábito tabáquico y la diabetes mellitus²⁰. Sin duda, las personas hipertensas que presentan factores de riesgo adicionales como diabetes, hipertrofia ventricular izquierda, dislipidemia y microalbuminuria precisan un tratamiento farmacológico más enérgico en estos parámetros metabólicos que han demostrado ser factores de riesgo cardiovascular independientes. En este sentido, indapamida SR es un diurético de tipo tiazídico que demostró ser un tratamiento eficaz para el descenso de la presión arterial sistólica en pacientes ancianos con diagnóstico de hipertensión arterial sistólica aislada, efectuando reducciones considerables y logrando un control apropiado de la misma, de acuerdo a los estándares internacionales postulados por el reporte de la JNC VII, que significó mantener las cifras de presión arterial sistólica

por debajo de 140 mmHg. Al contrario de lo encontrado en otras cohortes de pacientes tratados con indapamida, el uso de ésta en nuestra población sujeta de investigación no se asoció a un efecto benéfico demostrable sobre el metabolismo de glucosa y lípidos (posiblemente se requiera de una muestra mayor de pacientes o un periodo más largo de observación); sin embargo, contra lo que ocurre con la mayor parte de los diuréticos de tipo tiazídico, no hubo un efecto deletéreo en los niveles de glucosa, colesterol o triglicéridos, además, la tasa de filtrado glomerular (evaluada con la depuración renal de creatinina) se mantuvo constante a lo largo del tratamiento y el valor urinario de microalbuminuria permaneció sin cambios.

Consideramos que se requieren estudios complementarios a mayor escala en nuestra población, para reafirmar los efectos benéficos demostrados de indapamida SR en el tratamiento de la hipertensión arterial aislada en ancianos y así llegar a conclusiones definitivas, tanto sobre la cifra de presión arterial sistólica que debe ser la meta a alcanzar en esta población como sobre los marcadores metabólicos involucrados.

Agradecimientos

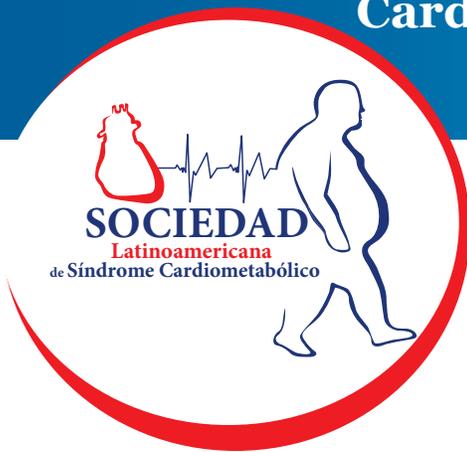
A la Bacterióloga Angela Montenegro Cárdenas por su valioso apoyo en la redacción final del artículo.

Referencias

1. Turnbull F, Kengne AP, MacMahon S. Blood pressure and cardiovascular disease: tracing the steps from Framingham. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53(1):39-44.
2. Mendis S. The contribution of the Framingham Heart Study to the prevention of cardiovascular disease: a global perspective. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53(1):10-14.
3. Scholze J. [Isolated systolic hypertension. An independent disease]. *Herz* 2010;35(8):568-574.
4. Staessen J, Amery A, Fagard R. Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1990;8(5):393-405.
5. Akram J, Sheikh UE, Mahmood M, Donnelly R. Antihypertensive efficacy of indapamide SR in hypertensive patients uncontrolled with a background therapy: the NATIVE study. *Curr Med Res Opin* 2007;23(12):2929-2936.
6. Zeglin MA, Pacos J, Bisognano JD. Hypertension in the very elderly: Brief review of management. *Cardiol J* 2009;16(4):379-385.
7. Belenkov I, Ageev FT, Orolova I, et al. [Clinical and vascular effects of ACE inhibitor enalapril in combination with thiaside-like diuretic indapamide in hypertensive outpatients. Results of the multicenter trial POEMA]. *Ter Arkh* 2007;79(8):33-38.
8. Robinson DM, Wellington K. Indapamide sustained release: a review of its use in the treatment of hypertension. *Drugs* 2006;66(2):257-271.
9. Sassard J, Bataillard A, McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19(6):637-645.
10. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358(18):1887-1898.

11. Bulpitt C, Fletcher A, Beckett N, et al. Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET): protocol for the main trial. *Drugs Aging* 2001;18(3):151-164.
12. Peppersack T, De BS, Thomas JM. [Management of arterial hypertension in octogenarian]. *Rev Med Brux* 2006;27(2):84-88.
13. Askerov MM. [Hypotensive and metabolic effect of indapamide and perindopril in patients with type 2 diabetes and arterial hypertension]. *Georgian Med News* 2009;(169):44-48.
14. Holzgreve H, Risler T, Trenkwalder P. Efficacy and tolerability of the perindopril/indapamide combination therapy for hypertension: the PRIMUS study. *Curr Med Res Opin* 2006;22(9):1849-1858.
15. Iskenderov BG, Sisina ON, Gridneva EV, Lokhina TV. [Comparative efficiency of indapamide combinations with various derivatives of calcium antagonists in patients with arterial hypertension]. *Klin Med (Mosk)* 2010;88(1):54-58.
16. Leonetti G, Emeriau JP, Knauf H, et al. Evaluation of long-term efficacy and acceptability of indapamide SR in elderly hypertensive patients. *Curr Med Res Opin* 2005;21(1):37-46.
17. Kobalava ZD, Kotovskaya YV, Villevalde SV, Moiseev VS. Treating hypertension by rational use of diuretics: results of the Russian ARGUS-2 Study. *Curr Med Res Opin* 2009;25(9):2229-2237.
18. Staessen JA, Wang JG, Thijs L, Fagard R. Overview of the outcome trials in older patients with isolated systolic hypertension. *J Hum Hypertens* 1999;13(12):859-863.
19. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358(9290):1305-1315.
20. Velazquez MO, Rosas PM, Lara EA, et al. [Arterial hypertension in Mexico: results of the National Health Survey 2000]. *Arch Cardiol Mex* 2002;72(1):71-84.

La Sociedad Latinoamericana de Síndrome Cardiometabólico realiza la Instalación del Capítulo Región Capital



La Sociedad Latinoamericana de Síndrome Cardiometabólico, realizó la instalación formal de la Junta Directiva del Capítulo de la Región Capital, con la intervención de los doctores Manuel Velasco, Julio Acosta, directivos de la Sociedad Latinoamericana de Síndrome Cardiometabólico y la Junta Directiva del Capítulo Región Capital integrada por médicos especialistas de dilatada trayectoria a nivel nacional e internacional, entre quienes se encuentran Nelson Brunetti, Presidente, cirujano general, especialista en obesidad; Ramón Fuenmayor, Vicepresidente, internista, endocrinólogo, especialista en obesidad; Enrique Fermín, Secretario, cardiólogo, especializado en obesidad; Freddy Contreras, Tesorero, internista; y los Vocales Robinson Vásquez, Cardiólogo; Javier Manrique, cirujano general, obesidad; Robert Lespinasse, psiquiatra y Ramón Piñero, gastroenterólogo.

“El Capítulo de la Región Capital de la Sociedad Latinoamericana de Síndrome Cardiometabólico se suma al esfuerzo de todos sus capítulos del resto de Venezuela, con la intención de combatir la obesidad y el síndrome cardiometabólico considerados problemas de salud pública, mediante la atención de los pacientes tanto en la prevención, tratamiento y control de la enfermedad. A la par de propiciar y mantener un elevado nivel médico en la enseñanza del síndrome cardiometabólico y todas sus enfermedades asociadas. Fomentando la acción pública y privada para lograr iniciativas que vayan en función del progreso en esta área de la medicina”- expresó el Dr. Nelson Brunetti, Presidente del Capítulo de la región capital de la Sociedad- al tiempo que indicó- “como sabemos en la región capital se concentra el mayor número de médicos del país, pero aquí también la mayor densidad de población que se encuentra expuesta a padecer estos flagelos; pues se estima que en Venezuela, hoy por hoy, alrededor del 60% de su población padece en algún grado síndrome cardiometabólico y/o obesidad”.

La Sociedad Latinoamericana de Síndrome Cardiometabólico es una sociedad científica y médica sin fines de lucro, fundada por médicos, investigadores y profesionales de la salud, venezolanos en el área de la hipertensión, obesidad, diabetes y síndrome cardiometabólico, que tiene entre sus objetivos comunicarse con los especialistas y personal de salud quienes están interesados en el síndrome cardiometabólico y enfermedades relacionadas desde los aspectos básicos y experimentales hasta la atención de los pacientes.

