

Artículos originales

Titulación de dosis con una nueva fórmula galénica de nifedipina en hipertensión arterial leve y moderada

JOSE MENNA, ROBERTO C. ESPER*, HUGO P. BAGLIVO, GUILLERMO FABREGUES, RICARDO J. ESPER

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología.

Trabajo recibido para su publicación: 12/1984. Aceptado: 3/1985.

Dirección para separatas: División Cardiología, Policlínica Bancaria, Av. Gaona 2197, (1405) Buenos Aires, Argentina.

Recientes estudios controlados han demostrado la utilidad de la nifedipina (N) como fármaco antihipertensivo. Con el objeto de establecer la dosis óptima de N en preparación galénica de acción sostenida, para el tratamiento prolongado de la hipertensión arterial esencial (HTA), leve (I) y moderada (II), se desarrolló un estudio clínico abierto (ECA), con variación de dosis, en 24 pacientes ambulatorios con HTA establecida, cuyo promedio (\bar{x}) y desvío standard (DS) etarios fueron $52,9 \pm 8,6$ años, seleccionados según protocolo prefijado. El ECA comprendió un período placebo (P) y otro de tratamiento con N, cuya dosis fue incrementada cada 28 días hasta la normalización tensional en decúbito. Al comienzo y al finalizar cada período o subperíodo se efectuó un perfil diario (PD) de las variables de presión arterial sistólica y diastólica (TAS, TAD) y frecuencia cardíaca (FC) en decúbito (D) y ortostatismo (O). Según la dosis de N efectiva se agruparon los pacientes en N_{20} : $n=13$; N_{40} : $n=8$; N_{60} : $n=2$; respuesta inadecuada: $n=1$. Se observó que N: 1) redujo la TAS entre 10,3% y 15,3% en D y entre 4,8% y 13,8% en O ($p < 0,01$); 2) redujo la TAD entre 15,4% y 18,2% en D y entre 16,8% y 19,4% en O ($p < 0,001$); 3) no indujo modificaciones significativas de la FC; 4) su acción comenzó a partir de la primera hora y se mantuvo uniforme desde la segunda hasta la octava horas; 5) cuando fue administrada en dosis diarias de 40 mg sin fraccionar o fraccionada en dos tomas (mañana y noche) no se evidenciaron diferencias en el comportamiento de las variables; 6) no provocó fenómenos de intolerancia ni efectos colaterales que obligaran a suspender el tratamiento. Se comprobó la eficacia de la N en HTA I y II, ya que hubo normalización tensional en el 96% de los pacientes. Se cumplió con el obje-

tivo, pues las dosis óptimas fueron N_{20} en 54%, N_{40} en 33% y N_{60} en 8%, correspondiendo las dosis menores a la HTA I.

La hipertensión arterial representa un importante factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria, el ictus apopléctico y la insuficiencia cardíaca, siendo el grado de riesgo directamente proporcional al nivel y duración de la elevación tensional. Su adecuado control terapéutico reduce significativamente sus consecuencias clínicas, ya que ha sido comprobado que el tratamiento antihipertensivo es efectivo para reducir las tasas de morbimortalidad en la HTA.¹

Numerosos fármacos cuya acción se ejerce a diferentes niveles son hipotensores eficaces, pero sus efectos colaterales, a veces intolerables, limitan su uso clínico. En la mayoría de los pacientes con HTA establecida es habitual encontrar una patente hemodinámica típica, consistente en un marcado incremento de la resistencia vascular periférica (RVP).²⁻⁴

Un enfoque terapéutico lógico consiste en reducir dicha RVP actuando a nivel de la musculatura lisa vascular, cuyo mecanismo contráctil adopta un sistema mensajero secuencial, siendo el paso final necesario la entrega de iones calcio (Ca^{++}) a las proteínas contráctiles.⁵

Los antagonistas del Ca^{++} que interfieren en el proceso excitación-contracción del músculo liso, al bloquear la entrada de Ca^{++} a las células, pueden ser útiles y justifican su utilización en la HTA.⁶⁻⁸

Tal es el caso de la nifedipina, éster dimetílico del ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-piridin 3,5 dicarboxílico, cuyo efecto antihipertensivo, compro-

bado por nosotros y otros autores, está condicionado por su acción directa sobre el músculo liso arteriolar y venoso, sin reducción del flujo sistémico y con escasa o poco aparente actividad simpática refleja.^{9, 10}

Por tal motivo, y con la experiencia obtenida con el uso de la nifedipina en el tratamiento de pacientes coronarios con o sin hipertensión, en quienes comprobamos su particular tipo de acción, con escasas o nulas modificaciones en el normotenso, y con rápida y satisfactoria respuesta hipotensora en el hipertenso, y considerando que una preparación galénica adecuada que retardara el comienzo y prolongara el efecto podría ser útil como monoterapia antihipertensiva, dimos curso a la presente investigación clínica. El tipo de comprimido empleado en el presente estudio satisface ampliamente los requerimientos de una formulación de retardo: biodisponibilidad igual que la cápsula, absorción retardada y curva de concentraciones plasmáticas aplanada.¹¹⁻¹³

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Hallar la dosis necesaria de N de acción sostenida para normalizar los valores tensionales en pacientes con hipertensión arterial esencial leve y moderada.

MATERIAL Y METODO

Este fue un estudio abierto comparativo intraindividual frente a placebo, realizado en pacientes con probados antecedentes de HTA esencial leve y moderada, considerándose como leve cuando las cifras de TAD, sin medicación y posición supina estuvieran entre 95 y 104 mmHg y como moderada cuando la TAD estuviese entre 105 y 114 mmHg. El compromiso orgánico debió corresponder a los estadios I y II de la clasificación de la OMS para pacientes hipertensos. El diagnóstico clínico se completó con radiografía de tórax en dos planos, un ECG, fondo de ojo y análisis bioquímicos.

Según las pautas fijadas en el protocolo fueron excluidos los pacientes con HTA esencial con severo compromiso orgánico (estadios III y IV de la OMS), HTA secundaria, angina de pecho evolutiva o severamente limitante, insuficiencia cardíaca, infarto miocárdico reciente o recidivante, arritmias graves (Lown > 2), taquicardia sinusal > 100 por minuto en reposo, enfermedades malignas, psicosis, infecciones graves, compromiso hepatorenal o vasculocerebral severo. Al mismo tiempo se evitó la inclusión de pacientes que, según el criterio del investigador, pudieron tener riesgo de complicaciones por el tratamiento, así como de gestantes o mujeres que durante el estudio pudieran que-

dar embarazadas.

En cada paciente se documentó el tratamiento antihipertensivo que recibió en las seis semanas previas al estudio, consignándose su tipo, duración, dosis individual y diaria de fármacos, así como eventuales padecimientos concomitantes, especificándose su diagnóstico etiológico, antigüedad y medicación. Si por razones clínicas no hubiera podido suspenderse la terapia concomitante, la misma se mantuvo durante todo el ensayo sin modificaciones.

El estudio se desarrolló a través de un período con administración de placebo y otro con nifedipina (Fig. 1). En ambos períodos se efectuaron perfiles diarios de TA y FC, consistente en el registro horario de las cifras de TA, tanto sistólica como diastólica, y de FC, primero a los cinco minutos de mantener el paciente en decúbito supino, luego inmediatamente después de adoptar la posición ortostática. El primer registro se efectuó inmediatamente antes de la toma matutina de la medicación y los siguientes cada hora después de su administración, hasta totalizar ocho controles. Las mediciones tensionales se efectuaron con esfigmomanómetro de mercurio combinando el método palpatorio y auscultatorio, determinándose la presión sistólica por los ruidos de fase I de Korotkoff y la diastólica por los ruidos de fase IV desinflándose el manguito a razón de 3 mmHg/seg. La FC fue determinada por conteo de los latidos auscultados y por palpación de pulso durante 30 segundos (Fig. 2).

El registro horario de las variables descriptas (perfiles diarios) se adoptó para conocer la duración del efecto farmacológico agudo de la sustancia, mientras que las mediciones en posición de pie se efectuaron para reconocer eventuales hiperreacciones ortostáticas.

a) Período placebo

Todos los pacientes recibieron un comprimido de placebo aproximadamente a las 8,00 horas de la mañana durante un tiempo variable, condicionado por el tratamiento antihipertensivo previo, fijándose los términos mínimos en:

Una semana: para los que estaban sin tratamiento o bien en tratamiento con vasodilatadores.

Dos semanas: para todos los tratados con diuréticos.

Tres semanas: para tratados con bloqueantes beta, reserpina o metildopa.

Al finalizar este período se llevó a cabo un perfil diario de TA y FC y un ECG, procediéndose a

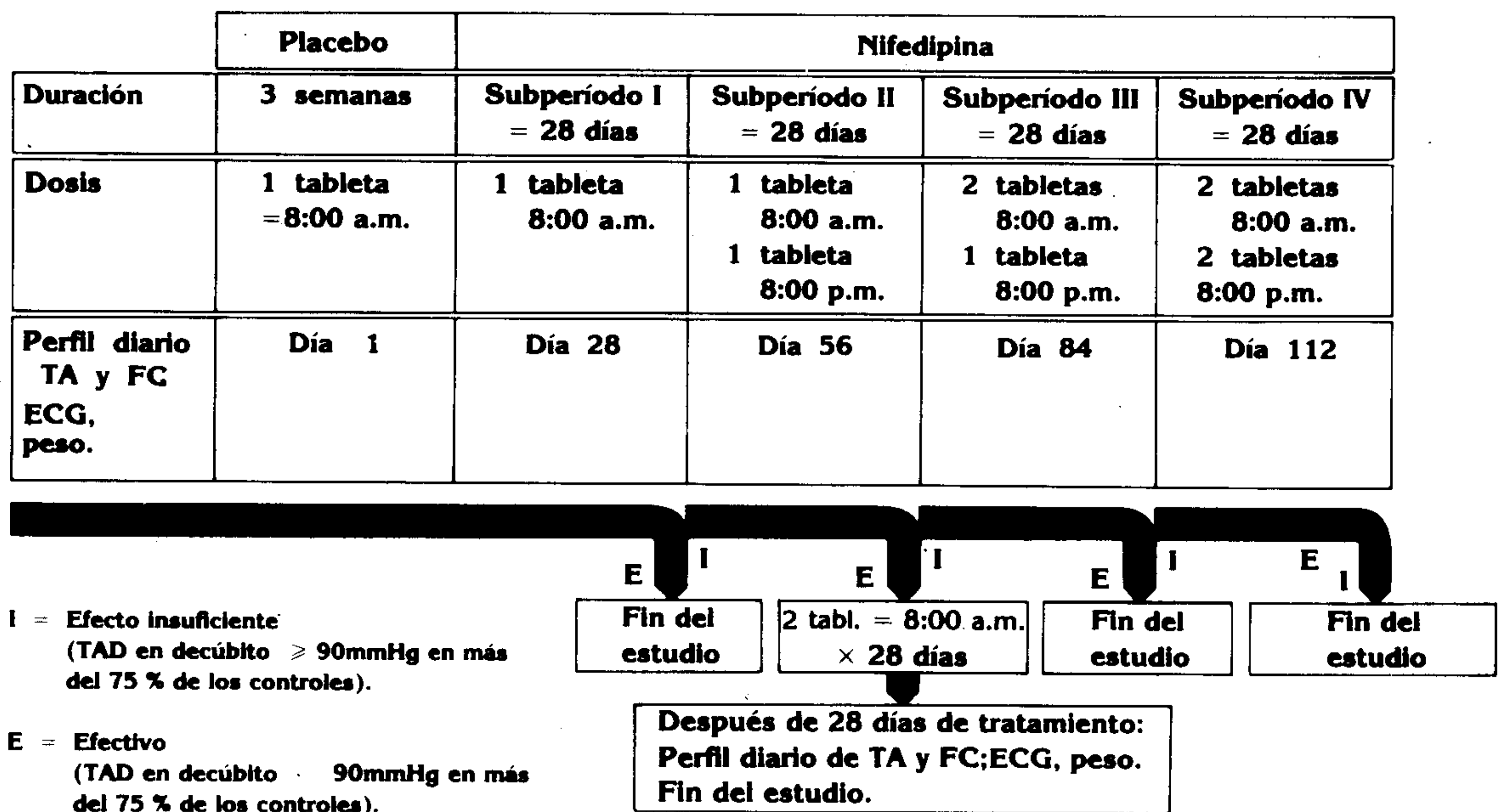
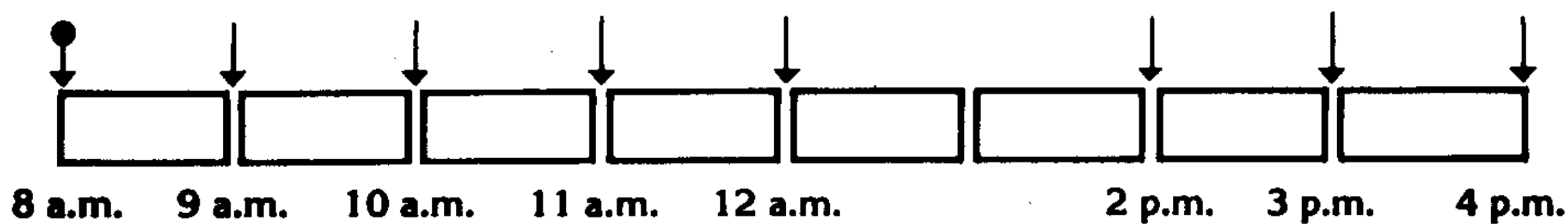


Fig. 1. Investigación de dosis de nifedipina en HTA.



- = ECG, peso, TAS, TAD y FC en decúbito y ortostatismo, pero sin la primera dosis matinal, que fue administrada inmediatamente después del control.
- ↓ = TAS, TAD y FC en decúbito y ortostatismo.

Fig. 2. Procedimiento durante los controles (perfiles diarios). Días 1, 28, 56, 84, 112.

la exclusión de pacientes que hubieran respondido al tratamiento con placebo.

b) Período de tratamiento con nifedipina

El mismo se dividió en subperíodos de cuatro semanas (28 días) cada uno, en los que los pacientes recibieron tratamiento con sustancia activa, en dosis crecientes para cada subperíodo. La dosis para el primer subperíodo fue de 20 mg, e.d., una tableta administrada en una sola toma a las 8,00 hs de la mañana; para el segundo fue de 40 mg, administrándose una tableta a las 8,00 hs y una tableta a las 20,00 hs; para el tercero fue de 60 mg, dándose dos tabletas a las 8,00 hs y una tableta a las 20,00 hs, y para el cuarto fue de 80 mg, e.d., dos tabletas a las 8,00 hs y dos tabletas a las 20,00 hs.

Al 28^o día de cada subperíodo se llevó a cabo un perfil diario de la TA y FC, de acuerdo con la metodología expuesta anteriormente.

El estudio finalizaba al lograrse la normalización de los valores tensionales. En caso contrario el paciente continuaba en el subperíodo siguiente hasta lograrlo.

Se consideró como normalización tensional la reducción de la tensión diastólica por debajo de 90 mmHg en el 75% de las mediciones del día obtenidas en decúbito supino. Además de la normalización de los valores tensionales se consideraron motivos de interrupción definitiva del tratamiento: el sensible empeoramiento de dichos valores o su caída de tal magnitud que fuera considerada imprudente la prosecución del tratamiento, la falta de cooperación o el incumplimiento en la toma del medicamento, o por razones clínicas relacionadas o no con la sustancia en ensayo.

Todos los pacientes dieron su consentimiento para participar en la investigación, después de haber sido adecuadamente informados, de acuerdo

con los criterios expuestos en el punto 4.1 del Informe Técnico Nº 403 de la OMS.

RESULTADOS

El estudio fue realizado en un grupo de 24 pacientes ambulatorios, 15 varones y 9 mujeres, con edades entre 36 y 63 años. Las características de los pacientes se exponen en la Tabla 1.

En 23 de los 24 pacientes que fueron incorporados al estudio se logró normalización tensional (96% con dosis entre 20 y 60 mg/día), de acuerdo con los criterios expuestos anteriormente, mientras que en un paciente no se logró la normalización, pero sí una importante reducción de las cifras tensionales con la dosis diaria máxima de 80 mg.

En los 23 pacientes primeros, la normalización tensional se obtuvo en 13 pacientes con 20 mg diarios, en 8 con 40 mg diarios, y en 2 con 60 mg diarios (Fig. 3).

En las Figs. 4, 5 y 6 se exponen los resultados

Tabla 1
Características clínicas de los pacientes con hipertensión arterial esencial (HTA) incorporados al estudio

Nº de casos	24
Varones	15
Mujeres	9
Edad ($\bar{X} \pm DS$)	52,9 \pm 8,9
Rango etario	36-63
HTA leve	14
HTA moderada	10
Angiopatía I (F.O.)	19
Angiopatía II (F.O.)	5
HVI (Rx)	8
HVI (ECG)	10
Antigüedad de la HTA (años)	4,3 \pm 2,1
Rango	1-12
Sobrepeso > 15% (MLI)	11

EFFECTIVO con	%	n
20mg/día	54	13
40mg/día	33	8
60mg/día	8	2
80mg/día	0	0
FRACASO con 80mg/día	4	1
	100	24

Fig. 3. Dosis efectiva de nifedipina en tabletas de 20 mg en el tratamiento de la HTA leve y moderada.

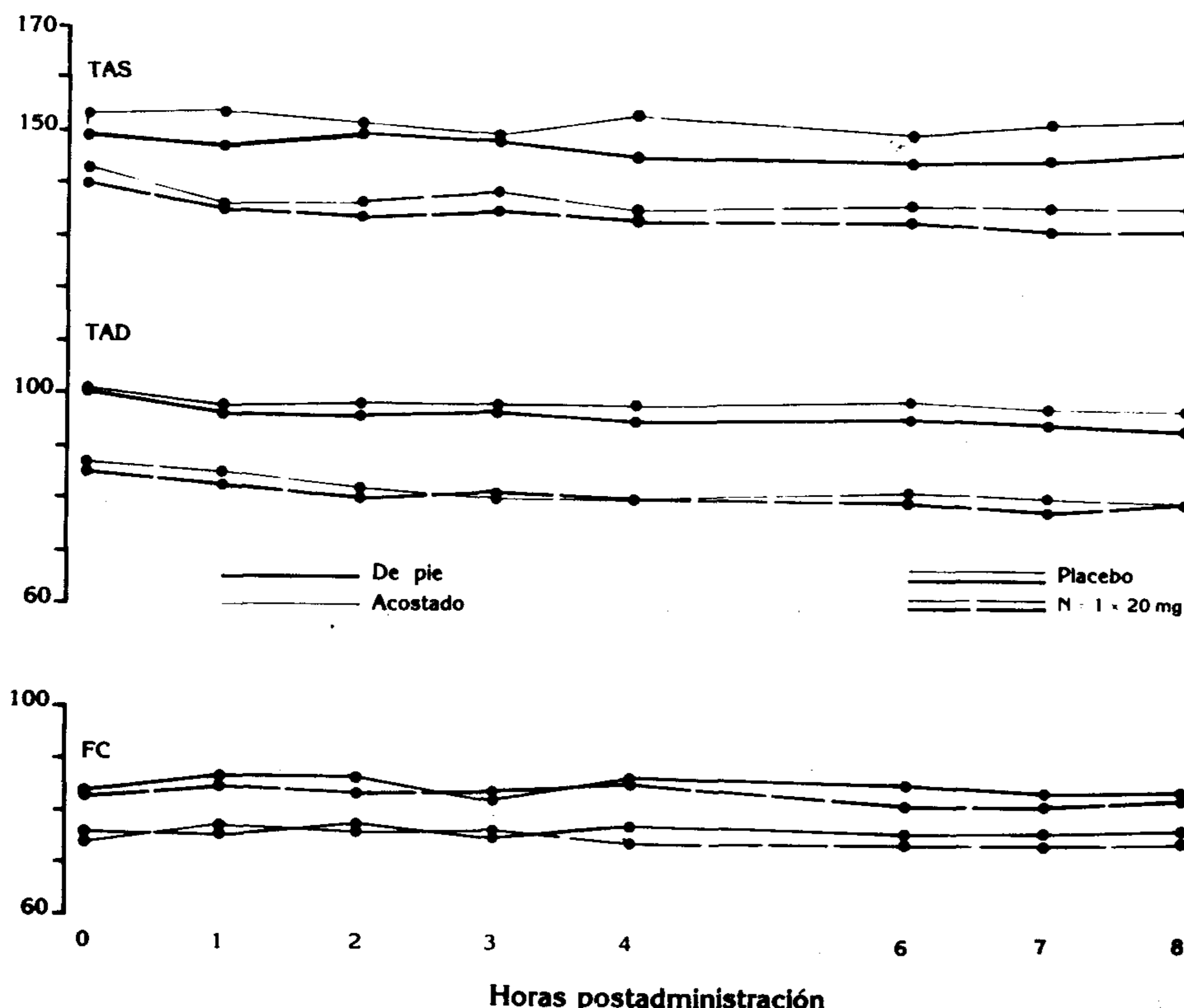


Fig. 4. Curvas construidas con los promedios de las determinaciones horarias de las variables en estudio al final de cada período (perfiles diarios). I - Hipertensos estabilizados con N₂₀ (n = 13).

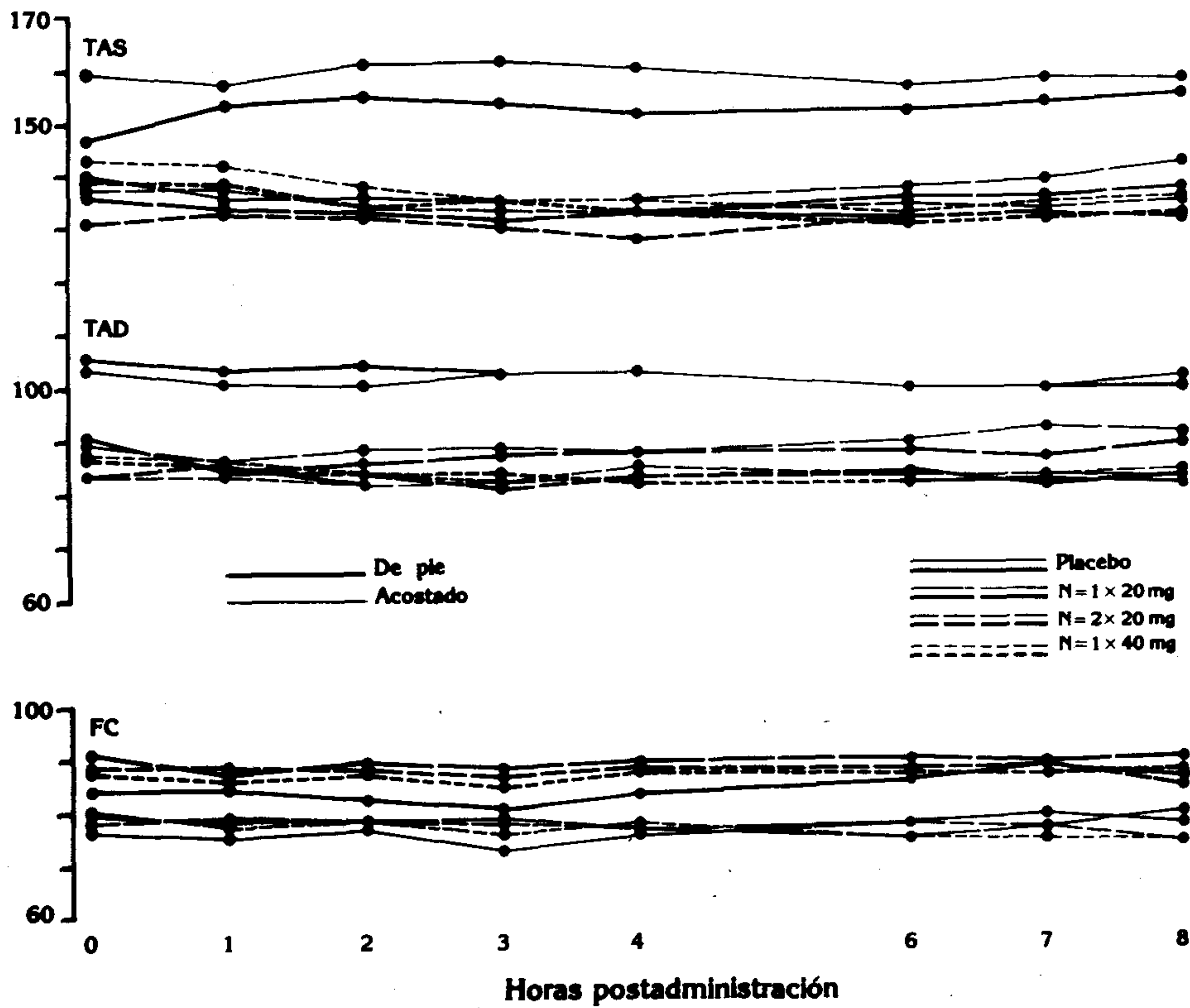


Fig. 5. Curvas construidas con los promedios de las determinaciones horarias de las variables en estudio al final de cada período (perfiles diarios). II - Hipertensos estabilizados con N₄₀ (n = 8).

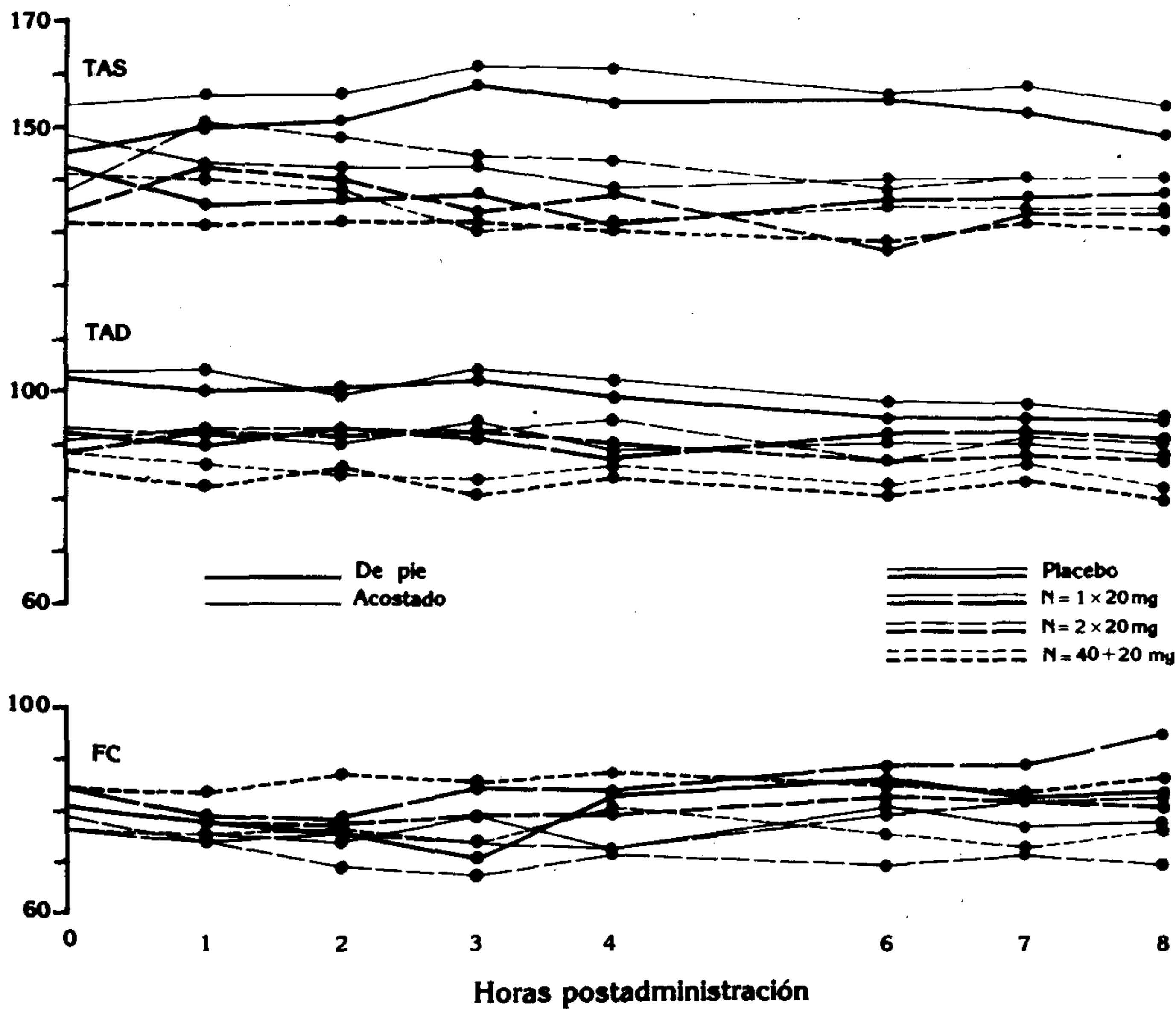


Fig. 6. Curvas construidas con los promedios de las determinaciones horarias de las variables en estudio al final de cada período (perfiles diarios). III - Hipertensos estabilizados con N₆₀ (n = 2).

de los registros horarios de cada una de las variables en estudio, obtenidos el último día de los períodos P y de tratamiento con N; los resultados fueron agrupados de acuerdo con la dosis de normalización tensional. Los gráficos de estas figuras muestran familias de curvas construidas con los promedios de los valores de cada una de las variables.

En los tres grupos se observa el efecto farmacológico agudo de la N en cada uno de los correspondientes perfiles diarios; este efecto, que ya se comprueba en la primera medición de cada perfil, i.e. una hora después de administrada la dosis de N, persiste durante el período de observación de ocho horas.

Se observa, además, que los valores tensionales basales (hora cero) de cada perfil bajo N son notablemente inferiores a los respectivos valores basales (PT) bajo placebo.

En estas figuras, y con mayor claridad en las Figs. 7, 9 y 11, se observa que no existen variaciones notables en el comportamiento a los cambios posturales bajo N.

En las Figs. 9, 11 y 13 se aprecia que el efecto proporcionalmente más intenso sobre las variables medidas se obtuvo con la dosis de 20 mg, y que los efectos de las sucesivas dosis mayores fueron proporcionalmente menos intensos.

En las Figs. 8, 10 y 12 se exponen los cambios porcentuales de las variables entre los distintos períodos, confirmándose que el mayor cambio ocurre con la dosis de 20 mg (la primera en administrarse después del período placebo). Los cambios de la FC bajo las diferentes dosis no fueron significativos.

La Fig. 9 corresponde a los pacientes en los cuales se logró la normalización con 40 mg diarios

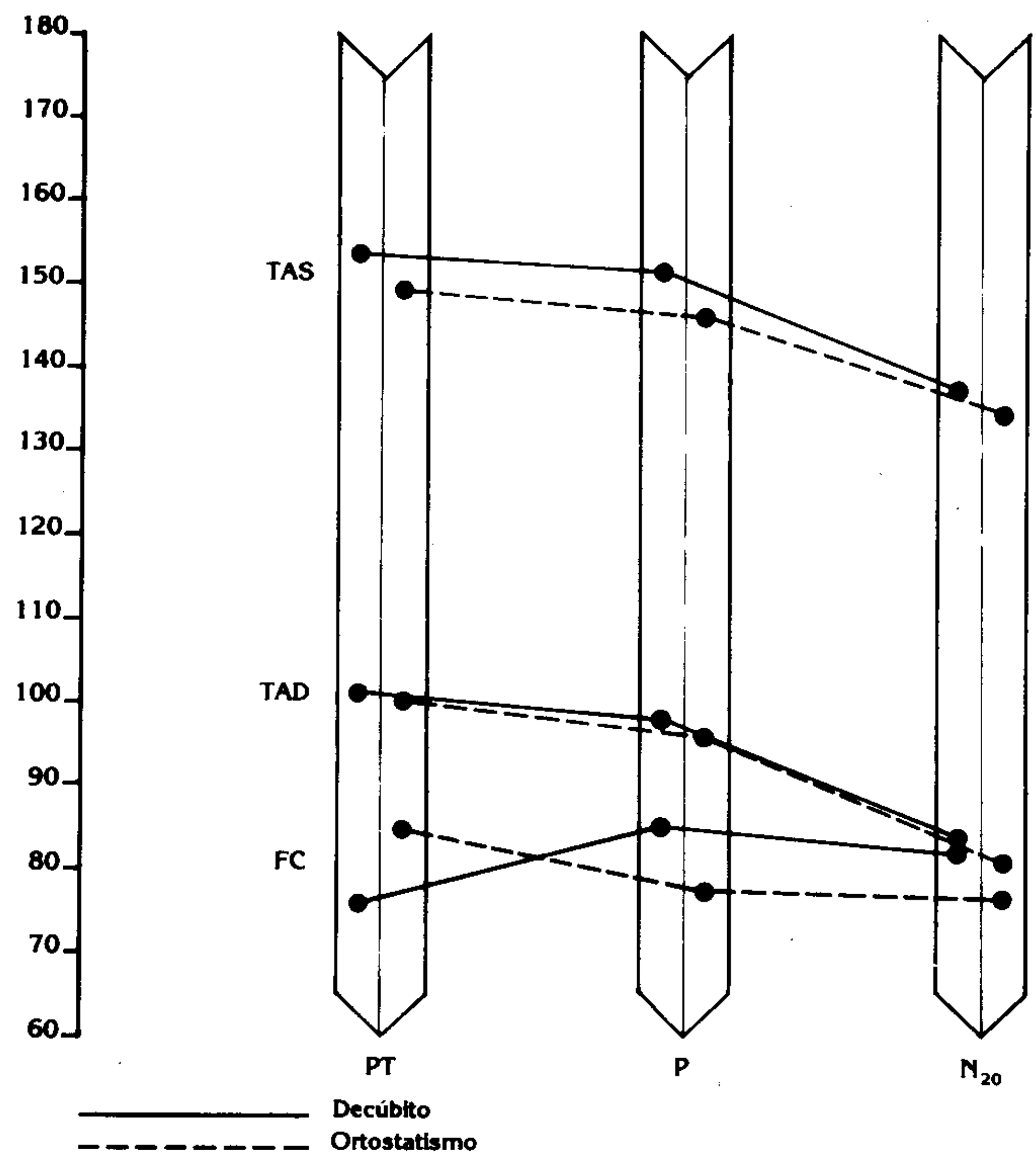


Fig. 7. Valores promedio de los perfiles de las variables en D y O al final de cada período y su comparación respecto de los valores PT. I- Hipertensos estabilizados con N₂₀ (n = 13).

de N. Obsérvese que no existen diferencias notables entre los resultados obtenidos con dichas dosis en una sola toma matutina o fraccionada en dos tomas (20 mg en la mañana y 20 mg en la noche).

En 7 pacientes se observaron efectos secundarios de corta duración y de intensidad leve a moderada

Variable	Posición	Periodo	Δ %				t	p <	
			+ 10	0	10	20			
TAS	D	Σ	[Bar chart showing distribution]				11.1	3.02	0.01
		PT - P	[Bar chart]				0.8	0.19	ns
	O	Σ	[Bar chart]				10.3	2.92	0.01
		P - N ₂₀	[Bar chart]				3.7	2.23	0.02
TAD	D	Σ	[Bar chart]				16.9	6.05	0.0001
		PT - P	[Bar chart]				1.5	0.91	ns
	O	Σ	[Bar chart]				15.4	5.53	0.0005
		P - N ₂₀	[Bar chart]				18.9	6.73	0.0001
FC	D	Σ	[Bar chart]				0.2		ns
		PT - T	[Bar chart]				1.1	0.09	ns
	O	Σ	[Bar chart]				1.3	0.23	ns
		P - N ₂₀	[Bar chart]				0.9		ns
FC	O	PT - P	[Bar chart]				1.0	0.07	ns
		P - N ₂₀	[Bar chart]				1.9	0.32	ns

Fig. 8. Porcentaje de variación de los valores de TA y FC entre los distintos períodos: pretratamiento (PT), placebo (P) y tratamiento (N). I- Hipertensos estabilizados con N₂₀ (n = 13).

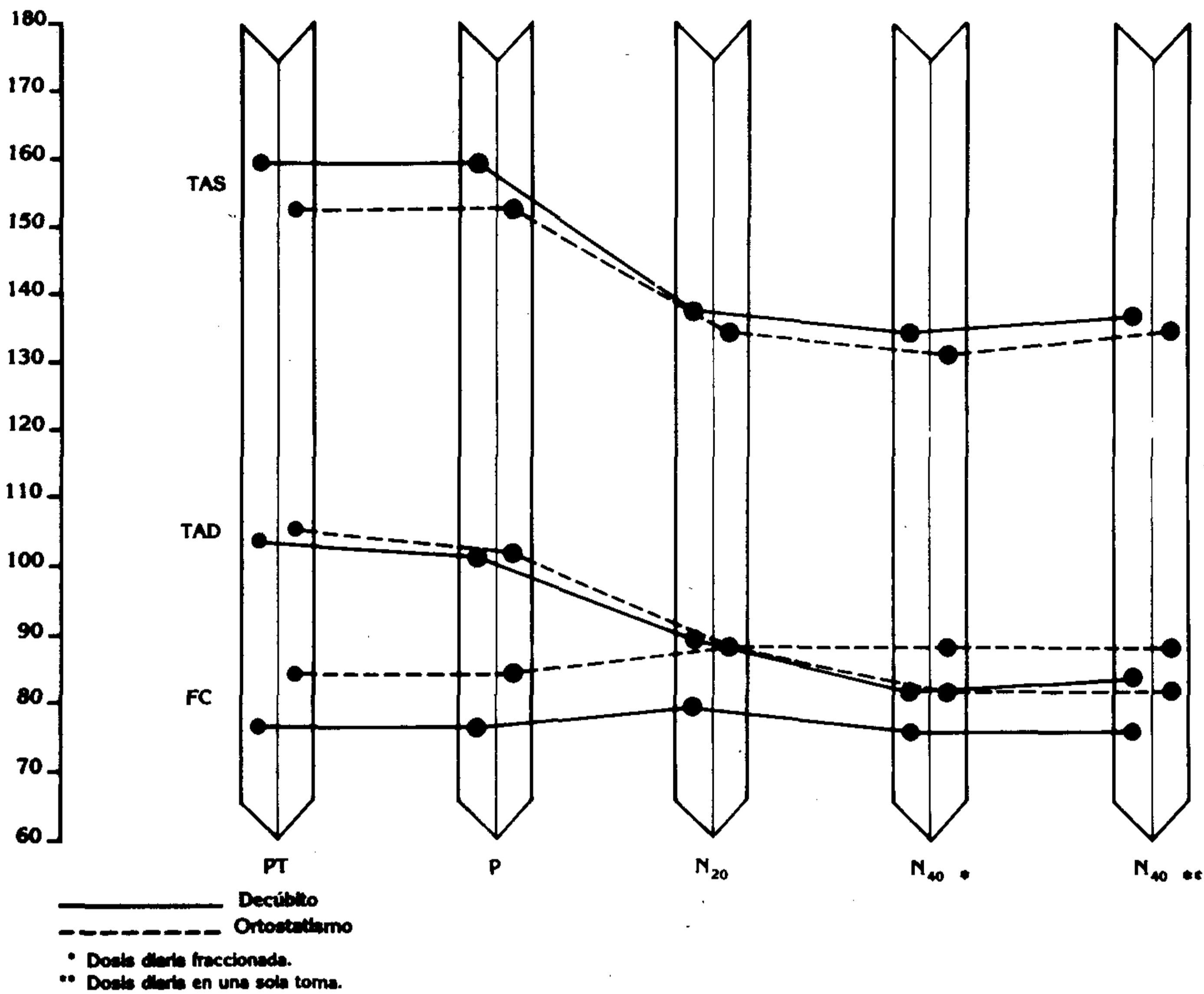


Fig. 9. Valores promedio de los perfiles de las variables en D y O al final de cada período y su comparación respecto de los valores PT. II-Hipertensos estabilizados con N₄₀ (n=8).

Variable	Posición	Período	Δ %				t	p <
			+ 10	0	- 10	- 20		
TAS	D	Σ	[Bar chart]		- 15.2	3.28	0.01	
		PT - P	[Bar chart]		+ 0.4	0.008	ns	
		P - N ₂₀	[Bar chart]		- 15.1	3.24	0.01	
	O	N ₂₀ - N ₄₀	[Bar chart]		- 0.5	0.08	ns	
		Σ	[Bar chart]		- 8.8	2.03	0.01	
		PT - P	[Bar chart]		+ 2.7	0.92	ns	
TAD	D	P - N ₂₀	[Bar chart]		- 9.3	2.12	0.01	
		N ₂₀ - N ₄₀	[Bar chart]		- 2.2	0.77	ns	
		Σ	[Bar chart]		- 19.0	3.89	0.01	
	O	PT - P	[Bar chart]		- 0.3	0.35	ns	
		P - N ₂₀	[Bar chart]		- 12.9	3.00	0.01	
		N ₂₀ - N ₄₀	[Bar chart]		- 5.8	1.43	0.05	
FC	D	Σ	[Bar chart]		- 25.0	4.26	0.001	
		PT - P	[Bar chart]		- 3.8	0.34	ns	
		P - N ₂₀	[Bar chart]		- 15.9	2.98	0.01	
	O	N ₂₀ - N ₄₀	[Bar chart]		- 5.3	1.38	0.1	
		Σ	[Bar chart]		+ 0.3	0.04	ns	
		PT - P	[Bar chart]		0.0	0.0	ns	
FC	D	P - N ₂₀	[Bar chart]		+ 3.9	0.47	ns	
		N ₂₀ - N ₄₀	[Bar chart]		- 3.6	0.37	ns	
		Σ	[Bar chart]		+ 2.7	0.22	ns	
	O	PT - P	[Bar chart]		0.0	0.0	ns	
		P - N ₂₀	[Bar chart]		+ 5.9	0.86	ns	
		N ₂₀ - N ₄₀	[Bar chart]		- 3.2	0.46	ns	

Fig. 10. Porcentaje de variación de los valores de TA y FC entre los distintos períodos: pretratamiento (PT), placebo (P) y tratamiento (N). II-Hipertensos estabilizados con N₄₀ (n=8).

que no obligaron en ningún caso a la interrupción del tratamiento. Cuatro de los siete pacientes refirieron rubefacción facial, tres cefaleas, uno mareos, uno sensación de calor facial y uno edemas de miembros inferiores.

DISCUSION

Nuestros resultados coinciden en líneas generales con los descriptos por otros autores con el uso de

la N en HTA. En efecto, las reducciones de los valores de TAS y TAD son similares a las consignadas por éstos empleando N sublingual u oral en formulación galénica de acción rápida (cápsulas). Es decir, comienzo precoz del efecto del fármaco y mantenimiento del mismo durante varias horas con influencia más acentuada sobre la TAD, cuya máxima reducción se logra en ortostatismo. Este comportamiento es compatible con la acción vaso-

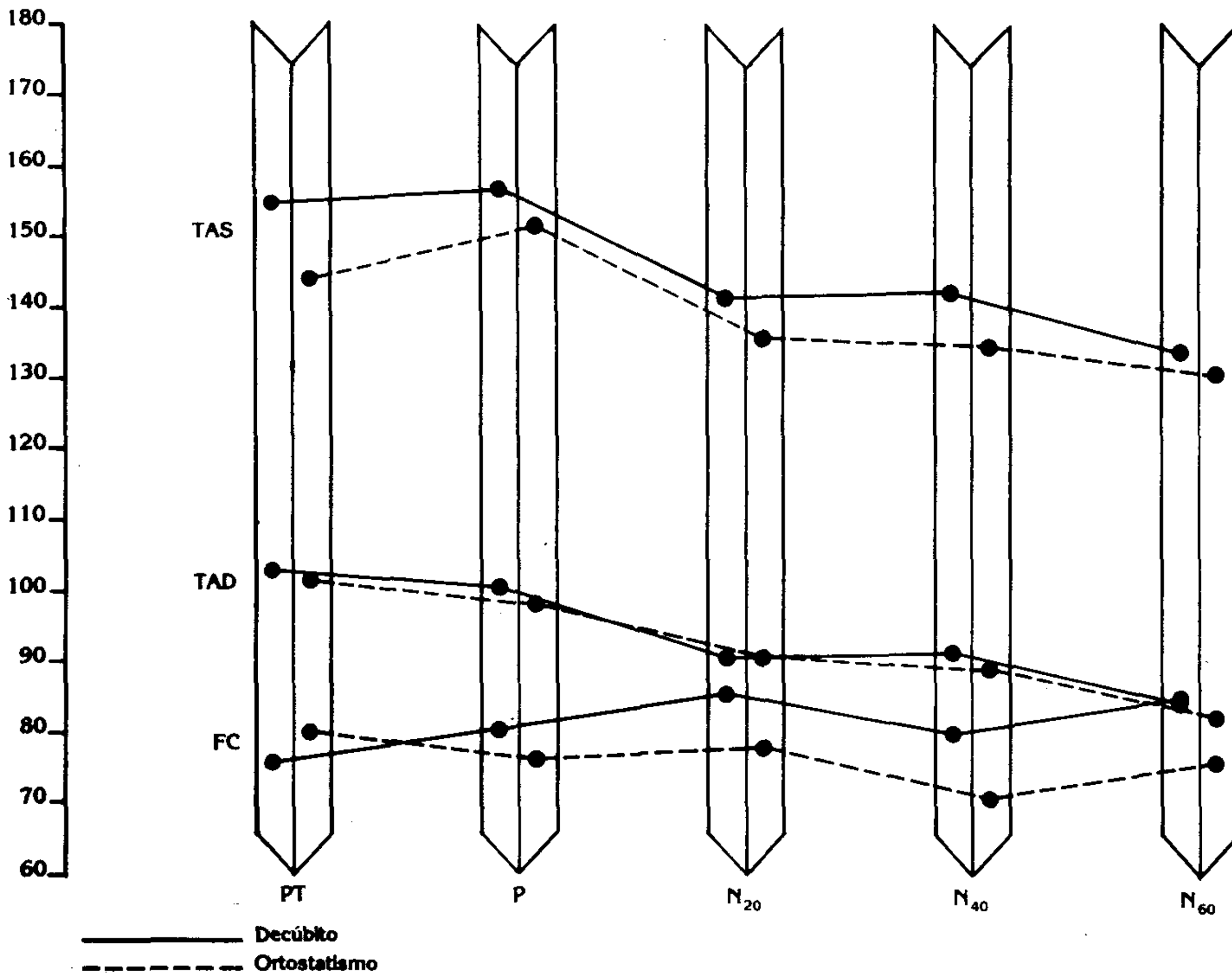


Fig. 11. Valores promedio de los perfiles de las variables en D y O al final de cada período y su comparación respecto de los valores PT. III - Hipertensos estabilizados con N₆₀ (n = 2).

Variable	Posición	Período	Δ %				t	p <	
			+ 10	0	- 10	- 20			
TAS	D	Σ	[Bar chart]				- 19.8	2.37	0.01
		PT - P	[Bar chart]				+ 2.5	0.25	ns
		P - N ₂₀	[Bar chart]				- 15.2	1.52	0.05
		N ₂₀ - N ₄₀	[Bar chart]				+ 1.1	0.11	ns
	O	Σ	[Bar chart]				- 13.4	1.82	0.05
		PT - P	[Bar chart]				+ 7.5	0.62	ns
		P - N ₂₀	[Bar chart]				- 15.3	1.22	ns
		N ₂₀ - N ₄₀	[Bar chart]				- 0.7	0.05	ns
TAD	D	Σ	[Bar chart]				- 18.4	2.06	0.01
		PT - P	[Bar chart]				- 2.6	0.62	ns
		P - N ₂₀	[Bar chart]				- 9.8	1.63	0.05
		N ₂₀ - N ₄₀	[Bar chart]				+ 1.0	0.19	ns
	O	Σ	[Bar chart]				- 19.6	2.26	0.01
		PT - P	[Bar chart]				- 3.6	0.90	ns
		P - N ₂₀	[Bar chart]				- 7.7	1.35	ns
		N ₂₀ - N ₄₀	[Bar chart]				- 1.2	0.18	ns
FC	D	Σ	[Bar chart]				+ 0.1		ns
		PT - P	[Bar chart]				+ 0.3	0.07	ns
		P - N ₂₀	[Bar chart]				+ 1.7	0.18	ns
		N ₂₀ - N ₄₀	[Bar chart]				- 6.5	0.73	ns
	O	Σ	[Bar chart]				+ 5.2		ns
		PT - P	[Bar chart]				+ 0.4	0.40	ns
		P - N ₂₀	[Bar chart]				+ 5.1	0.76	ns
		N ₂₀ - N ₄₀	[Bar chart]				- 4.8	0.58	ns
		N ₄₀ - N ₆₀	[Bar chart]				+ 4.5	0.88	ns

Fig. 12. Porcentaje de variación de los valores de TA y FC entre los distintos períodos: pretratamiento (PT), placebo (P) y tratamiento (N). III - Hipertensos estabilizados con N₆₀ (n = 2).

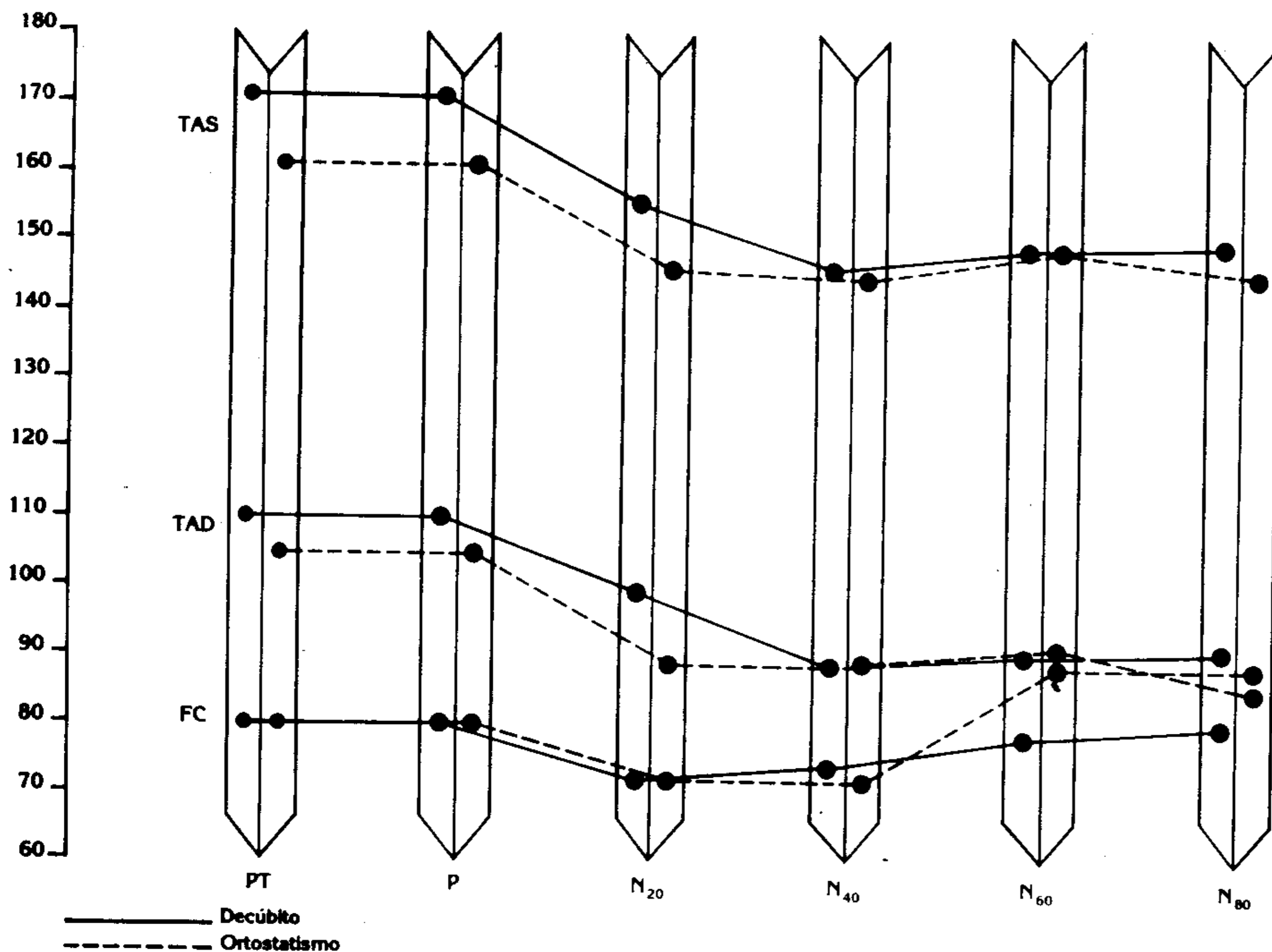


Fig. 13. Valores promedio de los perfiles de las variables en D y O al final de cada período y su comparación respecto de los valores PT. IV - Hipertenso no estabilizado con dosis máxima N₈₀ (n = 1).

dilatadora arteriolar de la N.^{6,9}

Sin embargo, mientras en otros estudios se observa, paralelamente al descenso tensional, un incremento sustancial de FC atribuible a la estimulación simpática refleja sobre el corazón, en nuestros casos no se han producido cambios significativos en los valores de FC, aunque se hayan aumentado las dosis de N hasta 60 mg/día.

Podría aceptarse, como explicación para esta discrepancia, el hecho de que nuestros pacientes con HTA de grado leve o moderado, sin deterioro funcional cardiocirculatorio ni con alteraciones estructurales irreversibles, tenían como substrato hemodinámico de su HTA un volumen minuto y una fracción eyectiva ventricular elevados asociados a una resistencia vascular sistémica aumentada por constricción arteriolar funcional reactiva. La disminución de la impedancia arteriolar y probablemente un aumento de la capacitancia venosa por el efecto vasodilatador de la N reducen, por un lado la postcarga, facilitando el vaciamiento del ventrículo izquierdo y, por otro, la precarga, normalizando el volumen minuto previamente aumentado. Estas modificaciones conducen a un patrón hemodinámico normal, por lo cual no se requiere un incremento de la FC para mantener un volumen minuto adecuado.

Como explicación alternativa podría postularse que bajo determinadas condiciones la N puede afectar directamente la actividad del marcapasos sinusal, que impediría el incremento cronotrópico en respuesta a la estimulación simpática refleja.

Por último, podrían aceptarse razones farmacocinéticas, ya que el tipo de preparación galénica utilizada permite que la N desarrolle su acción en forma paulatina y sostenida, lo que daría lugar a una modulación en la activación de los sistemas homeostáticos promovidos por la vasodilatación en individuos con HTA esencial sin alteraciones hemodinámicas ni estructurales orgánicas.¹¹⁻¹³

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en nuestro estudio sobre los efectos de la nifedipina, administrada en forma galénica de acción sostenida, en el hipertenso arterial esencial de grado leve a moderado, nos llevan a formular las siguientes conclusiones:

1. El fármaco es eficaz para reducir las cifras de la presión sistólica entre 10,3% y 15,3% en decúbito, y entre 4,8% y 13,8% en ortostatismo, siendo estos cambios estadísticamente significativos.
2. Dicha eficacia es aún más manifiesta sobre las cifras de la presión diastólica, las que se reducen entre 15,4% y 18,2% en decúbito y entre 16,8% y 19,4% en ortostatismo. Estos cambios son altamente significativos.
3. El fármaco no induce modificaciones significativas sobre la frecuencia cardíaca.
4. El control periódico seriado, mediante perfil diario, demuestra que la acción del fármaco comienza a manifestarse ya a partir de la primera hora de administrado y se mantiene uniforme desde la segunda hasta la octava hora.

5. No se registraron fenómenos de intolerancia ni efectos colaterales de importancia; reacciones vasomotoras como enrojecimiento facial y cefalea de grado leve a moderado se observaron en 4 pacientes, que cesaron espontáneamente en el curso de 7 a 10 días, sin interrumpir el tratamiento.

Considerando la tendencia hacia la normalización y estabilización de las variables que definen el patrón hemodinámico de la HTA leve a moderada, y la escasa incidencia de manifestaciones de intolerancia o efectos colaterales, creemos que la nifedipina en la forma galénica estudiada puede ser postulada como droga de primera línea en el tratamiento de la HTA esencial.

SUMMARY

Recent controlled studies have shown the effectiveness of nifedipine (N) as an antihypertensive agent. In order to determine the optimal doses of a sustained-action formulation of N for long-term treatment of mild (WHO Class I) and moderate (WHO Class II) essential hypertension, an open clinical study using varying dosages was conducted in 24 outpatients with established hypertension. The average patient age (\bar{X}) and standard deviation (SD) was 52.9 ± 8.6 years. Patients were selected according to a fixed protocol. The study comprised a placebo period (P) and a period of treatment with N. The dose was titrated upward ever 28 days until blood pressure in the supine position was restored to normal. Both at the beginning and end of each period or subperiod of treatment, a daily profile of changes in systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and heart rate (HR) in the supine (S) and erect (E) positions was kept. Patients were grouped as follows, depending on the effective dose of nifedipine (the subscript denotes the daily dose in milligrams): (N_{20}) $n=13$; (N_{40}) $n=8$; (N_{60}) $n=2$; (inadequate response) $n=1$. It was observed that N: 1) Lowered SBP by 10.3% to 15.3% in R and from 4.8% and 13.8% in E ($p < 0.01$). 2) Lowered DBP by 15.4% to 18.2% in R and by 16.8% to 19.04% in E ($p < 0.001$). 3) Did not induce significant changes in HR. 4) Its onset of action occurred within the first hour and persisted steadily from the second to the eighth hour. 5) When administered in a daily dosage of 40 mg, in a single undivided dose of in

two divided doses (morning and night), no differences were observed in the blood pressure variables. 6) Did not induce any patient intolerance or side effects that would warrant discontinuation of therapy. The efficacy of N as an antihypertensive drug in WHO Class I and II hypertension was proved in this study, with 96% of the patients having had their blood pressure restored to normal. The study was successful in determining optimal doses: N_{20} in 54% of the patients, N_{40} in 33%, and N_{60} in 8%, with the lower doses corresponding to WHO Class I hypertensive patients.

BIBLIOGRAFIA

1. Dustan HP: Future trends in hypertension. Part I: Understanding hypertension. A look into the future. In Yu PN, Goodwin JF: Progress in Cardiology. Lea and Febiger, Philadelphia, 1981.
2. Julius S et al: Relationship between cardiac output and peripheral resistance in borderline hypertension. *Circulation* 43: 382, 1971.
3. Tarazi RC, Dustan HP, Bravo EL, Niarchos AP: Vasodilating drugs: Contrasting haemodynamic effects. *Clin Sci Mol Med* 51: 575-578, 1976.
4. Blaustein MP: Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: a reassessment and a hypothesis. *Am J Physiol* 232: C 165, 1977.
5. Krebs R, Graefe KH, Ziegler R: Effects of calcium-entry antagonists in hypertension. *Clin and Exper Hyper. Teory and Practice* A 4 (1-2): 271-284, 1982.
6. Pedersen OL, Mikkelsen E: Acute and chronic effects of nifedipine in arterial hypertension. *Europ J Clin Pharmacol* 14: 375-381, 1978.
7. Pedersen OL, Mikkelsen E, Christensen NJ, Kornerup HJ, Pedersen EB: Effect of nifedipine on plasma renin, aldosterone and catecholamines in arterial hypertension. *Europ J Clin Pharmacol* 15: 235-240, 1979.
8. Pedersen OL: Calcium blockade as a therapeutic principle in arterial hypertension. *Acta Pharmacol et Toxicol* 49 (Suppl II), 1981.
9. Olivari MT, Bartorelli C, Polese A, Fiorentini C, Moruzzi P, Guazzi MD: Treatment of hypertension with nifedipine, a calcium antagonist agent. *Circulation* 59: 1056, 1979.
10. Menna J, Traina M, Ferreirós E, Cassera JC: La efectividad antianginosa del Adalat y placebo determinada en un tratamiento prolongado en una investigación cruzada doble ciego. In Jatene AD, Lichtlen PR (eds): 3er Simposio Internacional sobre el Adalat, pp 285-292. Excerpta Médica, Amsterdam-Oxford, 1976.
11. Martínez M, Pico JC: Biodisponibilidad de los medicamentos. Universidad del Salvador, Buenos Aires, 1982.
12. Raemsch K: Concentración en el plasma después de la administración por vía oral de un comprimido de retardo de Adalat de 20 mg a voluntarios sanos. Estudio Nº 589. Informe Farmacéutico Bayer AG Nº 8320/1979.
13. Raemsch K: Concentraciones de nifedipina en el plasma sanguíneo de probandos en un tratamiento con Adalat durante una semana. Comparación de cápsulas y comprimidos. Estudio Nº 633. Informe Pharma Bayer AG Nº 9008/1980.