

# ESTUDIO MULTICENTRICO ABIERTO DE EVALUACION CLINICA CON ISRADIPINO EN HIPERTENSION ARTERIAL

Dres. Guillermo Quiroz J. \*, Raúl Gamboa A. \*\*, Juan Dyer O. \*\*\*, Santiago Campodónico H. †, Regulo Agusti C. †† y Miguel Sánchez-Palacios P. †††

## RESUMEN

Un potente calcio antagonista del tipo de los dihidropiridinas el isradipino, fue evaluado en 132 pacientes ambulatorios (66.7% del sexo femenino y 33.3% del sexo masculino) con el diagnóstico clínico de hipertensión arterial leve a moderada, mediante un estudio multicéntrico abierto no comparativo, en diversos Hospitales de Lima-Perú. El protocolo de estudio incluyó un período inicial de dos semanas de «lavado» o confirmación diagnóstica, según el caso, seguido por 12 semanas de tratamiento con Isradipino 2.5 mg dos veces al día.

La edad promedio del grupo fue de 56.7 años  $\pm$  6.3), peso promedio 66.9 Kgs. ( $\pm$  11.0) y talla 1.60 cms. ( $\pm$  9.0). El 30.3% de los pacientes tenían diversas enfermedades asociadas, 86.4% habían sido tratados previamente por hipertensión arterial y 85.8% tenían hipertensión arterial diagnosticada hacia más de un año.

Luego de noventa días de tratamiento con Isradipino se encontró una disminución promedio de 28.8 mmHg en la presión arterial sistólica, la que decreció de 168.5 ( $\pm$  16.7) a 140.0 ( $\pm$  11.4) mmHg ( $p < 0000$ ). En cuanto a la presión diastólica, la diferencia también fue estadísticamente significativa ( $p < 0000$ ) ya que disminuyó de 102.3 ( $\pm$  5.11) a 84.6 ( $\pm$  5.9) mmHg, con una reducción promedio de 17.4 mmHg. No se observaron variaciones clínicamente significativas en la frecuencia cardíaca.

Isradipino fue bien tolerado. Los efectos secundarios mas frecuentes fueron: bochornos y cefalea, todos ellos pasajeros y que fueron disminuyendo en el curso del tratamiento, necesitando suspender la droga solo en el 5.3% de pacientes. Los parametros de laboratorio clínico estudiados, así como el electrocardiograma y el fondo de ojo, no presentaron modificaciones.

Se concluye que el Isradipino es un nuevo fármaco de muy buena eficacia antihipertensiva, bien tolerado y seguro en el tratamiento de la hipertensión arterial leve a moderada.

## SUMMARY

Isradipine, a new and potent antihypertensive dihydropyridine calcium antagonist, was evaluated in 132 patients (66.7% females and 33.3% males) with the clinical diagnosis of mild to moderate hypertension, in an open multicenter study that took place in the hypertension clinics of several peruvian hospitals. The protocol include a wash out or diagnosis confirmation period of two weeks followed by 12 weeks of treatment with 2.5 mg isradipine twice daily.

The patients mean age was 56.7 ( $\pm$  6.3), weight 66.9 kg ( $\pm$  11.0) and height 160 ( $\pm$  9.0). 30.3% of the patients had associated

diseases, 86.4% had been previously treated for hypertension and 85.8% had a clinical diagnosis of arterial hypertension for more than one year.

After 90 days of treatment there was a mean decrease of 28.8 mmHg in the diastolic arterial blood, from 168.5 ( $\pm$  16.7) to 140.0 ( $\pm$  11.4) mmHg ( $P < 0000$ ). In relation to the systolic blood pressure, the difference was also significant ( $P < 0000$ ), from 102.3  $\pm$  5.11) to 84.6 ( $\pm$  5.9) mmHg, an average of 17.4 mmHg. There were no significant changes in heart rate.

Isradipine was well tolerated. The most frequent problems were in relation to: flashing and headaches, but they were all transitory and they diminish with the time of treatment, it was only necessary to stop the treatment in 5.3% of the patients because of adverse events. The laboratory test did not show any changes at the end of the 90 days of treatment.

it is concluded that isradipine is a new antihypertensive drug that presents a very good efficacy and is well tolerated in the treatment of mild to moderate arterial hypertension.

- \* ISRADIPINO = DynaCirc Sandoz-Perú
- \* Jefe del Departamento de Cardiología, Hospital de Policía, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
- \*\* Profesor Fisiología, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
- \*\* Profesor Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
- + Jefe servicio de Cardiología, Hospital de la Fuerza Aérea del Perú.
- ++ Profesor de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

**INTRODUCCION**

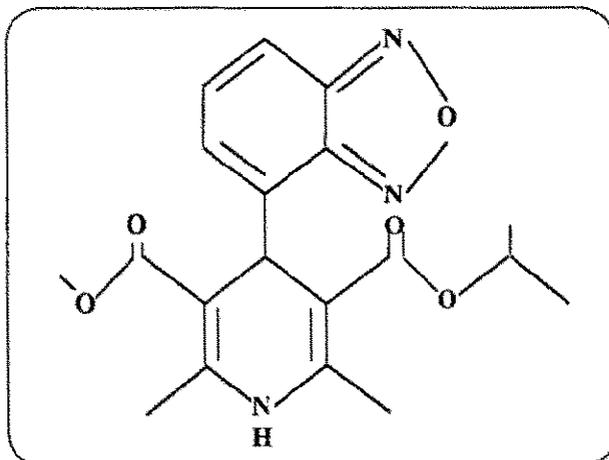
Isradipino es un nuevo y potente calcio antagonista perteneciente al grupo de las dihidropiridinas con una acción selectiva, sobre los canales del calcio de la musculatura lisa de los vasos arteriales. Actúa dilatando sus paredes sin deprimir la función cardíaca. Como resultado de la vasodilatación periférica la presión arterial disminuye. (1)

La estructura química del Isradipino (Fig. 1) esta relacionada con la de nifedipina, diferenciándose de ella en la posición del grupo benzofurazamil dentro del grupo piridina (posición 4), que en la nifedipina está ocupada por el grupo nitrofenil (2). Esta diferencia en la estructura molecular contribuye a la potencia del Isradipino como antihipertensivo (5-10) y a su menor actividad inotrópica negativa cuando se le compara con otros calcio-antagonistas (3). A nivel del riñón preserva la función renal adecuadamente, aumentando ó preservando el flujo plasmático, reduciendo la resistencia vascular y a corto plazo- manteniendo un efecto diurético-natriurético (4).

Es interesante anotar que este nuevo farmaco ha demostrado poseer un efecto «anti-aterogénico» en estudios experimentales realizados en animales (11), encontrándose en plena evolución el estudio multicéntrico denominado MIDAS diseñado para determinar si isradipino es efectivo en retardar la tasa de progresión de la aterosclerosis de la arteria Carótida en pacientes con hipertensión arterial. Lo que señalará un potencial benéfico en aquellos pacientes que además de hipertensión son portadores de arterioesclerosis.

El objetivo del estudio multicéntrico fue evaluar la seguridad, tolerancia y eficacia de este nuevo calcio antagonista.

**FIGURA N° 1  
ESTRUCTURA MOLECULAR DE ISRADIPINO**



**MATERIAL Y METODOS**

El presente estudio fue realizado bajo el formato de multicéntrico nacional abierto, no comparativo, en seis hospitales de Lima, entre Octubre 1990 y Marzo 1991.

Los pacientes ingresaron al estudio si cumplían los siguientes criterios de inclusión: entre 20 y 70 años de edad, con hipertensión arterial leve a moderada, clase I y II según los criterios de la Organización Mundial de la Salud ( presión diastólica entre 95-114 mmHg).

Fueron excluidos del estudio los pacientes con hipertensión maligna, infarto del miocardio reciente (dentro de los tres meses precedentes), arritmias cardíacas severas, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, severa insuficiencia renal o hepática, estenosis aórtica y embarazo. Fueron además causales de exclusión los pacientes que no siguieran estrictamente el protocolo, los que voluntariamente lo solicitaran y en el caso de ocurrir algún efecto secundario extremo o variación significativa e importante de los valores de laboratorio clínico.

La presión arterial fue determinada en posición sentada, mediante el esfigmomanómetro y utilizando la fase I de korotkoff para la presión sistólica y la fase V para la diastólica.

Todos los pacientes siguieron el protocolo de tratamiento esquematizado en la tabla I, ingresando primero a la fase I, es decir, a un período de dos semanas, llamado de «lavado», si se encontraban recibiendo otra medicación antihipertensiva o de «confirmación diagnóstica», en el caso de pacientes nuevos.

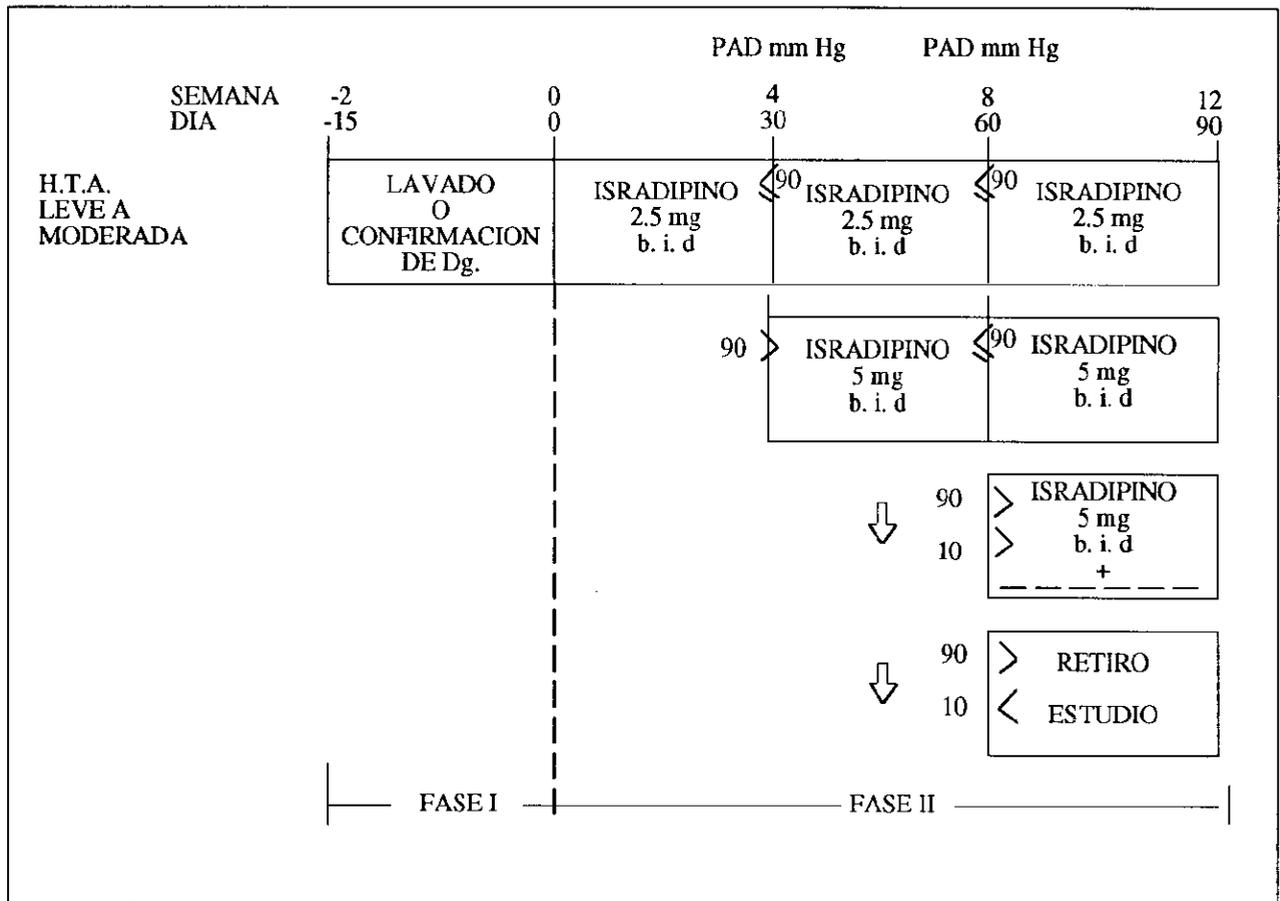
**TABLA N° 1**

**ESQUEMA DE PROCEDIMIENTOS**

VISITA	1	2	3	4	5
Día	-15	0	30	40	90
Historia	X				
Examen Físico		X			X
Presión Sanguínea	X	X	X	X	X
Pulso	X	X	X	X	X
E. C. G		X			
Química Sanguínea		X			
Revisar Cumplimiento			X	X	X
Revisar Efectos Secundarios			X	X	X

En la fase II del estudio administró por vía oral, Isradipino 2.5 mg b.i.d. (dos veces al día), durante las cuatro primeras semanas de tratamiento, realizándose controles a los 30, 60, y 90 días. Los criterios para la modificación de la dosis inicial se encuentran detallados en el esquema terapéutico presentado en la Tabla 2.

**TABLA N° 2**  
**ESQUEMA TERAPEUTICO**



Los pacientes fueron, sometidos a los siguientes exámenes de laboratorio hematológicos, (hemoglobina, hematocrito, eritrocitos, leucocitos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, linfocitos, monocitos y recuento de plaquetas) y bioquímicos, tanto en sangre (electrolitos: sodio, potasio y cloro, perfil lipídico: colesterol, H. D. L. Y L. D. L. glucosa, creatinina, SGOT, SGPT, bilirrubina y Urea), como en orina. Además se hicieron exámenes especializados de fondo de ojo y electrocardiograma.

Los estudios estadísticos se realizaron digitando los datos a archivos Fox-Base para ser procesados en un micro computador AT-386 bajo el paquete estadístico CSS/PC versión 2.0. En el análisis de variables continuas se utilizó la prueba t de Student para muestras dependientes, para el análisis de las variables categóricas definiéndose a priori el nivel de signifi-

cación como  $2 p < 0.05$ .

**RESULTADOS**

Un total de 132 pacientes con el diagnóstico de hipertensión arterial leve a moderada ingresaron al estudio. La edad de los pacientes fluctuó entre 30 y 70 años, encontrándose el 73.5% entre los 45 y 65 años. Hubo preponderancia del sexo femenino (66.7%) sobre el masculino (33,3%). Tabla 3

40 pacientes (30.3%) presentaban enfermedades concomitantes: dislipidemia, diabetes, arterioesclerosis, angina, etc. y 114 pacientes (86.4%) tenían historia clínica de tratamiento antihipertensivo previo. En la tabla 4 podemos observar que 109/127 pacientes (85.8%) tenían antecedentes de hipertensión arterial de uno a más años de evolución.

**TABLA Nº 3  
CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA**

	N	%
PACIENTES	132	100
SEXO		
MASCULINO	44	33.3
FEMENINO	88	66.7
RAZA		
MESTIZA	101	79.5
NEGRA	14	11.0
CAUCASICA	8	6.3
OTRAS	4	3.2
EDAD		
PROMEDIO ± D.S.	56.7 ± 6.3 años	
PESO		
PROMEDIO ± D.S.	66.9 ± 11.0 Kg.	
TALLA		
PROMEDIO ± D.S.	160.0 ± 9.0 cms.	

**TABLA Nº 4  
ANTECEDENTES CLINICOS**

	N	%
	132	100
ENFERMEDADES CONCOMITANTES	40	30.3
DISLIPEDIMIA	8	6.1
DIABETES	27	20.5
ARTERIOESCLEROSIS	3	2.3
ANGINA	3	2.3
OTROS	3	2.3
TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO PREVIO	114	86.4
TIEMPO DE EVOLUCION DE LA H.A. (1 AÑO O MAS) N = 127	109	85.8

Solamente 11 pacientes (9.2%) requirieron doblar la dosis inicial y de este pequeño grupo 4 pacientes (3.3%) recibieron adicionalmente dihidroclorotiazida a los 60 días de tratamiento, siguiendo las pautas del protocolo, mientras que el 87.4 % de los pacientes se controló con la dosis de 2.5 mg bid.

En la tabla 5 y en la figura 2 y 3 se observa la variación tensional sistólica y diastólica en el curso del tratamiento. Luego del primer control (30 días post- tratamiento) el promedio de presión arterial diastólicas del grupo, había disminuido a límites normales: 89.0 mmHg (± 7.6).

**TABLA Nº 5  
PRESION ARTERIAL - RESULTADOS**

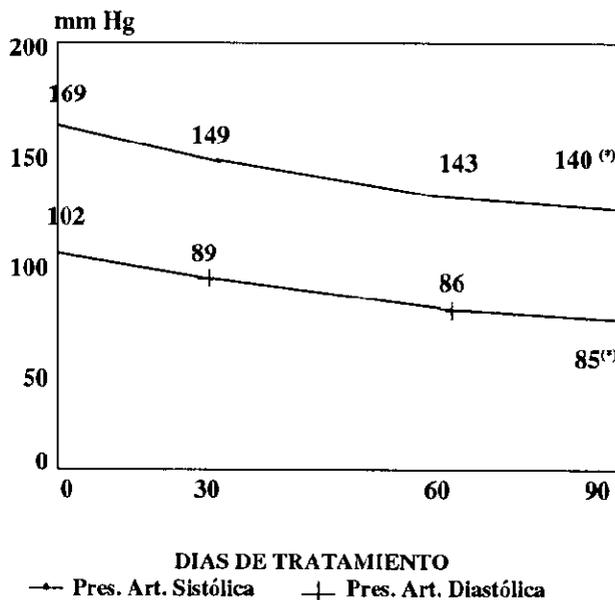
	P.A.S. mmHg	P.A.D. mmHg
<b>DIA 0 (N=132)</b>		
PROMEDIO ± D.S.	169.5 ± (16.7)	102.3 (± 5.1)
<b>TRATAMIENTO ACTIVO</b>		
<b>DIA 30 (N=124)</b>		
PROMEDIO ± D.S.	148.7 (± 7.5)	89.0 (± 7.6)
PROM. DE REDUCCION ENTRE DIAS 0 - 30	-19.9*	-13.3*
<b>DIA 60 (N=121)</b>		
PROM. ± D.S.	142.9 (± 13.1)	85.9 (± 7.2)
PROM. DE REDUCCION	-25.8*	-16.2*
<b>DIA 90 (N=119)</b>		
PROMEDIO ± D.S.	140.0 (± 11.4)	84.6(± 5.9)
PROM. DE REDUCCION	-28.8*	-17.4*
ENTRE DIAS 0-90		

\* < 0.000

P.A.S. = Presión arterial sistólica

P.A.D. = Presión arterial diastólica

**FIGURA Nº 2  
ISRADIPINO EN HIPERTENSION ARTERIAL  
RESULTADOS DE LA TERAPIA**

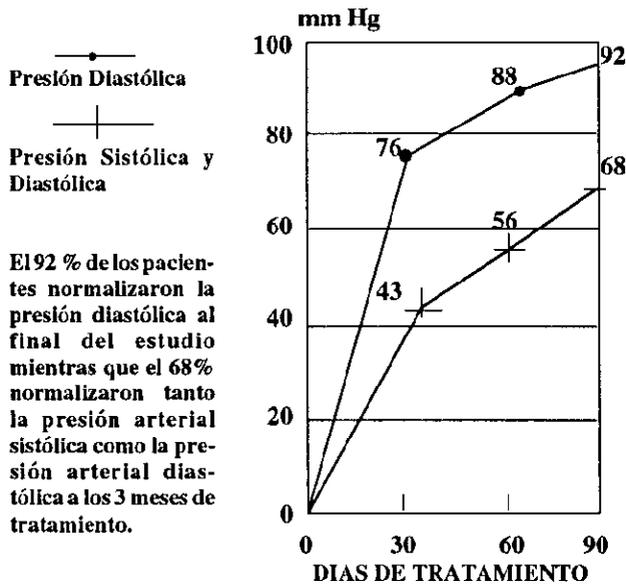


Al final del estudio (3 meses), el promedio de la presión arterial se encontraba dentro de los límites normales p < 0.0000

En general podemos decir que la disminución de las cifras tensionales fue gradual. Tal como lo observamos en la tabla 5. Se observa una reducción de las cifras tensionales con una disminución de la presión arterial sistólica de 19.9, 25.8 y 28.8 mmHg a los 30,60, y 90 días de tratamiento, respectivamente. Con la presión arterial diastólica sucedió lo mismo con una disminución de 13.3, 16.2 y 17.4 mmHg a los 30, 60 y 90 días. La diferencia entre las presiones fueron significativas  $p < 0000$  . Al finalizar el estudio, el 92% de los pacientes que cumplieron los 90 días de tratamiento habían logrado normotensión diastólica. (Figura 3)

FIGURA N° 3

ISRADIPINO EN HIPERTENSION ARTERIAL  
% NORMALIZACION CON LA TERAPIA



El 92 % de los pacientes normalizaron la presión diastólica al final del estudio mientras que el 68% normalizaron tanto la presión arterial sistólica como la presión arterial diastólica a los 3 meses de tratamiento.

La reducción de las presiones arteriales en el grupo estudiado no tuvo relación con la edad, raza, sexo o la presencia de obesidad del paciente, en estos cuatro grupos las cifras tensionales llegaron a valores normales al final de los tres meses de tratamiento, tal como observamos en la figura 4, 5 y 6.

Las cifras de frecuencia cardíaca fueron en promedio 73.6(±9.3), 75.4(±7.3) 75.0(±6.3) y 74.6 (±6.3) a los días 0, 30, 60 y 90 respectivamente. No hubo variación estadísticamente significativa entre el primer y último día de tratamiento ( $p < 0.05$ ).

FIGURA N° 4  
ISRADIPINO EN HIPERTENSION ARTERIAL  
EFECTO SEGUN EDADES

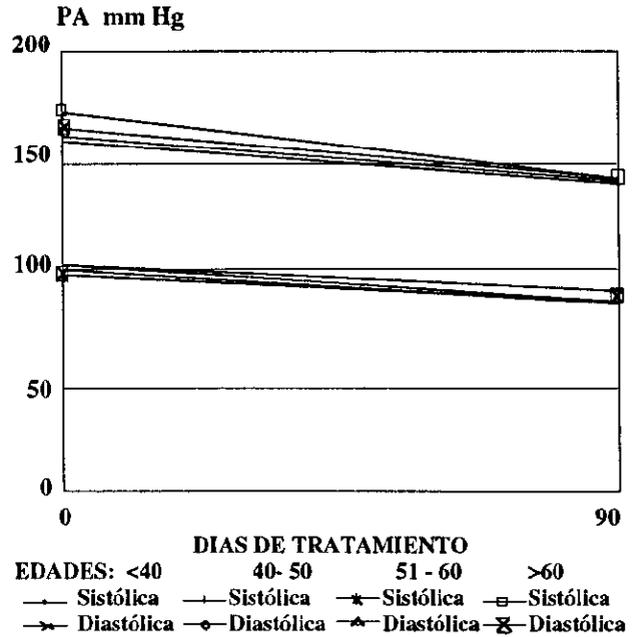
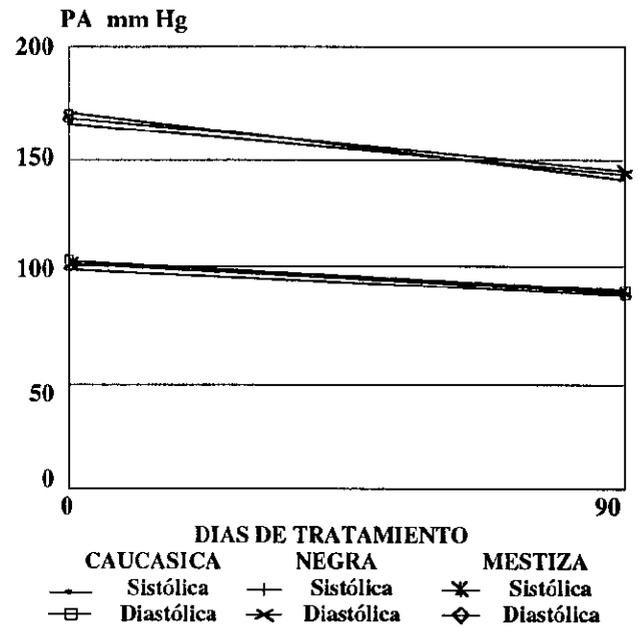
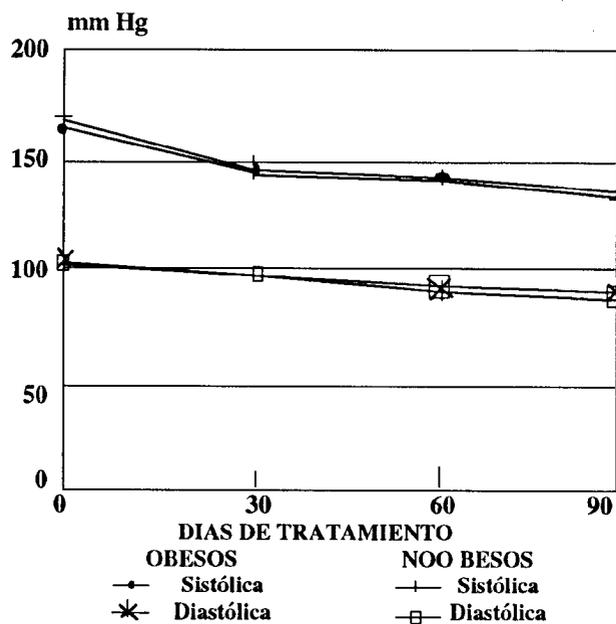


FIGURA N° 5  
ISRADIPINO EN HIPERTENSION ARTERIAL  
VARIACION EN PRESION SEGUN RAZAS



**FIGURA Nº 6**  
**ISRADIPINO EN HIPERTENSION ARTERIAL**  
**OBESOS VS. NO OBESOS**



La reducción de las presiones arterial el grupo de pacientes obesos (N = 35) es similar a la de los pacientes no obesos (N=94).

En cuanto a la tolerancia de este nuevo fármaco podemos decir que en 43 (32.6%) se presentó algún tipo de efecto adverso durante el período de 90 días que duró el estudio. Los efectos secundarios más importantes fueron: bochorno (n=18, 13.6 %), cefalea (n=14, 10.6%), edema (n=5, 3.8 %), palpitaciones (n=4, 3.0%) mareos, prurito y hormigueo con 1.5 % cada uno.

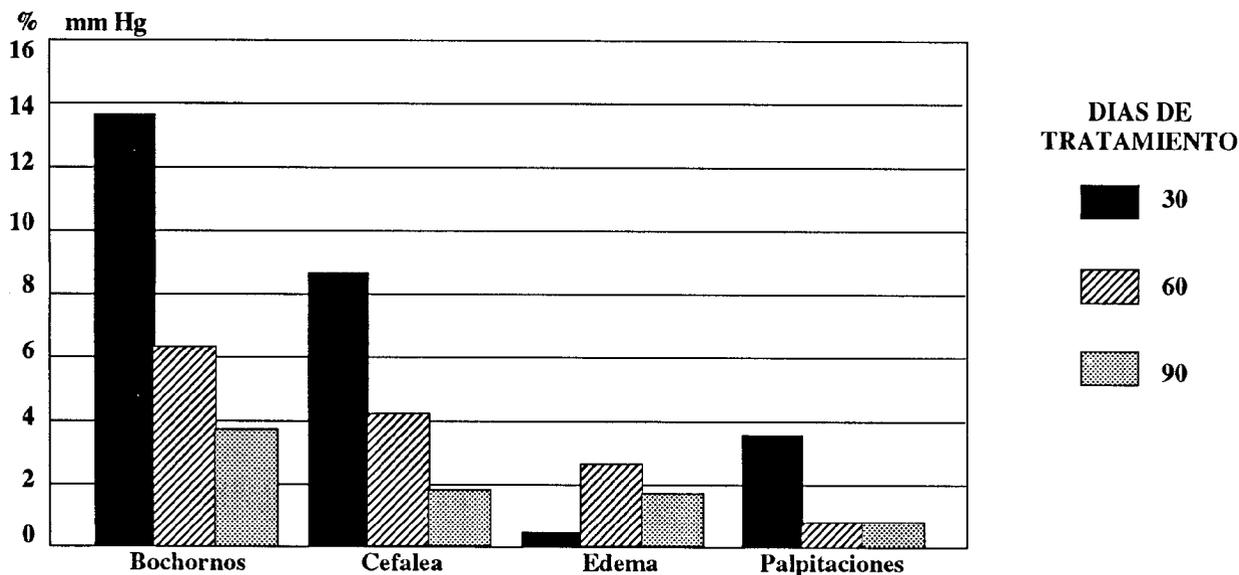
La mayoría fueron leves y moderados con una marcada tendencia a disminuir o desaparecer durante el tratamiento (fig. 7). Siete pacientes (5.3 %) abandonaron el estudio debido a efectos secundarios relacionados con el fármaco; la mayoría por cefalea moderada a severa, mientras que 3 pacientes (2.2%) fueron retirados del estudio por que a pesar de la dosis de Isradipino y de agregar otro antihipertensivo no se alcanzaron cifras tensionales normales.

El examen físico, electrocardiograma, fondo de ojo, así como los valores de laboratorio clínico no sufrieron alteraciones clínicamente significativas luego de 90 días de tratamiento.

**DISCUSION**

Está bien demostrado que el calcio es un ion fundamental en la contracción muscular, particularmente de la fibra muscu-

**FIGURA Nº 7**  
**ISRADIPINO EN HIPERTENSION ARTERIAL**  
**EFFECTOS ADVERSOS / TIEMPO DE TRATAMIENTO**



Los efectos adversos son leves y pasajeros, tienden a desaparecer con el tiempo de tratamiento.

lar lisa vascular, existiendo una relación directa entre la concentración del calcio intracelular y la energía de contracción (14).

Aunque por muchos años se sabía que la hipercalcemia crónica por hipertiroidismo conduce a hipertensión arterial y que la infusión de calcio eleva la presión arterial sistémica, el papel central del calcio en la regulación vascular no fue reconocida hasta que se demostró que en la hipertensión existían anormalidades en el metabolismo del calcio, como por ejemplo un aumento de la excreción urinaria de calcio y elevación de la concentración de calcio intracelular (15).

Utilizados en clínica desde hace casi 30 años (21) al principio como antiarrítmicos (años 60), después como vasodilatadores coronarios (años 70) y más recientemente como antihipertensivos (años 80), los calcio antagonistas, bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores de los canales lentos o bloqueadores de la entrada de calcio- que todos esos nombres ha recibido - son sustancias que alteran en diversas formas la utilización normal del calcio por las células y por tanto, afectan de igual manera diferentes procesos fisiológicos del organismo (14).

Desde su introducción en la clínica hasta la actualidad, se han desarrollado diferentes calcio-antagonistas unos dihidropiridínicos y otros no, cada uno con propiedades particulares, unos más vasodilatadores que antiarrítmicos y viceversa, hasta llegar a los más modernos, que agregan a las propiedades tradicionales, algunas otras que potencian su utilidad clínica. Entre estos últimos está una nueva dihidropiridina de segunda generación, el Isradipino, que se presenta con una potencia vasodilatadora demostrada (16) y vasoselectiva, por poseer una mayor afinidad sobre los canales del calcio de la musculatura lisa vascular que sobre los del miocardio, por lo que dilata las paredes vasculares arteriales sin deprimir la función cardíaca. Como resultado de la vasodilatación periférica, la presión arterial disminuye.

El protocolo del presente estudio consideró la dosis de 2.5 mg en dos tomas al día que ya demostró su eficacia en estudios previos (1-10). Su administración en dosis dividida se debe principalmente a su vida media de eliminación de 8-12 horas. Sin embargo como ello depende de su biodisponibilidad que varía de un individuo a otro, se ha demostrado que su eficacia antihipertensiva no se pierde usándola como monoterapia, en dosis entre 5 y 20 mg. en una sola toma al día (17). Por otro lado se ha estudiado también su eficacia a dosis más baja: 1.25 mg día, habiéndose demostrado que también fue mejor que el placebo en baja la presión diastólica (10). Debe precisarse sin embargo, que el balance óptimo entre eficacia y tolerancia se alcanza con dosis de 2.5 mg. b.i.d.

Este tratamiento en dosis matutinas y vespertinas tiene cierta ventaja al haberse demostrado con monitoreo ambulatorio de 24 horas, que un buen número de hipertensos que presentan una elevación matutina de sus niveles hipertensivos se benefician reforzando su terapia con la dosis vespertina (10) (29). Es significativo mencionar que en el presente estudio el 90 % de los pacientes respondieron a esta dosis y se mantuvieron en monoterapia y que sólo el 4% necesitaron complementar su tratamiento con el diurético. Hamilton et al (27) ya había demostrado en 1987 que el Isradipino es seguro y efectiva en combinación con Hidroclorotiazida, al encontrar un promedio de disminución en las presiones sistólica y diastólica de 21/16 mmHg.

El análisis de la muestra indica que se incluyeron pacientes de común observancia en la práctica cardiológica diaria, portadores de dislipidemia, arterioesclerosis, isquemia coronaria, etc., con hipertensión mayor de un año; y que en su mayoría (86%) ya habían recibido tratamiento antihipertensivo medicamentoso, por lo que se trató de un grupo representativo válido.

Los resultados demostraron una eficacia antihipertensiva significativa de la droga desde los primeros 30 días del tratamiento, que se incrementa a medida que avanza el tiempo. A los 30, 60 y 90 días la reducción fue sostenida: 19.9, 25.8 y 28.8 mmHg en la sistólica y 13.3, 18.2 y 17.4 mmHg en la diastólica. Es más, el porcentaje de pacientes que además de reducir sus cifras tensionales alcanzó la normotensión siguió la misma tendencia: a los 30, 60 y 90 días normalizaron su presión sistólica 45, 46, y 62% de los pacientes respectivamente y el 76, 88 y 92% de diastólica (Figura 3).

En un estudio multicéntrico y doble ciego muy reciente (8) en 187 pacientes, los autores encontraron una normalización en 54% versus 33% en el grupo placebo, y en el estudio de Kirch (23) también doble ciego en 86 pacientes, encontraron 86% de eficacia antihipertensiva y 56% de normalización. La mayor normalización ocurrió en el estudio de Hamilton (27) 72%.

Los resultados de nuestro estudio demuestran que la reducción tensional fue independiente de la edad, raza, sexo y peso. Así, encontramos que las cifras sistó-diastólicas fueron disminuyendo a medida que avanzaba la edad, aunque el porcentaje no fue estadísticamente significativo. Esta tendencia fue muy similar a lo reportado por Kirkendal (5) y The British Isradipine Hypertensión Group (25) quienes sugieren que el Isradipino aparentemente es una droga de elección en ancianos.

Tampoco encontramos diferencia en la eficacia de la

droga entre los pacientes de distintas razas. Caar et al. (24) estudiaron al respecto 19 pacientes de raza negra entre 31 y 61 años con la misma dosis de nuestro estudio, encontrando que el 64% normalizaron sus cifras tensionales, resultado similar al nuestro que fue de 68%. En este mismo estudio los autores demostraron una reducción ecocardiográfica del grosor de la pared y de la mesa ventricular izquierda, evidenciando que la droga es capaz de regresionar la hipertrofia, propiedad que aunque no fue motivo de nuestro estudio, es digno de mencionar por cuanto sustenta el concepto de la «nueva estrategia» en el tratamiento farmacológico del hipertenso, según el cual la droga a escoger para determinado paciente no sólo debe tener en cuenta su eficacia y tolerancia sino también sus posibilidades benéficas sobre las complicaciones de la hipertensión arterial que trae el paciente, como frecuentemente es la hipertrofia ventricular (26). En este mismo sentido se debe mencionar que el Isradipino posee efecto «antiaterogénico» en los animales de experimentación (11), se está llevando a cabo en la actualidad el estudio Multicenter Isradipino- Diuretic Atherosclerotic Study (MIDAS) que trata de demostrar que el Isradipino es capaz de retardar la progresión de placas ateroscleróticas carotídeas en pacientes hipertenso (12-13).

La frecuencia cardíaca no tuvo variación significativa durante los noventa días del tratamiento. La ausencia de taquicardia refleja que esencialmente acompaña al uso de los vasodilatadores tradicionales, se explica porque la droga inhibiría la generación del impulso en el nodo sinusal (19) o modificaría la función barorreceptora (20).

Los efectos secundarios se relacionaron básicamente con las propiedades vasodilatadoras, común a todas las dihidropiridinas (23), predominado por bochornos y la cefalea, sobretodo con las dosis iniciales, que aunque fueron de intensidad leve a moderada su tendencia fue a disminuir en el curso del tratamiento. Muy pocos pacientes se retiraron del estudio por efectos secundarios persistentes y molestos. Los datos de la literatura son bastante similares, como el de Simonsen (9) quien demuestra que la incidencia de efectos secundarios no fue significativamente diferente de los del grupo placebo.

La ausencia de alteraciones en los valores hematológicos

y en la bioquímica de la sangre y orina demuestran la seguridad clínica de la droga tal como ha sido previamente documentado en diversos trabajos experimentales y clínicos (7) (25).

En suma, el presente estudio demostró que el Isradipino es un nuevo fármaco de muy buena eficacia antihipertensiva bien tolerado y seguro en el tratamiento de la hipertensión arterial leve a moderada.

## CONCLUSIONES

Isradipino fue evaluado en 132 pacientes ambulatorios con el diagnóstico de hipertensión arterial leve a moderada tratado con una dosis de 2.5 mg.d dos veces al día en el 87.4% de los pacientes.

1. Luego de 90 días de tratamiento, la presión arterial sistólica disminuyó en 28.8 mmHg y la presión arterial diastólica en 17.4 mmHg, ambos valores tuvieron significación estadística ( $p < 0000$ ). No hubo variación significativa en la frecuencia cardíaca, ni en los exámenes auxiliares o especializados.
2. Al finalizar el estudio (90 días de tratamiento con Isradipino) el 92% de los pacientes habían normalizado su presión arterial diastólica, y el 63% de presión arterial sistólica mientras que el 68% del grupo logró normalización sistólica y diastólica.
3. El análisis de los resultados en cuanto a la disminución de presión arterial tanto sistólica como diastólica demuestra que la eficacia de Isradipino es independiente o no varía con la raza, sexo, edad o peso del paciente estudiado.
4. Los efectos secundarios que se presentaron durante el estudio se relacionaron con el efecto vasodilatador de la droga y tienden a disminuir en intensidad y número en el transcurso del tratamiento.
5. Isradipino es un nuevo calcio antagonista del tipo dihidropiridínico con una comprobada eficacia, bien tolerado y seguro en el tratamiento de la hipertensión arterial leve a moderada.

## AGRADECIMIENTO

Quisiéramos agradecer sinceramente a todas aquellas personas que colaboraron en la producción de este manuscrito, a Sandoz Perú S.A. quien nos proporcionó la droga estudiada y al Dr. Ruben Tejeira Llona, Médico Cardiólogo, quien realizó la tabulación, procesamiento y análisis estadístico de la muestra estudiada, a todos ellos nuestro más sincero agradecimiento.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Gomes G., Melgarejo E., Narvaez J.V. et al: Estudio Multicéntrico Abierto a Evaluación Clínica con Isradipino en Hipertensión Arterial Leve a Moderada. *Rev. Col. Cardiol.* (1990) 3:273-278.
2. Dahlof B.: Respuesta hemodinámica, eficacia y seguridad de Isradipino en el tratamiento de la Hipertensión esencial. *Am. Med.* (1989) 86 (4A) 19-26.
3. Hof R.P.: Comparison of cardiodepressant and vasodilator effects of PN 200-110 (Isradipino) nifedipina and diltiazem in anesthetized rabbits. *Am J. Cardiol.* (1987), 59: 24B-29B.
4. Laberval-Pedersen O., Krussel L.R., Sihm I, et al: Long term effects of isradipine on blood pressure and renal function. *Am J. med* (1989) 86 (4A) 15-18.
5. Kirkendal W.H., Comparative assessment of first - Line agents for the treatment of hypertension. *Am. J. Cardiol* (1987) 59:163 - 172.
6. Miller H.: isradipino, Experiencia clínica general en hipertensión en los Estados Unidos. *Cardiovasc. Pharmacol.* (1990) 15 (suppl.1) 60 - 64.
7. Man int' Veld, A.: The place of Isradipine in the treatment of hipertensión. *Am. J. Hipertensión* (1991) 4:96 - 102.
8. Holmes D.G., Lasance A. et al: Isradipine twice daily lower blood pressure over 24 hrs. *Am. J. Hypertens.* (1991) 4: 131 - 134.
9. Simonsen K., Sundstedt. C.D.: Dose - response relationship and incidence of adverse drug reations with Isradipine in patients with essential hypertension. *Am. J. Med.* (1989) 86 (4A) 91 - 93.
10. Cocco G., Alfiero R., Boxho G.: Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Isradipine in Hypertension. *Am J. Med* >(1989) 86 (4A) 94 -97).
11. Furberg, C.D., Byington R.P., Borhani N.A.: Multicenter Isradipine Diuretic Artherosclerosis Study (MIDAS) *Amer. J. Med.* (1989) 86 (4A) 37 - 39
12. Bong M.G., Wilmoth SK, Emovoid Atherosclerosis in Clinical trial. *Am. J. Med.* (1989) 86 (4A) 33 - 36.
13. Applegate W.B., Byington R.P., et al: MIDAS, the multicentric Isradipine/diuretic atherosclerosis study, Design features and baseline data. *Am. J. Hypertension* (1991) 4:114-17.
14. Braundwald E: Mechanics of action of calcium - channel blocking agents. *N Engl J Med* (1982) 307: 1618 - 1627, 1982.
15. Man Int' Veld A: Calcium Antagonists in hypertension. *Am J Med* 86:6 - 14, 1989.
16. Messerly FH: Effects of calcium channel blockers on systemic hemodynamics in hypertension. *J. Clin Pharmacol* (1988) 84:102 - 108.
17. Winer N: Placebo - controlled trial of once - a day Isradipine monotherapy in mild to moderately severe hypertension. *Clin Pharmacol* (1990) 30:1006, 1990.
18. Pickering T: The clinical significance of diurnal blood pressure variations. *Circulation* (1990) 81 (2): 700.
19. Shepherd AM: Efficacy and safety of isradipine in hypertension. *J. Cardiovasc Pharmacol* (1989) 13: 580 - 585.
20. Mancia G: Calcium antagonist and neural control of circulation in essential hypertension. *J. Hypertens* (1987) 5:S49.
21. Fleckenstein A: Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemaker and vascular smooth muscle. *Ann Rev Pharmacol* (1990) 15 (Suppl 1): S55-S59.
22. Hansson L: Isradipine in Hypertension. *Drugs* (1990) 40 (Suppl 2): 10 -14.
23. Kirch W, et al: Efficacy and tolerability of the new calcium antagonist Isradipine in essential hypertension. *J. Cardiovascular Pharmacol* (1990) 15 (Suppl 1): S55-S59.
24. Carr AA et al: The new calcium antagonist Isradipine: Effect of blood pressure and the left ventricle in block hypertensive patients. *Am J Hypertens* (1990) 3 (1): 8-15.
25. The British Isradipine Hypertension Group: Evaluation of the safety and efficacy of Isradipine in elderly patients with essential hypertension. *Am J. Med* (1989) 86 (Suppl 4A): 110-1141.
26. Saragoca M. et al: Regression of left ventricular hypertrophy in the short term treatment of hypertension. with Isradipine. *Am J Hypertens* (1991) 4:188S-190 S.
27. Hamilton BP: Treatment of essential hypertension with PN220-110 (Isradipine). *Am J Cardiol* (1987) 59:141B-145B.
28. Ciliak R. Et Al Effects of Isradipine on 24 - H. Blood pressure Profile Demonstrated by Repeated Monitoring. *American Journal of Hypertension* (1991) 4:158S-160S.