

Efectividad y tolerabilidad de lercanidipino en los pacientes hipertensos de alto riesgo. Datos del estudio LAURA

V. Barrios^a, C. Escobar^a, A. Navarro^b, R. Echarri^a, L. Barrios^a, J. Navarro-Cid^a y A. Calderón^a,
en nombre de los investigadores del estudio LAURA

^aServicio de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

^bDepartamento médico. Recodarti España. Madrid. España

Objetivo. Analizar la efectividad y tolerabilidad de lercanidipino en los pacientes hipertensos de riesgo cardiovascular alto y muy alto en condiciones de práctica clínica habitual.

Pacientes y métodos. El estudio LAURA fue un estudio multicéntrico, prospectivo, no comparativo y abierto que incluyó a pacientes con hipertensión arterial esencial leve-moderada. Los pacientes recibieron durante 6 meses lercanidipino 10 mg/día o 20 mg/día en caso de ausencia de control de presión arterial (PA). Se consideró buen control de PA <140/90 mmHg (<130/80 mmHg en diabéticos).

Resultados. Del total de 3.175 pacientes hipertensos incluidos en el estudio, 1.542 (66,3 ± 14 años; 48% mujeres) pertenecían a los grupos de riesgo cardiovascular alto (n=722) o muy alto (n=820), según la estratificación de las guías europeas de hipertensión de 2003. En estos pacientes las PA basales fueron: PA sistólica (PAS), 162,1 ± 13,1 mmHg; PA diastólica (PAD), 96,0 ± 8,1 mmHg, y presión de pulso (PP) 66,0 ± 5,0 mmHg. Al final del estudio, se observó un descenso de 26 y 16,8 mmHg en PAS y PAD, y de 9,2 mmHg en PP. Estas reducciones de PAS, PAD y PP fueron significativamente mayores que las detectadas en el subgrupo de riesgo medio-bajo (23, 15,8 y 9,2 mmHg, respectivamente; en todas ellas p < 0,05 frente al subgrupo de riesgo alto-muy alto). Al terminar el seguimiento el 38,2% de los pacientes de riesgo alto-muy alto estaba con lercanidipino 10 mg, el 23,4% lercanidipino 20 mg, y el 38,4% restante con más medicación antihipertensiva añadida. El 53% de los pacientes alcanzó el objetivo de PA sólo con lercanidipino en monoterapia. La incidencia de efectos adversos en el grupo total de hipertensos fue 11,5%, siendo más frecuente la presencia de edema maleolar (5,1%). No hubo diferencias significativas en cuanto a la presencia de efectos secundarios según los diferentes subgrupos de riesgo. Sólo el 1,7% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a los efectos adversos.

Conclusiones. Lercanidipino es un fármaco antihipertensivo eficaz y bien tolerado en los pacientes hipertensos de alto riesgo en condiciones de práctica clínica.

Palabras clave: hipertensión, dihidropiridinas, lercanidipino, tolerabilidad, riesgo cardiovascular.

Effectiveness and tolerability of lercanidipine in very high risk hypertensive patients. Data of the LAURA study

Objective. To determine the effectiveness and tolerability of lercanidipine in high and very high cardiovascular risk hypertensive patients in conditions of clinical practice.

Patients and methods. The LAURA study was a multicenter, prospective, non-comparative, open-label study that included patients with treated or untreated mild-to-moderate essential hypertension. Patients received lercanidipine 10 mg/day or 20 mg/day, when blood pressure (BP) control was not achieved, during 6 months. BP control was defined as systolic BP (SBP) <140 mmHg and diastolic BP (DBP) <90 mmHg (<130 and <80 mmHg for diabetics).

Results. Out of the 3,175 hypertensive patients included in the LAURA study, 1,542 (66.3 ± 14 years; 48% women) belonged to the high (n=722) or very high (n=820) risk groups according to the European guidelines on hypertension 2003. In these patients, baseline BP values were: SBP, 162.1 ± 13.1 mmHg; DBP, 96.0 ± 8.1 mmHg, and pulse pressure (PP), 66.0 ± 5.0 mmHg. At the end of the study, decreases of 26 and 16.8 mmHg in SBP and DBP and of 9.2 mmHg in PP were observed. These reductions in SBP, DBP and PP were significantly bigger than those observed in medium-low risk subgroup (23, 15.8 and 9.2 mmHg, respectively; in all of them p < 0.05 vs high-very high risk subgroup). At the end of the follow-up, 38.2% of high-very high risk patients were taking lercanidipine 10 mg, 23.4% lercanidipine 20 mg, and the rest 38.4% with add-on antihypertensive therapy. A total of 53% of patients were controlled with only lercanidipine in monotherapy. The incidence of adverse events was 11.5%, the most frequent being ankle edema (5.1%). There were no significant differences in the incidence of adverse events according to the different risk subgroups. Only 1.7% of the patients discontinued the medication due to adverse events.

Conclusions. Lercanidipine is an effective and well-tolerated antihypertensive drug in high and very high cardiovascular risk hypertensive patients in conditions of clinical practice.

Key words: hypertension, dihydropyridines, lercanidipine, tolerability, cardiovascular risk.

Correspondencia:

V. Barrios.

Servicio de Cardiología.

Hospital Ramón y Cajal.

Ctra. Colmenar, km. 9,100.

28034 Madrid. España.

Correo electrónico: vbarrios@meditex.es

vbarrios.hrc@salud.madrid.org

Recibido: 15 de diciembre de 2006.

Aceptado: 12 de febrero de 2007.

Introducción

Si bien el manejo de la hipertensión arterial (HTA) ha mejorado notablemente en nuestro país en los últimos años, las tasas de control de presión arterial (PA) aún distan mucho de ser óptimas¹⁻⁵. Uno de los factores que más inter-

vienen en este insuficiente control es la falta de un cumplimiento terapéutico adecuado, efecto que está estrechamente relacionado con la presencia de efectos adversos de los fármacos⁶. Este aspecto es aún más relevante si tenemos en cuenta que la mayoría de los pacientes hipertensos que acuden diariamente a consulta son ya de riesgo elevado, y no sólo en Atención Especializada⁷, sino incluso en Atención Primaria^{8, 9}. Se ha demostrado que son precisamente los hipertensos de alto riesgo los que más se favorecen de un control adecuado de PA, los que habitualmente peor controlados están¹⁰. Como los sujetos de alto riesgo están habitualmente polimedicados, son además los que tienen una mayor probabilidad de presentar efectos secundarios. Por tanto, parece evidente que en la práctica clínica la medicación antihipertensiva para ser realmente útil, fundamentalmente en los grupos de alto riesgo, no sólo ha de ser potente reduciendo la PA, sino que se debe acompañar de un buen perfil de tolerabilidad.

A pesar de que la información que aportan los ensayos clínicos es crucial para conocer el efecto de los fármacos, no siempre los resultados observados se pueden aplicar directamente a la práctica clínica. Los ensayos clínicos habitualmente son, de alguna manera, selectivos y en ocasiones existen diferencias notables entre éstos y el "mundo real" de la práctica diaria. Por ello es importante realizar estudios que con un diseño adecuado y un número suficiente de pacientes analicen el comportamiento de los fármacos en situaciones de práctica habitual^{11, 12}. Los antagonistas del calcio han demostrado ser unos fármacos muy eficaces en el tratamiento de los pacientes hipertensos¹³. Lercanidipino es una dihidropiridina de tercera generación cuyo mecanismo de acción es el bloqueo de los canales L del calcio de las membranas¹⁴⁻¹⁶. Se ha estudiado la eficacia de lercanidipino tanto en estudios no comparativos¹⁷⁻¹⁹ como en estudios comparativos con otros calcioantagonistas y con otras familias de antihipertensivos²⁰⁻²⁴, demostrando ser un fármaco eficaz para el control de PA. Asimismo, diversos estudios han demostrado la baja proporción de efectos secundarios causados por el lercanidipino debido a su selectivo mecanismo de acción^{14, 15}. De hecho se ha observado que la tasa de efectos adversos es más baja con lercanidipino que con otras dihidropiridinas, incluyendo fundamentalmente la aparición de edemas maleolares^{21, 25}. También se ha demostrado un efecto antihipertensivo satisfactorio de lercanidipino en pacientes con hipertensión resistente, hipertensión sistólica aislada y grupos de alto riesgo, como son los ancianos, o los diabéticos²⁴⁻²⁷.

La buena tolerabilidad de un fármaco aumenta el cumplimiento y de esta forma su eficacia te-

rapéutica¹⁴. Por tanto, es especialmente importante la utilización de fármacos antihipertensivos adecuados que sean eficaces, pero que también sean bien tolerados. Desde un punto de vista clínico es importante conocer el comportamiento de los fármacos antihipertensivos en condiciones de práctica clínica habitual en pacientes de alto riesgo, que son los que más frecuentemente acuden a las consultas⁷⁻⁹. Por este motivo analizamos la efectividad y tolerabilidad de lercanidipino en el subgrupo de pacientes hipertensos con un riesgo cardiovascular alto y muy alto incluidos en el estudio LAURA, cuyos resultados generales han sido publicados recientemente¹⁷.

Pacientes y métodos

LAURA (estudio del comportamiento de Lercanidipino segUn niveles de Riesgo cArdiovascular") fue un estudio multicéntrico, prospectivo, observacional, no comparativo y abierto, diseñado para determinar la efectividad y tolerabilidad del tratamiento con lercanidipino en pacientes hipertensos con diferentes niveles de riesgo en condiciones de práctica clínica. El nivel de riesgo cardiovascular fue definido según la clasificación de las guías de las sociedades europeas¹³. En este trabajo se analiza el subgrupo de pacientes de riesgo alto y muy alto.

El estudio se realizó en las consultas de Atención Primaria en España, iniciándose la inclusión en el período estival. Un total de 500 médicos de Atención Primaria de todo el territorio nacional fueron invitados a participar. La duración del estudio fue de 6 meses. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, ≥ 18 años, con diagnóstico reciente de HTA ligera o moderada definida como una PA sistólica (PAS) ≥ 140 (≥ 130 en diabéticos) y < 180 mmHg, y una PA diastólica (PAD) ≥ 90 (≥ 80 en diabéticos) y < 110 mmHg, o pacientes hipertensos en tratamiento previo en los que el médico hubiese decidido modificar la terapia actual y prescribir lercanidipino. Los criterios de exclusión fueron: HTA severa (PAS ≥ 180 mmHg o PAD ≥ 110 mmHg), hipersensibilidad o historia de efectos secundarios a las dihidropiridinas, evidencia de angina inestable o insuficiencia cardíaca descompensada, infarto de miocardio en los 30 días previos, obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo, afectación hepática (aumento a más del doble en el nivel de transaminasas o más de 1,5 veces en los valores de la bilirrubina sérica), insuficiencia renal (creatinina sérica $> 1,5$ mg/dl [> 133 $\mu\text{mol/l}$] en varones y $> 1,4$ mg/dl [> 124 $\mu\text{mol/l}$] en mujeres), embarazo o posibilidad de ello sin un método anticonceptivo adecuado, lactancia, así como cualquier contraindicación

para la toma de lercanidipino según se señala en la ficha técnica del producto.

Las medidas de PA se realizaron con esfigmomanómetro de mercurio. Los pacientes debían estar sentados y con al menos 5 minutos de reposo. Los pacientes no debían fumar ni tomar café en los 30 minutos previos a la medida. Se realizaron dos medidas y se tomó la media de éstas (se realizó una tercera medida cuando había una diferencia ≥ 5 mmHg entre las dos medidas). Se consideró un control adecuado de PA una PAS < 140 mmHg y PAD < 90 mmHg (< 130 y < 80 mmHg en diabéticos)¹³. A todos los pacientes se les realizó una exploración física completa y se estudió la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular, de lesión de órgano diana, así como de enfermedades clínicas asociadas para estratificar a los pacientes en grupos de riesgo según las directrices de las guías europeas¹³. Se consideró riesgo alto y muy alto a aquellos pacientes con HTA grado 3 (PAS ≥ 180 mmHg o PAD ≥ 110 mmHg) o a cualquier hipertenso con 3 o más factores de riesgo o lesión de órgano diana o diabetes o enfermedad clínica asociada. Asimismo se realizó a todos los pacientes dos analíticas, una al inicio y otra al final del estudio, que incluían un perfil bioquímico básico con creatinina, glucemia, iones, ácido úrico, perfil hepático y un estudio lipídico completo. En cada visita se interrogó al paciente por la presencia de cualquier tipo de efecto adverso, haciendo especial hincapié en los relacionados con la vasodilatación.

La dosis inicial de lercanidipino fue 10 mg al día, tomado en la mañana justo después de levantarse. A aquellos pacientes hipertensos tratados previamente se realizó un período de lavado de 7 a 10 días. Los pacientes fueron seguidos a las 4, 12 y 24 semanas. En cada visita se midió la PA, la frecuencia cardíaca y se analizó el cumplimiento terapéutico mediante el conteo de las píldoras restantes, así como la presencia de efectos secundarios. En caso de que no se controlase adecuadamente la PA en alguna de las visitas, la dosis de lercanidipino se aumentó a 20 mg diarios, y si esto no era suficiente se añadió otro fármaco antihipertensivo. En todos los pacientes se recomendaron las medidas higiénico-dietéticas habituales. Todos los efectos adversos fueron clasificados según su relación con el tratamiento con lercanidipino. Al final del estudio tanto los médicos participantes como los propios pacientes calificaron la efectividad y tolerabilidad de lercanidipino "pobre", "regular", "buena" y "muy buena". El protocolo del estudio se resume en la tabla 1.

Análisis estadístico

Las pruebas estadísticas se realizaron dependiendo de la naturaleza de las variables. El estu-

TABLA 1
Protocolo del estudio

PROCEDIMIENTO	VISITA 0 BASAL	VISITA 1 4 SEMANAS	VISITA 2 12 SEMANAS	VISITA 3 24 SEMANAS
PAS, PAD, frecuencia cardíaca	X	X	X	X
Criterios de inclusión/exclusión	X			
Datos demográficos	X			
Historia clínica	X			
Pruebas analíticas	X			X
Determinación del riesgo cardiovascular	X			
Administración del fármaco (lercanidipino)	X	X	X	X
Efectos adversos		X	X	X
Cumplimiento terapéutico		X	X	X

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

dio de la relación de variables categóricas se realizó mediante la prueba de Chi cuadrado (en el caso de que más del 20% de las celdas tuvieran una frecuencia esperada menor a 5 se utilizó la prueba exacta de Fisher). La comparación de variables continuas entre grupos de pacientes se realizó mediante la prueba de la "t" de Student. Se empleó el análisis de la covarianza (ANCOVA) para valorar el efecto de lercanidipino en los sujetos del estudio según el nivel de riesgo cardiovascular. Se consideró significativa una $p < 0,05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS (versión 9.1).

Resultados

El estudio LAURA incluyó un total de 3.175 pacientes con HTA leve a moderada (63 ± 10 años; 51 % mujeres). La PAS basal fue $159,5 \pm 11,7$ mmHg, la PAD basal $95,2 \pm 7,4$ mmHg y la presión de pulso (PP) basal $64,3 \pm 4,3$ mmHg. Las características de los pacientes incluidos en el estudio LAURA han sido publicadas previamente¹⁶. Del total de los pacientes incluidos en el estudio, 1.542 hipertensos (edad: $66,3 \pm 14$ años; 48% mujeres) presentaban un riesgo cardiovascular alto ($n=722$) o muy alto ($n=820$). En la tabla 2 se indican los tratamientos antihipertensivos previos, así como las razones para la utilización de lercanidipino en los pacientes hipertensos de riesgo cardiovascular alto y muy alto.

En la tabla 3 se muestran los cambios en la PAS, PAD y PP según el nivel de riesgo cardiovascular. Como se puede observar, al inicio del estudio tanto la PAS como la PAD y la PP fueron mayores en el grupo de riesgo alto-muy alto en comparación con los de riesgo medio-bajo ($p <$

TABLA 2
Tratamientos antihipertensivos previos y las razones para el uso de lercanidipino en el grupo de pacientes de riesgo cardiovascular alto y muy alto

	PORCENTAJE (n)
Datos	
Total pacientes	100% (n=1.542)
Pacientes con diagnóstico nuevo	31% (n=478)
Pacientes tratados previamente	69% (n=1.064)
Motivos para comenzar el tratamiento con lercanidipino	
Insuficiente control de la presión arterial	54% (n=833)
Inicio de tratamiento	31% (n=478)
Efectos adversos	14% (n=216)
Otros	1% (n=15)
Medicación antihipertensiva previa	
Diuréticos	33,2% (n=512)
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	31,4% (n=484)
Betabloqueantes	8,9% (n=138)
Antagonistas de los canales de calcio	7,2% (n=111)

0,05). Al finalizar el estudio se observó una reducción significativa de PAS, PAD y PP en todos los grupos de riesgo, siendo este descenso más marcado en los grupos de mayor riesgo ($p < 0,05$) (fig. 1). En la visita final el 38,2% de los pacientes del subestudio estaba tomando lercanidipino 10 mg, el 23,4% lercanidipino 20 mg y el 38,4% restante al menos otra medicación antihipertensiva. El 53% de los pacientes alcanzó el objetivo de PA sólo con lercanidipino en monoterapia. El 94% de los pacientes completaron el período de 6 meses del estudio. La incidencia total de efectos adversos fue del 11,5%,

TABLA 3
Cambios en la PAS, PAD y PP a lo largo del estudio según el nivel de riesgo cardiovascular

	RIESGO BAJO-MEDIO (n=1.633) MEDIA ± DE	RIESGO ALTO-MUY ALTO (n=1.542) MEDIA ± DE
Visita basal		
PAS (mmHg)	156,4 ± 8,6	162,1 ± 13,1
PAD (mmHg)	94,4 ± 6,1	96,0 ± 8,1
PP (mmHg)	62,6 ± 2,4	66,0 ± 5,0
Visita final (24 semanas)		
PAS (mmHg)	133,4 ± 8,2	136,1 ± 10,2
PAD (mmHg)	78,6 ± 6,6	79,2 ± 7,0
PP (mmHg)	54,8 ± 2,1	56,8 ± 3,2

DE: desviación estándar; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PP: presión del pulso.

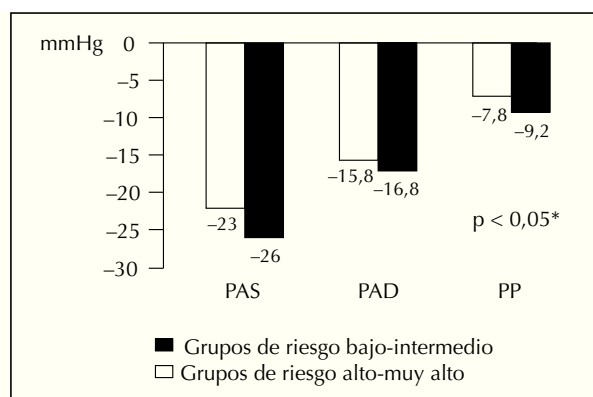


Fig. 1. Descensos medios de la presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y presión del pulso (PP) (mmHg), según el nivel de riesgo cardiovascular. * $p < 0,05$ para PAS, PAD y PP, entre ambos grupos de riesgo.

siendo el más frecuente la presencia de edema maleolar (5,1%). Sin embargo, sólo el 1,7% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a efectos adversos. En la tabla 4 se indican los principales efectos adversos asociados a lercanidipino divididos según el nivel de riesgo a lo largo del estudio. No hubo diferencias significativas en cuanto a la presencia de efectos secundarios según el nivel de riesgo. En el grupo de mayor riesgo hubo una tasa de efectos adversos ligeramente superior, pero que no alcanzó significación estadística (tabla 5). La incidencia de efectos adversos fue superior al comienzo del estudio, disminuyendo a lo largo del mismo de manera significativa, siendo muy baja al término del seguimiento (fig. 2). No se observaron cambios significativos en ninguno de los parámetros bioquímicos examinados durante el seguimiento. Al final del estudio el 91% de los médicos y el 84% de los pacientes consideraron la tolerabilidad de lercanidipino como "buena" o "muy buena".

TABLA 4
Proporción de efectos adversos a lo largo del estudio según el nivel de riesgo cardiovascular

EFECTOS ADVERSOS	GRUPO DE RIESGO BAJO-MEDIO (%)			GRUPO DE RIESGO ALTO-MUY ALTO (%)		
	V1	V2	V3	V1	V2	V3
Edema	3,7	1,6	1,1	4,9	3,2	2,6
Cefalea	2,3	0,7	0,4	3,0	1,1	0,8
Rubor	1,7	0,8	0,4	2,4	0,8	1,1
Astenia	0,7	0,1	0	1,0	0,2	0,1
Taquicardia	0,3	0	0,1	0,6	0,3	0,3
Vértigo	0,1	0,1	0,1	0,4	0,2	0
Otros	0,2	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1

V: visita.

TABLA 5
Proporción de efectos adversos en algún momento del estudio según el nivel de riesgo cardiovascular

EFFECTOS ADVERSOS	GRUPO TOTAL (%)	GRUPO DE RIESGO BAJO-MEDIO (%)	GRUPO DE RIESGO ALTO-MUY ALTO (%)	p*
Edema	5,1	4,5	6,0	ns
Cefalea	3,3	2,7	4,0	ns
Rubor	2,5	2,2	2,8	ns
Astenia	1,0	0,8	1,1	ns
Taquicardia	0,7	0,4	0,9	ns
Vértigo	0,3	0,2	0,5	ns
Otros	0,3	0,5	0,3	ns

*p=no significativa (ns) en todos los casos al comparar grupos de riesgo bajo-medio frente a alto-muy alto.

Discusión

El presente trabajo es un análisis de los subgrupos de riesgo cardiovascular alto y muy alto de la población de hipertensos incluidos en el estudio LAURA¹⁷. Nuestros datos señalan que el tratamiento con lercanidipino en los pacientes con HTA esencial leve-moderada es especialmente eficaz en aquellos sujetos con un riesgo elevado atendidos en las consultas de Atención Primaria en condiciones de práctica clínica habitual. Aunque tradicionalmente se ha considerado los ensayos clínicos randomizados como aquellos estudios que aportan una mayor evidencia científica, no es menos cierto que en ocasiones este tipo de estudios difieren del "mundo real" de la práctica clínica diaria. En condiciones de práctica habitual los pacientes

suelen ser más ancianos, con más comorbilidades y más tratamientos concomitantes, el seguimiento a veces resulta difícil y el cumplimiento habitualmente es peor^{11, 12}. Además, si bien en la práctica clínica la mayoría de los pacientes son de riesgo alto, en los ensayos clínicos los pacientes de mayor riesgo no siempre están representados⁷⁻¹². En consecuencia, se hace necesario el desarrollo de estudios que con un diseño adecuado y un número suficiente de pacientes analicen diferentes aspectos clínicos en condiciones de práctica clínica.

Nuestros resultados adquieren una especial relevancia en este contexto, ya que demuestran cómo lercanidipino, en una muestra amplia de pacientes hipertensos con riesgo cardiovascular alto o muy alto, se muestra como un antihipertensivo efectivo y con una baja tasa de efectos secundarios. En este estudio se observa que los pacientes con un riesgo cardiovascular elevado presentan un mayor descenso de la PAS y de la PAD que los de menor riesgo. Esto probablemente se debe a que los sujetos de mayor riesgo tenían una PA basal más elevada y además a que al finalizar el estudio estos pacientes estaban tomando más medicación antihipertensiva que el grupo de los pacientes con menor riesgo. Por otra parte, aunque lercanidipino redujo significativamente tanto la PAS como la PAD, este descenso fue más marcado en la primera, lo que hizo que se acompañara de un descenso significativo en la PP. Varios estudios han demostrado que el incremento en la PP es un predictor independiente de mortalidad, sobre todo en los hipertensos de riesgo alto^{28, 29}. Esta mayor reducción de PAS y PP en los hipertensos de mayor riesgo puede tener una especial relevancia clínica, sobre todo en pacientes ancianos. Es interesante destacar que la edad media del subgrupo de pacientes incluidos en este trabajo supera los 65 años, por lo que se podría decir que este trabajo confirma la utilidad del fármaco en sujetos ancianos, como ya había sido demostrado previamente²⁷. Conviene recordar que las guías de HTA establecen claramente la utilidad de los calcioantagonistas dihidropiridínicos en el tratamiento de la HTA sistólica aislada, entidad característicamente asociada a la edad avanzada¹³.

En este trabajo observamos que más de la mitad de los pacientes de alto riesgo (53 %) alcanzaron un control adecuado de PA sólo con lercanidipino 10-20 mg. Inicialmente esta cifra puede sorprender; sin embargo, hay que reconocer que aunque este estudio intente reflejar la práctica clínica diaria, el hecho de firmar un consentimiento informado y de tener un seguimiento más estricto puede facilitar el control de la PA. No obstante, la eficacia de un fármaco antihipertensivo no sólo depende de su capacidad

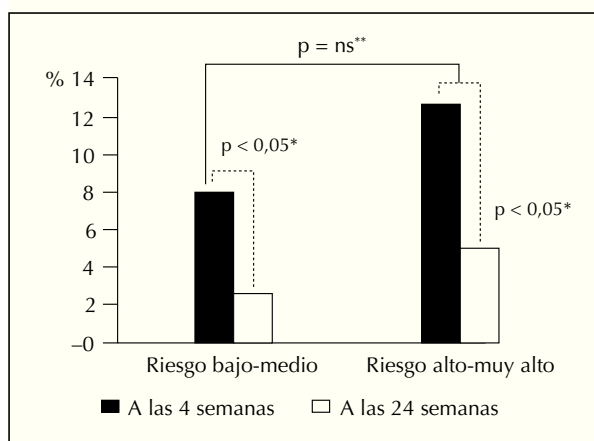


Fig. 2. Tasa de efectos adversos a las 4 semanas y a las 24 semanas del estudio según el nivel de riesgo. *p<0,05 cuando se compara la incidencia de efectos adversos entre el mes 1 y el mes 6 del estudio, tanto en el grupo de riesgo bajo-medio como en el de riesgo alto-muy alto. **p=no significativa al comparar la incidencia de efectos adversos entre los grupos de riesgo cardiovascular bajo-medio y alto-muy alto.

para disminuir las cifras de PA, sino también de la presencia de efectos secundarios, lo que tiene una relación directa con el cumplimiento terapéutico. Cuanto mayor sea el número y la severidad de los efectos adversos, más se dificulta un buen cumplimiento. Se estima que en España casi una tercera parte de los pacientes hipertensos son incumplidores³⁰. El empleo de fármacos bien tolerados puede aumentar la adherencia del paciente al tratamiento, lo que puede llevar a mejorar el control de la PA³¹⁻³³. Teniendo en cuenta que los pacientes con un riesgo cardiovascular elevado habitualmente precisan tomar más fármacos y por tanto la posibilidad de presentar interacciones y efectos adversos derivados de los mismos es más alta, es muy importante el poder disponer de un fármaco antihipertensivo que, además de una potencia terapéutica adecuada, presente pocos efectos secundarios. Nuestros resultados demuestran que el tratamiento con lercanidipino se asocia a una tasa de efectos secundarios baja, independientemente del nivel de riesgo cardiovascular. Además, la presencia de efectos adversos disminuyó a lo largo del estudio. Este fenómeno, observado también con otros fármacos, puede ayudar a facilitar un mejor cumplimiento si el paciente es capaz de persistir con el tratamiento y no lo retira en los primeros meses³⁴. En los estudios previos con lercanidipino se ha observado repetidamente que la menor tasa de efectos secundarios fundamentalmente está asociada a un menor riesgo de acontecimientos adversos relacionados con la vasodilatación, sobre todo cuando se compara con otras dihidropiridinas. En este aspecto conviene destacar que en nuestra serie el porcentaje de pacientes con edema maleolar fue mayor que el observado en otros estudios realizados también en nuestro medio¹⁸. Esta diferencia podría ser debida a que el presente estudio se desarrolló principalmente en la época estival y, como es sabido, la presencia de edema es más frecuente durante esta estación debido a una mayor tendencia a la vasodilatación^{21, 25}. Un dato interesante es la buena aceptación del fármaco tanto por médicos como por pacientes, que se demuestra con la valoración subjetiva de ambos cuando se les preguntó sobre la tolerabilidad del fármaco. El 84% de los pacientes y el 91% de los médicos participantes la consideraron "buena" o "muy buena", lo que da una idea del grado de satisfacción de ambos con el tratamiento. En conclusión, a pesar de las limitaciones que presentan este tipo de estudios observacionales, abiertos y no comparativos, el estudio LAURA demuestra que lercanidipino es un fármaco antihipertensivo eficaz y bien tolerado en los pacientes hipertensos de alto riesgo en condiciones de práctica clínica.

Bibliografía

1. Llisterri JL, Rodríguez G, Alonso FJ, Lou S, División JA, Santos JA, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en Atención Primaria. Estudio PRESCAP 2002. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:165-71.
2. Coca Payeras A. Evolución del control de la hipertensión arterial en Atención Primaria en España. Resultados del estudio Controlpres 2003. *Hipertensión*. 2005;22:5-14.
3. Álvarez Sala LA, Suárez C, Mantilla T, Franch J, Ruilope LM, Banegas JR. Estudio PREVENCAT: control del riesgo cardiovascular en Atención Primaria. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:406-10.
4. Coca A. Evolución del control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Controlpres 98. *Hipertensión*. 1998;15:298-307.
5. Coca A. Evolución del control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Controlpres 2001. *Hipertensión*. 2002;19:390-9.
6. Banegas JR, Rodríguez Artalejo F. El problema de la hipertensión arterial en España. *Rev Clin Esp*. 2002;202:12-5.
7. Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, García-Robles R, Campo C, et al. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. *Hypertension*. 2004;43:1338-44.
8. Barrios V, Campuzano R, Peña G, Guzmán G, Ruilope LM. Estratificación del riesgo cardiovascular en los pacientes hipertensos atendidos en Atención Primaria y su impacto en el tratamiento antihipertensivo. El estudio DIORISC. *Hipertensión*. 2002;19:114-20.
9. Sierra A, Ruilope LM, Coca A, Luque-Otero M. Relación entre el riesgo cardiovascular y el tratamiento antihipertensivo. *Med Clin*. 2000;115:41-5.
10. Barrios V, Escobar C, Llisterri JL, Calderón A, Alegría E, Muñoz J, et al. Control de presión arterial y lípidos y riesgo coronario en la población hipertensa asistida en Atención Primaria en España. Estudio PRESCOT. *Rev Clin Esp*. 2007;207:172-8.
11. Concato J, Shah N, Horwitz RJ. Randomized, controlled trial, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med*. 2000;342:1887-92.
12. Rosser WW. Application of evidence from randomised controlled trials to general practice. *Lancet*. 1999;353:661-4.
13. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011-53.
14. McClellan KJ, Jarvis B. Lercanidipine: a review of its use in hypertension. *Drugs*. 2002;60:1123-40.
15. Epstein M. Lercanidipine: a novel dihydropyridine calcium-channel blocker. *Heart Dis*. 2001;3:398-407.
16. Herbette LG, Vecchiarelli M, Sartani A, Leonardi A. Lercanidipine: short plasma half-life, long duration of action and high cholesterol tolerance. Updated molecular model to rationalize its pharmacokinetic properties. *Blood Press Suppl*. 1998;2:10-7.
17. Barrios V, Escobar C, Navarro A, Barrios L, Navarro-Cid J, Calderón A. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile. The LAURA Study. *Int J Clin Pract*. 2006;60:1364-70.
18. Barrios V, Navarro A, Esteras A, Luque M, Romero J, Tamarago J, et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study. *Blood Press*. 2002;11:95-100.
19. Omboni S, Zanchetti A. Antihypertensive efficacy of lercanidipine at 2.5, 5 and 10 mg in mild to moderate essential hypertensives assessed by clinic and ambulatory blood pressure measurements. Multicenter Study Investigators. *J Hypertens*. 1998;16:1831-8.
20. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A; COHORT Study Group. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and

- lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens*. 2002; 15:932-40.
21. Cherubini A, Fabris F, Ferrari E, Cucinotta D, Antonelli R, Senin U. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the ELderly and LERcanidipine (ELLE) study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2003;37:203-12.
 22. Romito R, Pansini MJ, Perticone F, Antonelli G, Pitzalis M, Rizzon P. Comparative effect of lercanidipine, felodipine, and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the Lercanidipine in Adults (LEAD) Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003;5:249-53.
 23. James IG, Jones A, Davies P. A randomised, double-blind, double-dummy comparison of the efficacy and tolerability of lercanidipine tablets and losartan tablets in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2002;16:605-10.
 24. Agrawal R, Marx A, Haller H. Efficacy and safety of lercanidipine versus hydrochlorothiazide as add-on to enalapril in diabetic populations with uncontrolled hypertension. *J Hypertens*. 2002;24:185-92.
 25. Barrios V, Honorato J, Navarro A, Llisterri JL, Calderón A, de la Figuera M, et al. Lercanidipine is better tolerated than other dihydropyridines in clinical practice. The comparative TOLERANCE study. *J Hypertens*. 2006;24 Supl 4:S196.
 26. Bang LM, Chapman TM, Goa KL. Lercanidipine. A review of its efficacy in the management of hypertension. *Drugs*. 2003;63:2449-72.
 27. Barrios V, Tomas JP, Navarro A, Esteras A, Luque M, Romero J, et al. Efectividad antihipertensiva y tolerabilidad de lercanidipino en diabéticos, en pacientes con hipertensión sistólica aislada y en ancianos. Análisis de subgrupos del estudio ELYPSE. *Hipertensión*. 2003;20:347-53.
 28. Amar J, Chamontin B. Cardiovascular risk factors, atherosclerosis and pulse pressure. *Adv Cardiol*. 2007;44:212-22.
 29. Avanzini F, Alli C, Bocconelli A, Chieffo C, Franzosi MG, Geraci E, et al. High pulse pressure and low mean arterial pressure: two predictors of death after a myocardial infarction. *J Hypertens*. 2006;24:2377-85.
 30. Marques E, Gil V, Casado JJ, Martel N, Figuera M, Martín JL, et al. Análisis de los estudios publicados sobre el incumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión arterial en España entre los años 1984 y 2005. *Aten Primaria*. 2006;38:325-32.
 31. Hosie J, Wilklund I. Managing hypertension in general practice: can do we better? *J Hum Hypertens*. 1995;9:S15-8.
 32. Mancia G, Sega R, Milesi C, Cesana G, Zanchetti A. Blood pressure control in the hypertensive population. *Lancet*. 1997;349:454-7.
 33. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium channel blockers, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2000;356: 1955-64.
 34. Barrios V, Fernández E, Campuzano R, Pena G. Tolerabilidad y eficacia de un nuevo parche transdérmico de nitroglicerina en pacientes con angina estable crónica. El estudio PATRICH. *Rev Clin Esp*. 2002;202:79-84.