

# Estudio de farmacovigilancia para evaluar la seguridad y la efectividad de amlodipino en pacientes ancianos hipertensos

Y. Valcárcel<sup>a</sup>, R. Jiménez<sup>a</sup>, R. Arístegui<sup>b</sup> y A. Gil<sup>c</sup>, en representación del grupo de estudio NOTA

<sup>a</sup>Doctor en Salud Pública. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos. Alcorcón. Madrid.

<sup>b</sup>División Médica de Pfizer. Madrid.

<sup>c</sup>Catedrático de Salud Pública y Medicina Preventiva. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos. Alcorcón. Madrid. España.

## RESUMEN

**Objetivo:** evaluar la seguridad y efectividad de amlodipino en pacientes ancianos hipertensos de nuevo diagnóstico o de diagnóstico previo, no controlados farmacológicamente.

**Método:** estudio multicéntrico, observacional, prospectivo de farmacovigilancia. Se realizó en pacientes mayores de 64 años, diagnosticados de hipertensión, de nuevo diagnóstico o con diagnóstico previo, que fueron atendidos por médicos especialistas en el manejo de la hipertensión.

**Resultados:** se evaluó a 726 pacientes; de ellos, 234 (32,2%) eran de nuevo diagnóstico y 492 (67,8%) estaban siendo tratados con otros fármacos antihipertensivos. Según la clasificación de riesgo cardiovascular de la OMS, el 25,3% se encontraba en riesgo alto y el 52,4%, en riesgo muy alto. A los 6 meses de seguimiento, el porcentaje de pacientes que alcanzaba el control, según los criterios de la OMS, fue del 45,7%. La reducción de la presión arterial sistólica (PAS) fue de 30,03 mmHg, lo que indica una reducción del 17,6%, mientras que para la presión arterial diastólica (PAD) la reducción fue de 14,96 mmHg, lo que indica una reducción del 15,6%. La presión de pulso se redujo en 19,06 mmHg, lo que supuso una reducción del 23,1%.

Un total de 42 pacientes (6%) presentó acontecimientos adversos, la mayoría de carácter leve-moderado, y sólo en 6 pacientes se observó algún efecto adverso serio (en todo caso, ninguno relacionado con el fármaco en estudio).

**Conclusiones:** el amlodipino ha mostrado ser un fármaco efectivo y seguro (en monoterapia o terapia combinada) en el control de la presión arterial en ancianos con otros factores de riesgo cardiovascular asociados.

## Palabras clave

Hipertensión. Amlodipino. Seguridad. Efectividad. Ancianos.

## Pharmacovigilance study to evaluate the safety and effectiveness of amlodipine in elderly patients with hypertension

## ABSTRACT

**Objective:** to evaluate the safety and effectiveness of amlodipine in elderly patients with hypertension, whether newly diagnosed or previously diagnosed but not controlled with drug therapy.

**Method:** we performed a multicentre, prospective, observational pharmacovigilance study of patients aged more than 65 years old who attended specialised units and who had either newly-diagnosed or previously-diagnosed arterial hypertension uncontrolled by drug therapy.

**Results:** we evaluated 726 patients, of which 234 (32.2%) were newly diagnosed and 492 (67.8%) were receiving drug treatment for hypertension. The World Health Organisation (WHO)-based stratification of cardiovascular risk showed that 25.3% were in the high-risk group and that 52.4% were in the very high-risk group at the outset of the study. On conclusion of the six-month follow-up, the percentage of controlled patients (using the WHO criteria) was 45.7%. Reduction in systolic blood pressure was 30.03 mmHg (17.6%), while reduction in diastolic blood pressure was 14.96 mmHg (15.6%). Pulse pressure was reduced by 19.06 mmHg (23.1%). Forty-two patients experienced adverse events: most were mild or moderate and only 6 patients experienced severe adverse events. None of these events was related to amlodipine.

**Conclusions:** amlodipine, whether in monotherapy or in combination with other antihypertensive drugs, is safe and effective in the control of hypertension in elderly patients with other cardiovascular risk factors.

## Key words

Hypertension. Amlodipine. Safety. Effectiveness. Elderly.

Este estudio ha sido financiado por Pfizer, S.A.

Correspondencia: Y. Valcárcel Rivera.  
Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Rey Juan Carlos.  
Avda. de Atenas, s/n. 28922 Alcorcón. Madrid. España.  
Correo electrónico: y.valcarcel@cs.urjc.es

Recibido el 25-09-03; aceptado el 22-04-04.

## INTRODUCCIÓN

En España, al igual que en otros países occidentales, las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de mortalidad en las personas mayores y ocasionan más del 45% de los fallecimientos después de los 65 años<sup>1</sup>. A pesar de que en las últimas décadas en numerosos países desarrollados se ha producido una dis-

minución de las tasas de mortalidad cardiovascular para todos los grupos de edad, ésta ha sido menos acusada en los ancianos<sup>2,3</sup>.

La hipertensión arterial (HTA) en la población anciana constituye un problema sociosanitario de primer orden en el mundo occidental y genera, por sí misma y por las enfermedades asociadas a ella, una gran demanda asistencial, tanto en la atención primaria como en la atención hospitalaria<sup>4,5</sup>. El riesgo cardiovascular y la muerte se incrementan en los hipertensos de 60-74 años, descendiendo a partir de los 75 años<sup>6</sup>.

En nuestro país casi no se dispone de datos sobre la prevalencia de HTA en personas mayores de 65 años; sólo se han realizado 2 estudios poblacionales dirigidos específicamente a este grupo de población, el ECEHA<sup>7</sup> y el EPICARDIAN<sup>8</sup>, que indican prevalencias de hipertensos del 70,9 y el 67,7%, respectivamente. Estos valores tan elevados se explican sobre todo por la alta prevalencia de hipertensión arterial sistólica aislada (HSA) presente en los ancianos<sup>9,10</sup>.

A esta elevada prevalencia de HTA en los ancianos se añade el bajo grado de control de la presión arterial conseguido en estos pacientes, a pesar de recibir tratamiento antihipertensivo. Este control varía entre el 18,5 y el 31,8%<sup>7,8</sup>, porcentajes que son similares a los obtenidos en hipertensos de menor edad<sup>11</sup>.

Los antagonistas del calcio de acción prolongada, como el amlodipino, han mostrado ser efectivos y bien tolerados, tanto en personas jóvenes como en ancianos, sin necesidad de ajustar las dosis<sup>12-18</sup>, así como también en monoterapia o terapia combinada con otros fármacos antihipertensivos<sup>13,14</sup>, por lo que son recomendados como tratamiento para la HTA por las principales guías internacionales<sup>15,16</sup>. Asimismo, en el recientemente publicado Estudio sobre el Tratamiento Antihipertensivo e Hipolipemiente para prevenir el Ataque Cardíaco (ALLHAT)<sup>17</sup>, el amlodipino ha mostrado ser eficaz en la reducción de la morbilidad cardiovascular, además de disminuir de manera significativa la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD).

En relación con la efectividad del amlodipino en pacientes ancianos con HSA, cada vez es mayor el número de investigadores que la avalan, lo que también demuestra su elevada seguridad y tolerabilidad<sup>18,19</sup>.

A pesar de todo ello, no se ha publicado ningún estudio en el ámbito de la atención especializada acerca de la efectividad y tolerabilidad del amlodipino en pacientes mayores de 65 años, por lo que hemos llevado a cabo un estudio prospectivo de farmacovigilancia de ámbito nacional, en unidades de atención especializada en el manejo de la hipertensión, sobre 2 cohortes de pacientes: con monoterapia y con terapia combinada.

El objetivo principal del presente estudio ha sido evaluar la seguridad del amlodipino en pacientes mayores de 65 años, así como la efectividad del fármaco en monoterapia o asociado a otros fármacos antihipertensivos. El criterio de valoración ha sido el grado de control óptimo (PAS < 140 mmHg y PAD < 90 mmHg) alcanzado por los pacientes, según se define en el Joint National Committee en su 7.ª revisión (JNC-VII)<sup>20</sup> y en las Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>21</sup>, así como la reducción de la presión arterial producida durante el seguimiento. Adicionalmente, se ha valorado el grado de cumplimiento terapéutico y de satisfacción del paciente con la seguridad del fármaco.

## METODOLOGÍA

En este trabajo se ha analizado al subgrupo de pacientes ≥ 65 años incluidos en el estudio de farmacovigilancia para evaluar el uso del amlodipino y el cumplimiento de los objetivos terapéuticos de presión arterial en el paciente hipertenso (estudio NOTA). El estudio NOTA es un estudio observacional, abierto, prospectivo y multicéntrico, con pacientes ambulatorios que acudieron a las consultas de especialistas en el diagnóstico y manejo de la hipertensión, y que eran susceptibles de tratamiento con amlodipino por presentar hipertensión arterial de nuevo diagnóstico o no controlada farmacológicamente, según los criterios de la OMS de 1999 (PAS ≥ 140 y/o PAD ≥ 90 mmHg).

Los pacientes eran varones o mujeres que presentaban hipertensión arterial de más de 6 meses de evolución (OMS 1999 y JNC-VII) y que no había sido tratados farmacológicamente con anterioridad o en los que no se había controlado la hipertensión con otros tratamientos. Antes, se contó con el consentimiento verbal de cada paciente, según las recomendaciones de la Declaración de Helsinki.

El estudio fue notificado a la Agencia Española del Medicamento (AEM) y se llevó a cabo de acuerdo con las recomendaciones vigentes para estudios farmacoepidemiológicos observacionales, con la posterior autorización en España y en la Unión Europea.

Los criterios de exclusión del estudio fueron: hipersensibilidad conocida a los antagonistas del calcio de tipo dihidropiridínico; accidente cerebrovascular o infarto en los últimos 3 meses; insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o arritmias graves; enfermedad hepática, renal, endocrina, gastrointestinal o hematológica grave; abuso del alcohol, y cualquier incapacidad psicológica o psiquiátrica que impidiese al paciente cumplir el protocolo.

La selección de los pacientes fue realizada por un total de 340 médicos especialistas en el diagnóstico y manejo de la hipertensión, escogidos al azar de centros de aten-

ción especializada de toda España mediante contactos personales con el investigador principal y/o monitores del estudio. Cada uno de ellos podía seleccionar hasta un máximo de 6 pacientes según muestreo consecutivo (fueron incluidos tras acudir a la consulta y reunir los criterios de inclusión).

El seguimiento por paciente fue de 6 meses y se distribuyó en 3 visitas, como se muestra en la tabla 1, tiempo considerado suficiente para evaluar la efectividad del fármaco, así como los efectos secundarios del tratamiento que pudieran dar lugar al abandono de éste. El tratamiento se inició con 5 mg de amlodipino en la primera visita y se dejó a criterio del investigador el incremento de la dosis a 10 mg si a los 2 meses de tratamiento no se había alcanzado los valores de presión arterial recomendados por la OMS.

Las principales variables recogidas en este estudio fueron: la incidencia de acontecimientos adversos que se produjeron durante el desarrollo del estudio, registrándose, en caso de abandono de éste, su causa, la efectividad del amlodipino medida como porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico (valores al final del tratamiento de PAS < 140 mmHg y PAD < 90 mmHg) y el análisis de factores de riesgo cardiovascular asociados que presentaban los pacientes en el momento de su inclusión, determinados mediante bioquímica plasmática y análisis de orina, así como la ausencia o presencia de lesión de órganos diana y trastornos clínicos asociados, según se describe en las recomendaciones de la OMS para el manejo de la HTA, diagnosticados con pruebas específicas como electrocardiograma, ecocardiograma, radiografías, etcétera.

Asimismo, en cada visita el médico recogió información acerca de las enfermedades concurrentes y las medicaciones concomitantes para su tratamiento, indicando, en cada caso, el nombre genérico, la dosis diaria, las fechas de inicio y suspensión de la administración de todas las medicaciones (prescritas o no por el médico) y las indicaciones correspondientes, y se dejó al juicio del investigador la conveniencia de seguir con el tratamiento concomitante o la administración de amlodipino en monoterapia.

Para analizar la evolución de la presión arterial durante el tratamiento, esta variable se utilizó como continua y como categórica utilizando los estadios del JNC-VII, y se definió como sujetos «controlados» a los que alcanzasen una PAS < 140 mmHg y una PAD < 90 mmHg.

Para la evaluación del cumplimiento se preguntó al paciente si éste había sido completo o no, y en este último caso se le preguntó por las dosis perdidas.

Asimismo, se realizó una evaluación final de la tolerabilidad del fármaco a juicio del paciente, que la calificó como excelente, buena, regular y mala.

TABLA 1. Esquema de seguimiento del paciente

Número de visita	1	2	3
Mes	0	2	6
Variables recogidas			
Peso, talla	X		
Presión arterial	X	X	X
Examen físico	X		
Factores de riesgo cardiovascular	X		
Test de laboratorio	X		X
Tratamiento antihipertensivo			
concomitante	X	X	X
Cumplimiento		X	X
Acontecimientos adversos		X	X
Dosis de amlodipino (5/10 mg)		X	X
Evaluación final de seguridad			X

Se realizó un análisis descriptivo con el cálculo de medias y desviaciones estándar para las variables cuantitativas y proporciones para las cualitativas. La comparación de medias se realizó empleando el test de la t de Student y el test de ANOVA (tanto para muestras independientes como relacionadas), y para la comparación de proporciones se empleó el test de la  $\chi^2$ . El valor de p tomado para todas las comparaciones fue de 0,05. Los cálculos estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 10.0.

## RESULTADOS

De los 1.797 pacientes incluidos inicialmente en el estudio NOTA, 726 eran mayores de 65 años, de los cuales 648 finalizaron el estudio (89,3%). El número de abandonos final fue de 78 pacientes (10,7%) y los principales motivos fueron: la retirada del consentimiento (21 pacientes), la imposibilidad de realizar el seguimiento (20 pacientes), los acontecimientos adversos (19 pacientes), el fallecimiento (3 pacientes), la violación del protocolo (2 pacientes), la respuesta clínica insuficiente (1 paciente) y otros motivos (12 pacientes). El 54,5% de los pacientes eran mujeres y el 45,5%, varones, con una media de edad de 71,8 años. Por grupos de edad, el 74,4% (n = 540) de los pacientes tenía edades comprendidas entre 65-74 años y el 25,6% (186) era mayor de 75 años (tabla 2).

Del total de los 726 pacientes que participaron en el estudio, el 96,1% (698) presentaba algún factor de riesgo cardiovascular además de hipertensión; el 26,2% (190/726) era obeso (índice de masa corporal [IMC]  $\geq 30$ ); el 26,4% (192/726) era diabético; el 23,7% (172/726) era dislipémico; el 17,1% (124/726) era fumador y el 9% (65/726) presentaba antecedentes familiares previos de enfermedad cardiovascular. Por sexos, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la prevalen-

TABLA 2. Características generales de la muestra al inicio del estudio

Variable	Categoría	Pacientes (n)	Porcentaje
Sexo	Varones	330	45,50
	Mujeres	396	54,50
Edad (años)	65-70	286	39,40
	71-75	254	35
	> 75	186	25,60
IMC	≤ 25	135	19,60
	> 25-30	373	54,10
	> 30-35	145	21
	> 35	36	5,20
Presión arterial al inicio (OMS)	Estadio 1 (ligera)	119	16,40
	Estadio 2 (moderada)	378	52,20
	Estadio 3 (grave)	228	31,40
	HSA	122	16,90
Tratamiento antihipertensivo concomitante	No	339	46,70
	Sí	387	53,30
Fármaco antihipertensivo empleado en el tratamiento concomitante	Diuréticos	71	9,80
	Bloqueadores beta	55	7,60
	IECA	196	27
	Vasodilatadores	4	0,60
	ARA	53	7,30
	Bloqueadores alfa	27	3,70

IMC: índice de masa corporal; HSA: hipertensión sistólica aislada; OMS: Organización Mundial de la Salud; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; ARA: antagonistas de los receptores de la angiotensina.

cia de diabetes y obesidad, con una mayor prevalencia de estas enfermedades en mujeres y de hábito tabáquico en varones (fig. 1).

El 48,6% (353) presentaba afección de un órgano diana, principalmente hipertrofia ventricular izquierda (HVI), presente en el 35,5% (260/726), seguido de proteinuria en el 14,7% (107/726).

El 37,6% (n = 273) presentaba algún trastorno clínico asociado, siendo la enfermedad más prevalente la angina, presente en el 11,2% (81/726), seguida de infarto de miocardio en el 5,8% (42/726) (tabla 3).

En el momento de su inclusión en el estudio, el 67,8% (492) de los pacientes ya recibía medicamentos antihipertensivos sin lograr el control de la HTA y el 32,2% (234) era de nuevo diagnóstico. A partir de la visita inicial, el 46,7% (339) fue tratado con amlodipino en monoterapia, mientras que al 53,3% (387) se le asoció otro fármaco antihipertensivo; los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) eran los fármacos más consumidos (43,9%), seguidos de los diuréticos (15,9%) y los bloqueadores beta (2,3%). El 53,7% de los pacientes tomaba otro fármaco asociado a amlodipino, el 24,1% tomaba 2, el 13,9% 3 y el 13,9% restante más de 3.

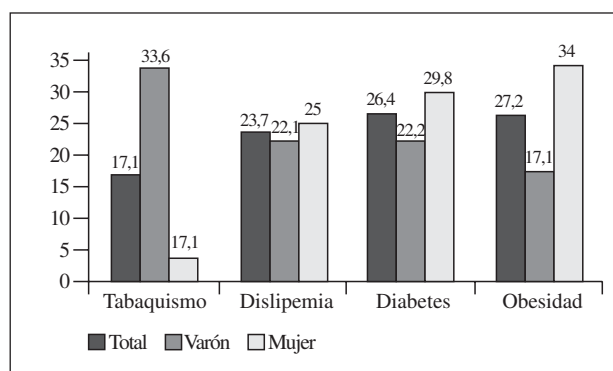


Figura 1. Distribución de los factores de riesgo en el total de la muestra y por sexos.

Según la clasificación de riesgo cardiovascular de la OMS, la mayoría de los pacientes (52,4%) tenía un riesgo muy alto; el 25,3%, un riesgo alto; el 22,3%, un riesgo medio, y ningún paciente, un riesgo bajo. Según criterios del JNC-VI, el 90,6% se encontraba en riesgo C o riesgo alto y ningún paciente en riesgo bajo.

Al final del seguimiento, 42 pacientes sufrieron efectos adversos (6%), 13 de los cuales sufrieron 2, por lo que

TABLA 3. Prevalencia de lesión en órganos diana y trastornos clínicos asociados por grupos de pacientes (n = 726)

Variable	Pacientes (n)	Porcentaje
Lesión órganos diana	353	48,60
HVI	260	35,50
Proteinuria	107	14,70
Estenosis focal	53	7,30
Placas arterioscleróticas	72	9,90
Enfermedad cerebrovascular	110	15,10
Trastornos clínicos asociados	273	37,60
Accidente cerebrovascular	34	4,70
Accidente isquémico transitorio	32	4,40
Infarto de miocardio	42	5,80
Angina	81	11,20
Revascularización coronaria	23	3,20
Insuficiencia cardíaca congestiva	29	4
Nefropatía diabética	41	5,60
Insuficiencia renal	44	6,10

HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

se produjo un total de 55 efectos adversos, todos notificados como leves o moderados. Éstos fueron significativamente mayores en las mujeres (76,2%; 32/42) que en los varones (21,4%; 10/42) y no se observaron diferencias relacionadas con la presencia de factores de riesgo, la terapia combinada o el control de la presión arterial.

Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron edemas (43,6%; 24/55), rubefacción (9%; 5/55) y dolor de cabeza (3,6%; 2/55).

Sólo se produjeron 6 efectos adversos graves (10,9%) y ninguno de ellos estuvo relacionado con el fármaco en estudio; 3 de ellos obligaron a la hospitalización del paciente (inclusión en hemodiálisis, hiperpotasemia y cirugía por adenopatía), mientras que los 3 restantes fallecieron (por accidente cerebrovascular, neumonía y meningitis meningocócica, y traumatismo craneoencefálico). Ninguno de estos acontecimientos adversos graves fue relacionado con el fármaco en estudio.

Los porcentajes de pacientes que presentaron efectos adversos fueron semejantes para las 2 dosis de amlodipino administradas, 5 o 10 mg, con 21 en cada caso (50%).

La distribución de la presión arterial al inicio del seguimiento y durante el estudio, según los estadios de la OMS, se muestra en la tabla 4. En ésta se aprecia que la mayoría de los pacientes se encuentra en estadios de hipertensión moderada al comienzo del estudio, con un progresivo aumento del porcentaje de pacientes hasta los estadios más bajos de presión arterial durante el seguimiento ( $p < 0,05$ ).

La reducción de la PAS durante todo el período de seguimiento fue de  $170,45 \pm 15,55$  a  $140,42 \pm 12,29$  mmHg, lo que supone una reducción del 17,6%. Para la PAD, los valores disminuyeron de  $95,51 \pm 8,27$  a  $80,55 \pm 7,47$  mmHg al finalizar el estudio, lo que supone un descenso del 15,6%. La presión de pulso se redujo de 84,8 a 65,74 mmHg en la visita final, lo que significa una reducción del 23,1%.

Las reducciones de la PAS y la PAD durante el estudio fueron estadísticamente significativas para la muestra global y para estratificar por tratamiento concomitante. Cabe destacar que las reducciones, tanto de la PAS como de la PAD, fueron significativamente mayores en el grupo de monoterapia que en el grupo de pacientes que recibían otro tratamiento antihipertensivo asociado a amlodipino (PAS, 32,63 frente a 29,68 mmHg; PAD, 16,92 frente a 14,56 mmHg).

Durante el estudio, el número de pacientes controlados fue incrementándose y pasó de ningún paciente controlado al 27% (187/691) a los 2 meses de seguimiento, y al 45,7% (296/648) a los 6 meses.

En la tabla 5 se muestran los porcentajes de control obtenidos para el total y para los diferentes subgrupos de pacientes, calculados exclusivamente sobre los que completaron los seguimientos de cada una de las fases.

El grado de control fue significativamente mayor en los pacientes con estadios de hipertensión ligera y en los que recibieron dosis de 5 mg de amlodipino durante el estudio. En el grupo de pacientes que presentaban HSA

TABLA 4. Evolución de la clasificación de la presión arterial en estadios de la OMS durante el estudio

	Óptima		Con control		Normal-alta		Ligera		Sin control		Grave	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Visita 1							119	16,4	379	52,2	228	31,4
Visita 2	9	1,2	45	6,5	133	19,2	338	48,9	140	20,3	26	3,6
Visita 3	6	0,9	67	10,3	223	34,3	301	46,5	41	6,3	10	1,5



TABLA 5. Grado de control obtenido en diferentes subgrupos de pacientes

Variable	Categoría	Visita 3 (%)
Sexo	Varones	48
	Mujeres	43,60
Edad (años)	65-70	47,10
	71-75	45,50
	> 75	43,80
IMC	≤ 25	42,60
	> 25-30	45,40
	> 30-35	45,20
	> 35	42,40
Presión arterial al inicio (OMS) <sup>a</sup>	Estadio 1 (ligera)	61
	Estadio 2 (moderada)	50,90
	Estadio 3 (grave)	29,30
	HSA	31,10
Tratamiento antihipertensivo concomitante <sup>b</sup>	No	49,80
	Sí	41,80
Fármaco antihipertensivo empleado en el tratamiento concomitante	Diuréticos	54,70
	Bloqueadores beta	45,10
	IECA	43,20
	Vasodilatadores	50
	ARA	26,50
	Bloqueadores alfa	47,60
Acontecimientos adversos	Sí	37,50
	No	46,10
Dosis <sup>a</sup>	5 mg	56,30
	10 mg	32,20

IMC: índice de masa corporal; HSA: hipertensión sistólica aislada; OMS: Organización Mundial de la Salud; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; ARA: antagonistas de los receptores de la angiotensina.

<sup>a</sup>p < 0,001; <sup>b</sup>p < 0,05.

(122/726), el control fue alcanzado por el 31,1% (38/122) y se relacionó estadísticamente con estadios de hipertensión ligera al comienzo del estudio, un menor riesgo cardiovascular y dosis de 5 mg (p < 0,001). El 58% (401/691) de los pacientes que acudieron a la segunda visita se mantuvo con dosis de 5 mg de amlodipino, mientras que en el 42,5% (294/691) se aumentó a 10 mg. Del total de pacientes que controlaron su hipertensión, el 69,3% (205/296) lo hizo con dosis de 5 mg y el 30,7% (91/296), con dosis de 10 mg, con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p < 0,001).

El cumplimiento terapéutico se pudo analizar a partir de los 648 pacientes que finalizaron el estudio; de ellos, 43 (6,6%) reconocieron no haber cumplido el tratamiento al 100%. La media de dosis perdidas fue de 8,94 ± 11,64, con valores mínimos de 1 y máximos de 15 dosis.

Al analizar los factores que pudieron condicionar la falta de cumplimiento del tratamiento, únicamente se obtu-

vo asociación estadística significativa (p < 0,05) con la presencia de acontecimientos adversos, con un porcentaje de pacientes que no completó el tratamiento en este caso del 14,6%, frente al 5,5% que no sufrió efectos adversos.

El 42,6% de los pacientes calificó la seguridad del fármaco como excelente y el 45,6%, como buena.

## DISCUSIÓN

La tasa de participación observada en el estudio, tras un período de seguimiento de 6 meses, ha sido del 89,3%. Este nivel de participación es similar al obtenido en un estudio previo realizado en el ámbito de la atención primaria con pacientes de todas las edades (estudio NORCON), donde el porcentaje de abandonos fue del 7,7%<sup>22</sup>, y también al de otros estudios, como en el DLM, donde se valoraba la efectividad y seguridad de doxozosina<sup>23</sup> y en el que la tasa de participación fue del 75,8%, y al estudio CARE, estudio de farmacovigilancia con ramipril con una tasa de participación del 74,4%<sup>24</sup>.

La distribución de los pacientes por sexos fue de un 54,5% de mujeres y un 45,5% de varones. En este estudio, al igual que en los estudios ECEHA<sup>7</sup> o EPICARDIAN<sup>8</sup>, ambos realizados en una población mayor de 65 años, la prevalencia de hipertensión fue superior en mujeres que en varones.

De los factores de riesgo cardiovascular asociados a los pacientes hipertensos, los más prevalentes fueron la obesidad, la diabetes, la dislipemia y el hábito tabáquico; nuestros valores son semejantes a los obtenidos en otros estudios también realizados en la atención especializada<sup>25,26</sup> y a los de estudios llevados a cabo en una población mayor de 60 años<sup>27</sup>; asimismo, superan los valores obtenidos en estudios de atención primaria<sup>11,22</sup>.

En los pacientes que presentaban alguna afección de un órgano diana, la hipertrofia ventricular izquierda fue la lesión más prevalente, presente en el 35,5%. La prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda fue del 12-30% en hipertensos ambulatorios y del 23-61% en pacientes remitidos a hospitales; nuestros datos se sitúan entre estos valores<sup>27</sup>.

En los ancianos, las repercusiones orgánicas de la HA suelen ser de tipo cardiovascular, cerebrovascular o renal. En este trabajo, el 37,8% de los pacientes presentó alguna enfermedad asociada, siendo la más frecuente la angina de pecho.

En relación con la seguridad del fármaco, un 6% sufrió acontecimientos adversos, los cuales fueron significativamente mayores en mujeres que en varones, sobre todo edemas y rubefacción. Sólo se produjeron 6 acontecimientos adversos graves, aunque ninguno relacionado

con el fármaco en estudio. En diferentes estudios realizados con amlodipino, como la revisión de Osterloh<sup>28</sup> o el estudio de Cross et al<sup>29</sup>, los ancianos no presentaron un porcentaje mayor de acontecimientos adversos que los pacientes más jóvenes. Sin embargo, sí parece haber una mayor prevalencia de edemas en ancianos, y el porcentaje de abandonos debido a esta causa es similar en ambos grupos<sup>28,30</sup>.

El 46,7% de los pacientes fue tratado en monoterapia; el resto fue tratado con una terapia combinada durante el estudio, principalmente con IECA y diuréticos, lo que coincide con las tendencias actuales en la prescripción de fármacos antihipertensivos y con los datos sobre su consumo, que sitúan a los IECA como los más consumidos<sup>11,31</sup>.

Las reducciones de la presión arterial que se produjeron durante el estudio fueron de 30,22 mmHg para la PAS y de 14,97 para la PAD. Estos resultados son ligeramente superiores a otros de estudios realizados fuera de las condiciones de uso habitual del fármaco, en ensayos clínicos que evalúan la eficacia de amlodipino en pacientes ancianos<sup>32</sup>. En el estudio multicéntrico realizado por Pessina en pacientes con hipertensión ligera o moderada<sup>33</sup>, en el grupo de mayores de 65 años, las reducciones obtenidas fueron semejantes para la PAS y se obtuvieron valores ligeramente superiores para la PAD. Otros estudios realizados en poblaciones de todas las edades, como el de Burris et al<sup>34</sup> y el NORCON<sup>22</sup>, se obtuvieron reducciones de la PAS menores.

En el estudio ALLHAT, el amlodipino disminuyó significativamente la PAS después de 5 años de seguimiento en pacientes con alto riesgo cardiovascular, y la PAD fue significativamente más baja en pacientes tratados con amlodipino que en los que recibieron clortalidona o lisinopril<sup>17</sup>.

Las reducciones fueron mayores en el grupo de monoterapia que en el de terapia combinada, probablemente debido a que este último está sujeto a una menor sensibilidad a cualquier fármaco antihipertensivo, coincidiendo con los resultados obtenidos por Pessina y Galluci<sup>30</sup>.

En relación con el grado de control de la presión arterial (PAS < 140 mmHg y PAD < 90 mmHg), el porcentaje de pacientes que alcanzó el control óptimo fue del 45,7%, el 49,8% en monoterapia y el 41,8% en terapia combinada; este valor es superior al que se obtuvo en estudios que evaluaban la efectividad del amlodipino<sup>22,30</sup>. En los pacientes que no sufrieron acontecimientos adversos y en los que estaban siendo tratados con 5 mg se obtuvo un mayor porcentaje de control.

El porcentaje de falta de cumplimiento fue del 6,6% y se asoció a la aparición de acontecimientos adversos. Márquez et al<sup>35</sup>, en un metaanálisis realizado entre 1984 y 2002, obtuvieron que los porcentajes de incumplimien-

to terapéutico en España oscilaban entre el 7 y el 66% y calcularon una media ponderada del 44,91%. Crespo et al<sup>36</sup> analizaron el porcentaje de falta de cumplimiento y lo compararon en la atención primaria y la especializada, obteniendo que estos últimos son mejores cumplidores y que la principal causa de abandono de la medicación es la aparición de efectos secundarios, igual que en el presente trabajo. Cabe destacar el elevado porcentaje de pacientes cumplidores obtenido en este estudio, realizado en el ámbito de atención especializada, lo que probablemente sea debido a que estos pacientes se preocupan más por su salud y pueden adoptar un adecuado comportamiento de adhesión al fármaco.

Como limitación a este estudio cabe destacar que se trata de un estudio de farmacovigilancia, abierto y no controlado con otro fármaco, donde la efectividad del fármaco ha sido evaluada mediante la comparación de los valores de presión arterial que presentaban los pacientes en las visitas inicial y final, esto es, a los 6 meses de comenzar el estudio.

Teniendo en cuenta la anterior limitación, podemos concluir que el amlodipino es un fármaco seguro y efectivo en condiciones de práctica clínica habitual en unidades de atención especializada en el manejo de la hipertensión, en pacientes hipertensos mayores de 65 años, tanto en monoterapia como en terapia combinada.

Asimismo, se puede observar que más de la mitad de los pacientes alcanzó el control óptimo sin necesidad de incrementar la dosis de amlodipino.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Banegas JR, Villar F, Pérez C, Jiménez R, Gil E, Muñoz J, et al. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población adulta de 35 a 64 años. *Rev Higiene Pública* 1993;67:419-66.
2. Uemura K. International trends in cardiovascular diseases in the elderly. *Eur Heart J* 1988;9(Suppl D):1-8.
3. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991;121:951-7.
4. Cushman WC, Black HR. Hypertension in the elderly. *Cardiol Clin* 1999;17:79-92,viii.
5. Calabrese G, Mazzota A, Pratesi G. Hypertension in the elderly. *Lancet* 1994;344:1019.
6. Volkonas P, Kannel W, Cuples L. Epidemiology and risk of hypertension in the elderly: The Framingham Study. *J Hypertension* 1988;6(Suppl 1):S3-9.
7. ECEHA. Estudio Cooperativo Español de Hipertensión Arterial en el Anciano. 1.ª fase. Prevalencia y características de la hipertensión arterial en el anciano en España. Madrid: Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. Liga Española para la Lucha contra la HTA. Sociedad Española de Cardiología. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, 1996.
8. Gabriel R, Alonso M, Bermejo F, Muñoz J, López I, Suárez C. Proyecto EPICARDIAN: estudio epidemiológico sobre enfermedades y factores de riesgo cardiovascular en ancianos españoles: diseño, método y resultados preliminares. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1996;31:327-34.
9. SEH-LELHA. Importancia de la hipertensión arterial sistólica. Madrid: SEH-LELHA, 2001.
10. López V, Peña LA, Iglesias A, Herrero P, Vázquez J, Suárez S, et al. Prevalencia de la hipertensión arterial sistólica aislada en una población mayor de 60 años. *Hipertensión* 2002;19:384-9.

11. Coca A. Evolución del control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Controlpres 2001. *Hipertensión* 2002;19:390-9.
12. Malacco E, Leonetti G, Santini F. Comparison of calcium antagonist and an ACE inhibitor in the treatment of elderly hypertensive patients. *Curr Ther Res* 1993;54:695-702.
13. Haria M, Wagstaff AJ. Amlodipine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disease. *Drugs* 1995;50:560-86.
14. Chrysant SG, Chrysant C, Trus J, Hitchcock A. Antihypertensive effectiveness of amlodipine in combination with hydrochlorothiazide. *Am J Hypertens* 1989;2:537-41.
15. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
16. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
17. The ALLHAT officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288:2981-97.
18. Ghorayeb N, Armaganjian D, Neto F. Effects of amlodipine on mild to moderate arterial hypertension in elderly patients: long-term study. *Revista Brasileira de Medicina* 1994;51:1061-4.
19. Calvo C, Gude F, Abellán J, Oliván J, Olmos M, Pita L, et al. Comparative Evaluation of amlodipine and hydrochlorothiazide as monotherapy in the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly. *Clin Drug Invest* 2000;19:317-26.
20. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-71.
21. Hypertension Control. Report of a WHO Expert Committee 49. WHO Technical Report Series (No. 862). Geneva: World Health Organization, 1996.
22. Gil A, Jiménez R, San Martín M, Fernández I, Vega A, Martínez J, et al. Drug surveillance study of amlodipine in patients with hypertension not controlled with drug therapy: NORCON Study. *Curr Ther Res* 2000;61:863-70.
23. Anegón M, Esteban J, Jiménez-García R, Sanz de Burgoa V, Martínez J, Hernández G, et al. Estudio de farmacovigilancia para evaluar la seguridad y efectividad de doxazosina GITS en pacientes hipertensos que recibían tratamiento previo con doxazosina estándar. *Hipertensión* 2001;18:411-7.
24. Kaplan NM. The CARE Study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. The Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE) Investigators. *Clin Ther* 1996;18:658-70.
25. Campo C, Castellanos C, Gil B, Herrera J, Martell N, Martínez I, et al. Control de la hipertensión arterial en unidades de hipertensión. El estudio CLUE. *Hipertensión* 2001;18:108.
26. Gavalda L, Ramón JM, Torras MG, Martínez A. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en una población de hipertensos esenciales. *Rev Esp Cardiol* 1993;46:34-40.
27. Albadalejo C, Martín JA, López I, Ródenas JL, Ingla J, López J. Grupos de riesgo cardiovascular y adecuación del tratamiento farmacológico en hipertensos de edad avanzada. *Hipertensión* 2001;18:305-13.
28. Osterloh I. The safety of amlodipine. *Am Heart J* 1989;118:1114-9.
29. Cross BW, Kirby MG, Miller S, Shah S, Sheldon DM, Sweeney MT. A multicentre study of the safety and efficacy of amlodipine in mild to moderate hypertension. *Br J Clin Pract* 1993;47:237-40.
30. Pessina A, Galluci M. Assessment and tolerability and efficacy of amlodipine in 9294 patients with mild or moderate essential hypertension. *Clin Drug Invest* 1997;13:137-42.
31. Martín JC, González I, Bellido J, Simal F, Arzúa D, Mena FJ, et al. Consumo declarado de fármacos antihipertensivos en población general. Estudio HORTEGA. *Hipertensión* 2002;19:60-4.
32. Mariani L, Marino M, Cosentino N, Torrisi G. Amlodipine in isolated systolic hypertension in the aged. *Clin Ter* 1993;143:35-43.
33. Pessina AC, Boari L, De Dominicis E, Giusti C, Marchesi M, Marelli G, et al. Efficacy, tolerability and influence on «quality of life» of nifedipine GITS versus amlodipine in elderly patients with mild-moderate hypertension. *Blood Press* 2001;10:176-83.
34. Burris JF, Ames RP, Applegate WB, Ram CV, Davidov ME, Mroczek WJ. Double-blind comparison of amlodipine and hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12(Suppl 7):S98-102.
35. Márquez E, Casado JJ, De la Figuera M, Gil V, Martell N. El incumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión arterial en España. Análisis de los estudios publicados entre 1984 y 2001. *Hipertensión* 2002;19:12-9.
36. Crespo N, Rubio VJ, Casado MI, Sánchez J, Campo C. Factores moduladores de la adherencia farmacológica en hipertensión arterial: estudio exploratorio. *Hipertensión* 2000;17:4-8.