

# LERCADIP<sup>®</sup>

LERCANIDIPINA 10 - 20 mg



Tratamiento antihipertensivo  
en pacientes con daño renal

---

# BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO CON LERCANIDIPINA

***La lercanidipina es efectiva y segura en pacientes hipertensos con riesgo de daño renal. La combinación en dosis fijas lercanidipina/enalapril mejora el cumplimiento terapéutico y reduce la incidencia de efectos adversos.***

## Introducción y objetivos

La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en todo el mundo es de alrededor del 30% en la población general y de más del 60% en las personas de edad avanzada. La HTA es el mayor factor de riesgo modificable para complicaciones cardiovasculares, incluidos el accidente cerebrovascular, los eventos coronarios agudos y la insuficiencia renal crónica (IRC). Los tratamientos farmacológicos de la HTA reducen el riesgo cardiovascular. Sin embargo, estudios recientes han informado que las tasas mundiales de control de la presión arterial (PA) son decepcionantemente bajas, en especial por escaso cumplimiento terapéutico.

La observancia terapéutica inadecuada muchas veces se relaciona con el perfil de efectos adversos del medicamento y con la complejidad en el esquema posológico de administración. Las recomendaciones europeas actuales favorecen el tratamiento combinado, en dosis fijas, en especial en pacientes con riesgo cardiovascular alto. Los tratamientos combinados ofrecen varias ventajas, como el efecto sinérgico de fármacos con diferentes mecanismos de acción, menos efectos colaterales por utilización de dosis bajas y facilidad de cumplimiento del esquema posológico. Entre las varias combinaciones disponibles, la de bloqueantes de los canales de calcio (BCC) con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) es efectiva y bien tolerada.

El riñón es uno de los principales órganos blanco en la HTA, que es la segunda causa de IRC, luego de la nefropatía diabética. La reducción adecuada de la PA, ajustada al perfil de riesgo del paciente, es un prerrequisito para lograr la protección cardiovascular y renal. La combinación ideal de antihipertensivos debe reducir la PA e impactar favorablemente sobre la hemodinámica glomerular. La combinación BCC/IECA es particularmente efectiva, con tasa de efectos colaterales baja, como los edemas periféricos. La combinación en dosis fija de lercanidipina (10 mg) y enalapril (10 mg o 20 mg) ha estado disponible en Europa desde 2006. Entre los BCC de tercera generación, la lercanidipina produce dilatación de las arterias glomerulares aferentes y eferentes, reduce la proteinuria y protege a los vasos renales pequeños del daño hipertensivo.

En esta revisión narrativa, los autores hacen foco en el perfil clínico y farmacológico de la lercanidipina y de la combinación lercanidipina/enalapril, así como en los efectos renales en el paciente con HTA.

## Material y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en la base de datos Medline/PubMed. Se identificaron estudios preclínicos, clínicos, revisiones y metanálisis en inglés, de donde fueron extraídos los datos para el análisis.

## Farmacología clínica de la lercanidipina

La lercanidipina es un BCC dihidropiridínico de tercera generación, que bloquea los canales de calcio de tipo L en el músculo liso vascular, relajándolo y produciendo descenso de la PA. Tiene menor efecto inotrópico negativo que la amlodipina y que la nifedipina, y relaja las arterias glomerulares aferentes y eferentes, estabilizando la presión capilar intraglomerular.

La lercanidipina se absorbe completamente en el tubo digestivo. Presenta un metabolismo de primer paso en el hígado, por lo que su biodisponibilidad es de alrededor del 10% (se reduce un tercio al ingerirlo sin alimentos). La concentración pico en plasma se alcanza en 1.5 h a 3.0 h ( $T_{máx}$ ). El fármaco se distribuye rápidamente en los tejidos, con una unión a las proteínas elevada (> 98%). La fracción libre aumenta en pacientes con insuficiencia hepática o renal debido a la hipoproteinemia. Después de la administración oral, la lercanidipina presenta una relación dosis/concentración no lineal, por lo que la biodisponibilidad aumenta con la dosis administrada.

La lercanidipina es metabolizada por el sistema citocromo CYP3A4 a metabolitos inactivos; el 50% de la dosis se excreta por orina. El perfil de eliminación es bifásico, con una vida media inicial de 3 h a 5 h, y una segunda fase de 10.5 h. La eliminación es principalmente por biotransformación.

**Tabla 1.** Parámetros farmacocinéticos de la lercanidipina.

Parámetros	Evaluación
Biodisponibilidad	10% (efecto de primer paso)
Absorción oral	100%
T <sub>máx</sub> *	1.5 a 3.0 h
Unión proteica	> 98%
Volumen de distribución	> 2 l/kg
Metabolismo	Principalmente por CYP3A4
Eliminación (vida media)	8-10 h
Duración de acción	> 24 h
Excreción	50% por orina

\* T<sub>máx</sub>, tiempo para alcanzar la concentración máxima en sangre.

Las concentraciones de lercanidipina se ven alteradas por agentes que inhiben el CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, ciclosporina, ritonavir, eritromicina, claritromicina, jugo de uva) o por aquellos que lo inducen (carbamazepina, rifampicina). La dosis del fármaco debe incrementarse con el uso concomitante de betabloqueantes. A la inversa, la dosis debe disminuirse en pacientes con disfunción hepática o renal, en aquellos en diálisis y en personas ancianas.

A pesar de su vida media en plasma relativamente corta, el efecto antihipertensivo de la lercanidipina es de comienzo lento y prolongado, por lo que puede administrarse en una sola toma diaria. No posee efectos inotrópicos negativos ni produce bradicardia.

El efecto protector renal de la lercanidipina es atribuido a su acción vasodilatadora tanto en la arteriola aferente como en la eferente en la microvasculatura renal, lo que corrige la hipertensión glomerular, reduce la proteinuria y protege al riñón. La combinación lercanidipina/enalapril brinda beneficios superiores a la administración de los fármacos por separado. Los BCC son vasodilatadores potentes, que inducen la activación refleja del sistema simpático y el aumento de angiotensina II; los IECA pueden bloquear esta activación excesiva. Por otro lado, el uso concomitante de estos fármacos reduce la incidencia de eventos adversos de los BCC, especialmente de edemas periféricos.

Diversos estudios clínicos controlados (DIAL, ZAFRA, RED LEVEL) han mostrado la efectividad de la combinación lercanidipina/enalapril para reducir la HTA y la proteinuria en pacientes hipertensos. Las investigaciones han mostrado, además, que la lercanidipina inhibe la proliferación mesangial, bloquea los efectos renales nocivos mediados por la endotelina, aumenta la actividad antioxidante por inducción de la sintasa del óxido nítrico y disminuye la proliferación de la íntima vascular. El efecto del fármaco sobre la proteinuria es dependiente de la dosis y no se correlaciona con la actividad antihipertensiva. La reducción de la microalbuminuria y la protección renal se han demostrado en pacientes diabéticos con daño renal, una población con riesgo especialmente alto de daño orgánico.

## Conclusiones

La lercanidipina constituye un tratamiento seguro y efectivo de la HTA, especialmente en pacientes con riesgo de daño renal. Los individuos hipertensos con diabetes o con distintos grados de insuficiencia renal muestran los efectos protectores de la lercanidipina sobre el riñón. El fármaco produce vasodilatación tanto de la arteriola glomerular aferente como de la eferente, lo que normaliza la PA intraglomerular y disminuye la proteinuria. La combinación en dosis fijas lercanidipina/enalapril produce mejor observancia terapéutica de los pacientes, al facilitar la administración y reducir la incidencia de efectos adversos.

# LERCANIDIPINA: BLOQUEANTE DE LOS CANALES DE CALCIO DE ÚLTIMA GENERACIÓN



## Dr. Luis María Pupi

Médico cardiólogo; Departamento de Farmacología,  
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires,  
Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Las últimas guías 2023 de la Sociedad Europea de Hipertensión Arterial, presentadas recientemente en la ciudad de Milán, reiteran la importancia del inicio de tratamiento con un fármaco que actúe sobre el sistema renina-angiotensina (SRA) y un bloqueante de los canales de calcio (BCC).

Es bien conocido el efecto antiproteinúrico y nefroprotector de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Con respecto a los BCC, actualmente se utilizan los de tercera generación. La característica principal de estos agentes es la liposolubilidad. Esto explica la alta afinidad de estos fármacos por las membranas plasmáticas de las células musculares lisas vasculares, de alto contenido lipídico, que se comportan en cierto modo como reservorio del agente y, por lo tanto, explica también su liberación lenta hacia la biofase y la unión al receptor que, en este caso, es el canal de calcio.

Con respecto a la lercanidipina en particular, presenta una vida media plasmática corta, de aproximadamente 3 horas, inicio lento de los efectos farmacológicos y duración prolongada de estos, debido a la unión a las membranas antes mencionada. Es decir que el comportamiento de la lercanidipina está regulado por lo que sucede a nivel tisular y no a nivel plasmático. La farmacocinética del fármaco se caracteriza por una vida media plasmática corta, pero una vida media biológica prolongada, lo que provoca que el efecto antihipertensivo se mantenga durante las 24 horas del día luego de una sola toma, lo que evita la variabilidad aumentada de la presión arterial, que se considera un factor de mal pronóstico cardiovascular. El inicio lento de la acción farmacológica es uno de los factores que contribuye para que no se presenten edemas maleolares, como ocurre con otros BCC, o al menos la frecuencia de este efecto adverso es menor.

Otra característica interesante de algunos BCC, incluida la lercanidipina, es la de no solo bloquear los canales de calcio tipo L de las arteriolas precapilares, sino también actuar a nivel de los canales tipo T poscapilares. Este efecto dual de los BCC se estudió extensamente en ovocitos de *Xenopus* y tendría dos beneficios importantes: contribuye a evitar los edemas que ocurren por aumento de la presión hidrostática capilar, y les confiere una propiedad anti-albuminúrica y nefroprotectora al evitar el aumento de la presión intraglomerular y la hiperfiltración glomerular que potencia el efecto de los IECA cuando se utilizan en combinación. En el caso del artículo que estamos comentando, la lercanidipina presentó protección renal, tanto al utilizarse sola como combinada con enalapril (Figura 1).

Bloqueo L y T	Bloqueo L
• Lercanidipina	• Cilnidipina
• Amlodipina	• Felodipina
• Barnidipina	• Nifedipina
• Efonidipina	• Nilvadipina
• Benidipina	• Nimodipina
• Manidipina	• Nitrendipina
• Nicardipina	

**Figura 1.** Bloqueo dual de canales L y T (ovocitos de *Xenopus*).  
Fuente: Elaboración del autor.

A su vez, los BCC ejercen acciones pleiotrópicas a nivel vascular que les confieren propiedades anti-ateroscleróticas. Estas acciones consisten, entre otras, en aumentar los niveles de óxido nítrico, evitar la progresión de la onda de peroxidación lipídica y evitar el crecimiento de las células musculares lisas vasculares mediado por los factores de crecimiento derivados de las plaquetas. Los BCC más liposolubles son los que tendrían más desarrolladas estas propiedades. La lacidipina y la lercanidipina son los BCC más liposolubles, lo que les confiere la mayor afinidad por las membranas. Estas acciones se traducen en que sean los antihipertensivos que más previenen la progresión del espesor de la íntima-media ya que no pierden este potencial anti-aterosclerótico, incluso en presencia de arterias enfermas, con niveles de colesterol elevados. Habitualmente, con otros BCC la capacidad de unirse a las membranas disminuye a medida que estas acumulan colesterol.

Distintos estudios (NICE, BPLTTC, LIFE, SCOPE, VALUE) han demostrado, al igual que el metanálisis publicado por Staessen *et al.* en Lancet en 2001, que los BCC son los mejores fármacos antihipertensivos para la prevención del accidente cerebrovascular.

En definitiva:

- 1) la lercanidipina permite, por su vida media biológica prolongada, la administración una vez al día;
- 2) la lercanidipina minimiza la posibilidad de presentar edemas maleolares y, por lo tanto, el abandono del tratamiento debido a efectos adversos;
- 3) es un fármaco que produce sinergia de potenciación sobre la nefroprotección cuando se lo asocia con IECA;
- 4) los efectos anti-ateroscleróticos de ambos agentes (especialmente la lercanidipina) contribuyen a un mejor pronóstico cardiovascular y cerebrovascular.

## Bibliografía

- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al.; The VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 363:2022-2031, 2004.
- Mason R, Marche P, Hintze T. Novel vascular biology of third-generation L-type calcium channel antagonists: Ancillary actions of amlodipine 4-R. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23(12):2155-2163.
- Schwartz A. Molecular and cellular aspects of calcium channel antagonism. *Am J Cardiol* 70:6F-8F, 1992.
- Taira N. Differences in cardiovascular profile among calcium antagonists. *Am J Cardiol* 59:24B-29B, 1987.
- van Zwieten PA, Pfaffendorf M. Similarities and differences between calcium antagonists: Pharmacological aspects. *J Hypertens Suppl.* 11:S3-S11, 1993.
- Wang J, Staessen J, Li Y, Van Bortel L, Nawrot T, Fagard R, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 37:1933-1940, 2006.