



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN NUEVA ASOCIACIÓN

ENALAPRIL/LERCANIDIPINO

| | |
|---|---|
| Nombre comercial y presentaciones: | ▲ ZANIPRESS® (Recordati España SL) ▲ CORIPREN® (Meda Pharma SAU) ▲ LERCAPRESS® (Rottapharm SL) 20 mg/10 mg, 28 comprimidos (18,73 €) |
| Excipientes de declaración obligatoria: | Lactosa |
| Condiciones de dispensación: | Receta médica |
| Fecha de evaluación: | Diciembre 2009 |
| Fecha de comercialización: | Junio 2009 |
| Procedimiento de autorización: | Reconocimiento mutuo |
| Código ATC: | C09BB IECA con bloqueantes de canales de calcio |

INDICACIONES APROBADAS^{1,2}

Tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes cuya presión arterial no esté adecuadamente controlada con enalapril 20 mg o lercanidipino 10 mg en monoterapia.

La asociación a dosis fijas de enalapril/lercanidipino (E/L) no deberá usarse como tratamiento inicial de la hipertensión.

CONTRAINDICACIONES^{1,2}

- Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquier IECA, a cualquier bloqueante de los canales del calcio derivados de dihidropiridina o a cualquiera de los excipientes de este medicamento.
- Segundo y tercer trimestre de embarazo.
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, incluyendo estenosis aórtica.
- Insuficiencia cardiaca congestiva no tratada.
- Angina de pecho inestable.
- Durante el primer mes tras un infarto de miocardio.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) incluyendo pacientes bajo hemodiálisis.
- Insuficiencia hepática grave.
- Co-administración con: inhibidores potentes de CYP3A4, ciclosporina y zumo de pomelo.
- Antecedentes de angioedema asociado con tratamiento previo con IECA.
- Angioedema hereditario o idiopático.

MECANISMO DE ACCIÓN^{1,2}

Enalapril

Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). La enzima convertidora de angiotensina (ECA) cataliza la conversión de la angiotensina I en la angiotensina II, sustancia con actividad vasopresora. La inhibición de la ECA hace que disminuyan las concentraciones plasmáticas de angiotensina II, incrementando la actividad de la renina plasmática y reduciendo la secreción de aldosterona. El principal mecanismo por el que el enalapril reduce la presión arterial es la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Lercanidipino

Antagonista del calcio del grupo de las dihidropiridinas que inhibe el flujo de calcio transmembrana del músculo cardiaco y del músculo liso. Produce un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, reduciendo así la resistencia periférica total. El lercanidipino tiene una acción antihipertensiva prolongada y no produce efectos inotrópicos negativos porque tiene una elevada selectividad por los vasos sanguíneos.

FARMACOCINÉTICA^{1,2}

El perfil farmacocinético de la asociación a dosis fijas fue similar a la de los principios activos individuales. No se han observado interacciones farmacocinéticas con la administración concomitante de enalapril y lercanidipino.

Enalapril

El enalapril administrado por vía oral se absorbe rápidamente y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de una hora. Tras la administración oral, parece que se absorbe el 60% del enalapril administrado. El enalapril maleato se hidroliza rápidamente a enalaprilato (metabolito activo). Las concentraciones séricas máximas de enalaprilato se alcanzan aproximadamente 3 a 4 horas después de la administración de una dosis oral de enalapril. El enalaprilato se excreta predominantemente por vía renal.

Lercanidipino

El lercanidipino se absorbe totalmente tras su administración oral y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de aproximadamente 1,5 a 3 horas. Sufre un elevado metabolismo de primer paso. La distribución desde el plasma a los tejidos y a los órganos es rápida y extensa. El grado de unión a las proteínas plasmáticas es de más del 98%. El lercanidipino es extensamente metabolizado por CYP3A4 y se convierte predominantemente en metabolitos inactivos. Aproximadamente el 50% de la dosis se excreta por la orina. Se ha calculado que la vida media de eliminación del lercanidipino es de 8-10 horas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN^{1,2}

Vía oral. La dosis recomendada es de un comprimido una vez al día, al menos 15 minutos antes de las comidas. El tratamiento debe administrarse preferiblemente por las mañanas.

EFICACIA CLÍNICA²⁻⁹

Existen dos ensayos clínicos publicados donde se evalúa la eficacia de E/L, uno frente a placebo³ y otro frente a comparador activo⁴. La eficacia de E/L fue evaluada en pacientes con hipertensión no controlada, con o sin diabetes mellitus.

Puig et al.³ evalúan la PA en pacientes ancianos (60-85 años) hipertensos (presión arterial sistólica [PAS] 160-179 mmHg, presión arterial diastólica [PAD]<110 mmHg, medida en la consulta médica, y una PAS media al levantarse \geq 135 mmHg) tras la administración de placebo, lercanidipino (L) 10 mg, enalapril (E) 20 mg o E 20 mg/L 10 mg mediante un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado de 16 semanas de duración. Los resultados de este estudio concluyen una mayor eficacia de la asociación y de la monoterapia sobre el placebo en la disminución de los valores de PAS y PAD. La respuesta a E/L fue significativamente mayor que a la monoterapia.

Agrawal et al.⁴ analizan la eficacia y seguridad de la asociación E 20 mg/L 10 mg frente a E 20 mg/hidroclorotiazida (HCTZ) 12,5 mg en 174 pacientes de 18 a 80 años con diabetes mellitus tipo 1 ó 2 bien controlada e hipertensión (leve-moderada) sin respuesta adecuada a E 20 mg (PAD media: 90-109 mmHg) mediante un ensayo clínico de no inferioridad, multicéntrico, aleatorizado, controlado y doble ciego. La variable principal del estudio es la reducción media de la PAD a las 20 semanas de tratamiento con E/L vs. E/HCTZ. El margen de no inferioridad se establece en 5 mmHg. Tras 20 semanas de tratamiento con E/L o E/HCTZ se evidencia, en el análisis por protocolo, la no inferioridad de E/L frente a E/HCTZ. Al final del estudio la reducción de PAD producida por E/L y E/HCTZ es -9,3 mmHg vs. -7,4 mmHg y la de PAS -9,6 mmHg vs. -6,0 mmHg, respectivamente. El valor inferior del IC 95% de la diferencia de tratamiento es -4,39 mmHg (para la PAD) por lo que se demuestra la no inferioridad. No hay diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes respondedores (disminución de PAD \geq 10 mmHg y/o reducción <90 mmHg) (E/L: 69,6% vs E/HCTZ: 53,6%) ni en el porcentaje de pacientes que consiguen la PA objetivo (\leq 130/85 mmHg) (E/L: 30,4% vs. E/HCTZ: 23,2%). Los criterios de exclusión de este ensayo son muy estrictos y no reflejan la población real a la que va dirigido el fármaco.

SEGURIDAD

Reacciones adversas: en los ensayos clínicos evaluados, la asociación a dosis fijas de E/L ha sido, en general, bien tolerada^{3,4}.

En un estudio fase IV de farmacovigilancia, observacional, multicéntrico, abierto, de seguimiento a medio plazo (6 meses), las reacciones adversas más frecuentemente registradas fueron: edemas (1,7%), cefaleas (1,2%) y sofocos o rubefacción (0,7%). Todas fueron de carácter leve-moderado. El porcentaje de abandonos fue del 6,1% de los pacientes incluidos en el estudio, de los cuales un 48,1% lo hicieron por pérdidas de seguimiento o mal control⁵.

Las reacciones adversas de E/L son similares a las observadas con uno u otro de sus componentes en monoterapia. La experiencia de uso de ambos principios activos por separado es larga y han demostrado un buen perfil de seguridad. Las reacciones adversas descritas como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) son cefaleas, vértigos, ruboración, tos y edema periférico^{1,2}.

Advertencias y precauciones especiales de uso^{1,2}

- Hipotensión sintomática.
- Síndrome del seno cardíaco.
- Disfunción ventricular izquierda y enfermedad isquémica cardíaca.
- Hipertensión renovascular.
- Trasplante renal.
- Neutropenia/agranulocitosis.
- Hipersensibilidad/edema angioneurótico.
- Reacciones anafilactoides durante la desensibilización a venenos de insectos.
- Reacciones anafilactoides en el curso de aféresis con LDL.
- Diabéticos.
- Tos.
- Cirugía/anestesia.
- Hiperpotasemia.
- Inductores de CYP3A4 (ver interacciones).
- Diferencias étnicas.
- Intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar esta especialidad.

Interacciones con alimentos y medicamentos^{1,2}

El efecto antihipertensivo de esta asociación podría potenciarse con el uso de otros medicamentos que disminuyan la presión arterial tales como los diuréticos, beta-bloqueantes, alfa-bloqueantes, entre otros.

Enalapril:

- La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal no influye en la absorción de enalapril administrado por vía oral.
- Las sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, IECA, inhibidores de la angiotensina II, antiinflamatorios no esteroideos, heparinas, ciclosporina, tacrolimus y trimetoprim pueden favorecer el desarrollo de hiperpotasemia, que dependerá de la existencia de factores de riesgo asociados.

Combinaciones no recomendadas:

- Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio: pueden favorecer el desarrollo de hiperpotasemia.
- Litio: aumento de las concentraciones séricas de litio y toxicidad.
- Estramustina: existe riesgo de incremento de reacciones adversas tales como el angioedema.

Combinaciones que requieren precauciones para su uso:

- Antidiabéticos: riesgo de hipoglucemia, sobre todo durante las primeras semanas del tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.
- Antiinflamatorios no esteroideos: pueden reducir el efecto antihipertensivo y provocar un deterioro de la función renal.
- Baclofeno: incrementa el efecto antihipertensivo.
- Alcohol: potencia el efecto hipotensor de los IECA.

Combinaciones a tener en cuenta:

- Amifostina: se incrementa el efecto antihipertensivo.
- Antidepresivos tricíclicos/neurolépticos/anestésicos/narcóticos: se incrementa el efecto antihipertensivo.
- Costicosteroides, tetracosáctidos (sistémicos) (excepto hidrocortisona utilizada como sustituto en la enfermedad de Addison): reducen el efecto antihipertensivo.
- Alopurinol, citostáticos o agentes inmunosupresores, corticosteroides sistémicos o procainamida: incrementan el riesgo de leucopenia.
- Antiácidos: inducen una disminución de la biodisponibilidad de los IECA.
- Simpaticomiméticos: pueden reducir el efecto antihipertensivo de los IECA.

Lercanidipino:

- La biodisponibilidad absoluta de lercanidipino oral cuando se toma con las comidas es de aproximadamente el 10%. Por este motivo, el fármaco debe tomarse antes de las comidas.

Combinaciones contraindicadas:

- Inhibidores del CYP3A4: está contraindicada la combinación de lercanidipino con inhibidores potentes de CYP3A4 (ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, eritromicina, troleandomicina).
- Ciclosporina: se han observado niveles de plasma incrementados tanto para el lercanidipino como para la ciclosporina cuando se administran concomitantemente.

- Zumo de pomelo: el metabolismo del lercanidipino puede inhibirse por la ingesta de zumo de pomelo, con la consiguiente elevación en su disponibilidad sistémica y un aumento de su efecto hipotensor. No debe administrarse junto con zumo de pomelo.

Combinaciones que requieren precauciones para su uso:

- Alcohol: se potencia el efecto antihipertensivo vasodilatador.
- Sustratos del CYP3A4 (ej. terfenadina, astemizol, amiodarona, quinidina)
- Inductores del CYP3A4 (ej. fenitoína, carbamazepina)
- Digoxina: riesgo de toxicidad por digoxina.

Utilización en grupos especiales^{1,2}

- **Edad avanzada:** la dosis dependerá de la función renal de los pacientes.
- **Niños y adolescentes menores de 18 años:** no existe experiencia clínica en pacientes menores de 18 años. No se recomienda su uso en niños y adolescentes.
- **Insuficiencia renal:** es necesaria una especial precaución cuando se inicia el tratamiento en pacientes con disfunción renal de leve a moderada. Contraindicada en insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) incluyendo pacientes bajo hemodiálisis.
- **Insuficiencia hepática:** se necesita una especial precaución cuando se inicia el tratamiento en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada. Contraindicada en insuficiencia hepática grave.
- **Embarazo y lactancia:** no se recomienda el uso de E/L.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Principios activos de referencia: diurético tiazídico/IECA, IECA/bloqueante de los canales de calcio.

1. Eficacia: en el estudio frente al comparador activo⁴ se demuestra la no inferioridad de E/L frente E/HCTZ en pacientes con DM bien controlada e HTA. Los criterios de exclusión de este ensayo son muy estrictos y no refleja la población real a la que va dirigido el fármaco. El efecto hipotensor de E/L ofrece un efecto aditivo respecto al tratamiento en monoterapia de los principios activos.

Conclusión: SIMILAR. Los datos disponibles son limitados.

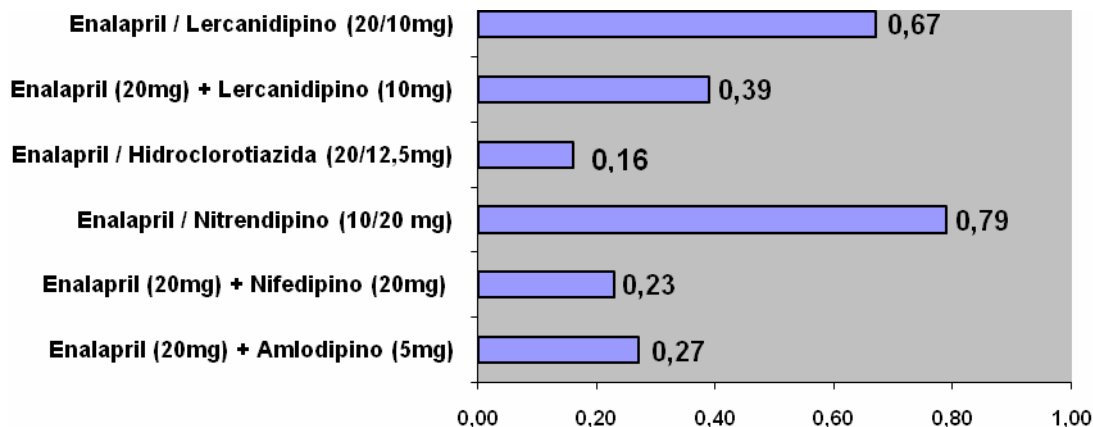
2. Seguridad: las reacciones adversas de esta asociación son similares a las observadas con uno u otro de sus componentes en monoterapia^{1,2}. En el estudio frente al comparador activo⁴ se describe un perfil de reacciones adversas de gravedad leve-moderada y no relacionada con el tratamiento, en ambos grupos de tratamiento del estudio. No se dan datos del porcentaje de efectos adversos de los distintos tratamientos.

Conclusión: SIMILAR.

3. Pauta: la dosis recomendada de E/L a dosis fijas es de un comprimido una vez al día. Hoy en día existen especialidades comercializadas de asociaciones a dosis fijas de IECA/diurético cuya posología también es un comprimido una vez al día.

Conclusión: SIMILAR.

4. Coste: SUPERIOR a la asociación frente a la que se ha comparado en el ensayo (enalapril/HCTZ) y a los componentes por separado.



LUGAR EN TERAPÉUTICA

Actualmente muchos de los pacientes hipertensos necesitan más de un antihipertensivo para alcanzar las cifras objetivo de PA. La decisión sobre qué asociación escoger se basa fundamentalmente en las características farmacológicas de los diferentes antihipertensivos, en un intento de potenciar la eficacia antihipertensiva minimizando los efectos secundarios. De esta forma se recomienda asociar la mitad de la dosis estándar en caso de diuréticos, betabloqueantes y antagonistas del calcio con dosis usuales de IECA y ARAII⁶ (enalapril 20 mg [dosis usual]/lercanidipino 10 mg [mitad de dosis]). Para la mayor parte de los pacientes que requieren una asociación, la más indicada es la de un diurético con un IECA⁷, pero la combinación IECA/antagonista de calcio también se encuentra entre las asociaciones recomendadas⁶. Por otra parte, el amlodipino es el antagonista de los canales de calcio del que más evidencia se dispone, por lo que sería discutible considerar al lercanidipino un fármaco de elección entre los antagonistas de los canales de calcio.

Los datos publicados sobre la eficacia y seguridad de la asociación son muy limitados. Actualmente, sólo está comercializada la presentación de E 20 mg/L 10 mg lo que no permite hacer escalada de dosis de E. Por otra parte, si se quiere optar por una asociación a dosis fijas, existen comercializadas asociaciones de enalapril con diurético con la misma posología que la de la asociación evaluada.

CONCLUSIÓN

La asociación a dosis fijas de enalapril/lercanidipino (E/L) ha sido autorizada para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes cuya presión arterial no esté adecuadamente controlada con E 20 mg o L 10 mg en monoterapia. No está indicada como tratamiento inicial de la hipertensión.

Existen dos ensayos clínicos publicados donde se evalúa la eficacia de E/L, uno frente a placebo y otro frente a comparador activo: en el primero, el efecto hipotensor de E/L ofrece un efecto aditivo respecto al placebo y al tratamiento en monoterapia de cada uno de los principios activos; en el segundo, se demuestra la no inferioridad de E/L frente a la asociación E/hidroclotiazida en pacientes hipertensos y con diabetes mellitus controlada aunque los criterios de exclusión de este ensayo son muy estrictos y no refleja la población real a la que va dirigido el fármaco.

Las reacciones adversas de E/L son similares a las observadas con uno u otro de sus componentes en monoterapia. En un estudio de farmacovigilancia, las reacciones adversas más frecuentemente registradas fueron edemas (1,7%), cefaleas (1,2%) y sofocos o rubefacción (0,7%), todas de carácter leve-moderado.

Los datos publicados de eficacia y seguridad de la asociación E/L son limitados. Además, actualmente sólo está comercializada la presentación de E 20 mg/L 10 mg, que no permite una escalada de dosis y, por otro lado, si se requiere utilizar una asociación a dosis fijas, hay comercializadas asociaciones de E con un diurético y a un coste inferior al de E/L. Por todo ello, se considera que E/L no aporta ventajas en la indicación para la que ha sido autorizada.

FRASE RESUMEN: “OTRA ASOCIACIÓN MÁS PARA EL AMPLIO MERCADO ANTIHIPERTENSIVO”

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: ★

Importante mejora terapéutica: ★★★

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: ★★

No valorable: información insuficiente ?

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Coripren® 20 mg/10 mg, Lercapress® 20 mg/10 mg y Zanipress® 20 mg/10 mg. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> (consultado: diciembre 2009).
2. Ficha técnica de Coripren® 10 mg/10 mg, Lercapress® 10 mg/10 mg y Zanipress® 10 mg/10 mg. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> (consultado: diciembre 2009).

3. Puig JG, Calvo C, Luurila O, Luurila H, Sulosaari S, Strandberg A, et al. Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo-controlled, randomized, crossover study with four ABPM. *J Hum Hypertens*. 2007; 21(12):917-24.
4. 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*. 2006; 24(1):185-92.
5. Abellán Alemán J, Gil Guillen V, Merino Sánchez J, Llisterri Caro JL, Leal Hernández M, en representación de los investigadores del estudio ZANyCONTROL. Estudio de farmacovigilancia con lercanidipino. Datos del estudio ZANyCONTROL. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2009; 26(3) 105-11.
6. Rotaeché del Campo R, Aguirrezabala Jaca J, Balagué Gea L, Gorroñoigoitia Iturbe A, Idarreta Mendiola I, Mariñelarena Mañeru E, Mozo Avellaned C, Ruiz de Velasco Artaza E, Torcal Laguna J. Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión Arterial (actualización 2007). Osakidetza. GPC. Vitoria-Gasteiz. 2008.
7. Actualización de la guía de práctica clínica sobre hipertensión: recomendaciones para el tratamiento. Información farmacoterapéutica de la comarca (Infac). 2008; 16 (7). Disponible en: <http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es> (consultado: diciembre 2009).

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.

INFORME DE ENALAPRIL/LERCANIDIPINO: TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS

| Referencia (autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población estudiada | Pauta de tratamiento | Variables | Resultados | Comentarios | Escala Jadad |
|--|---|---|---|---|---|--|--|
| Ref. 4. Agrawal R et al. J Hypertens. 2006;24:185-92. | Estudio de no-inferioridad EC multicéntrico, doble ciego, aleatorizado. Objetivo primario: demostrar la no inferioridad de L frente HCTZ añadidos a E en la reducción de la PAD media. | 174 pacientes de 18-80 años, de los cuales 135 pacientes pasan a la fase de aleatorización. Criterios de inclusión: pacientes con DM 1 ó 2 bien controlada e hipertensión arterial leve-moderada. Criterios de exclusión: PAD>110mmHg y/o PAS>180mmHg, hipertensión renal no-diabética, bloqueo AV grado II/III, fibrilación auricular, taquiarritmia, bradicardia, enfermedad cardiovascular, cerebrovascular, gastrointestinal, hematológica, hepática o renal, neoplasia, anomalías en los parámetros de laboratorio, angioedema, hipersensibilidad a los principios activos o sulfonamidas, tratamiento concomitante con inhibidores/inductor del CYP3A4, sales magnésicas o fármacos que afectan a la presión arterial y embarazo. | Los pacientes fueron inicialmente tratados con E 20 mg/día durante 4 semanas (fase simple ciego no controlado), tras dos semanas de tratamiento con placebo (fase simple ciego). Aquellos que no respondieron adecuadamente a E monoterapia (90 mmHg ≤ PAD media ≤ 109 mmHg) fueron aleatorizados (fase doble ciego de grupos paralelos) a recibir durante 20 semanas: - L 10 mg/día + E 20 mg/día (n=69) - HCTZ 12,5 mg/día + E 20 mg/día (n=66) Duración del tratamiento doble ciego: 20 semanas | Variable de medida principal: reducción PAD media a las 20 semanas de tratamiento con E/L o E/HCTZ (semana 24). Variables secundarias: - porcentaje de respondedores (disminución de PAD ≥ 10 mmHg y/o reducción < 90 mmHg) y - porcentaje de pacientes que consiguen la PA objetivo (≤130/85 mmHg): | Análisis de eficacia: Análisis PP: 112 pacientes (L:56 pacientes, HCTZ: 56 pacientes) - Cambio en la PA respecto el basal: PAD: (media [DE]) E/L: -9,3 (7,5) E/HCTZ: -7,4 (8,5) PAS: (media [DE]) E/L: -9,6 (12,19) E/HCTZ: -6,0 (10,9) E/L: 69,6% E/HCTZ: 53,6% (ns; p>0,05) E/L: 30,4% E/HCTZ: 23,2% (ns; p>0,05) | Alto porcentaje de pérdidas: 47 pacientes, de 135 aleatorizados, abandonan; de ellos, sólo 2 lo hacen por RAM. No se explica en qué se basa la elección de 5 mmHg como margen de no-inferioridad. | Total: 3 puntos Aleatorizado: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 |

DE: desviación estándar; E: enalapril; EC: ensayo clínico; HCTZ: hidroclorotiazida; L: lercanidipino; ns: no estadísticamente significativo; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; RAM: reacción adversa medicamentosa.