

BUTIRATO DE CLEVIDIPINO

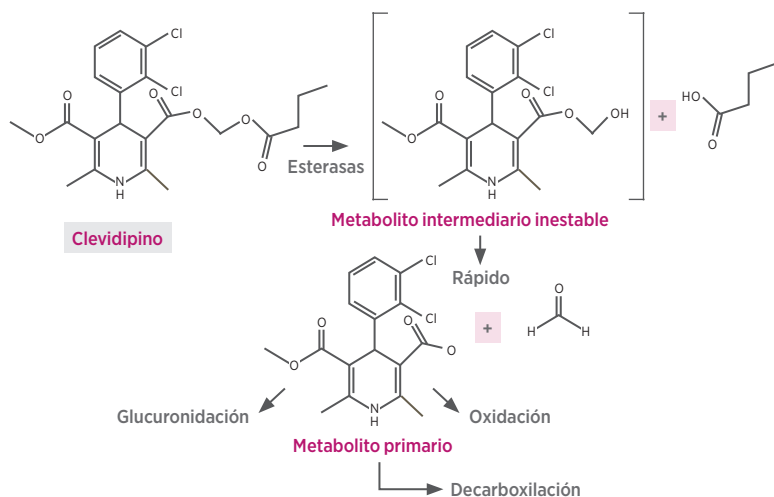
Un agente con propiedades ideales para el control rápido de la hipertensión perioperatoria y en cuidados críticos

Clevidipino es un bloqueador de canales de calcio de tercera generación, de acción ultracorta y administración intravenosa, aprobado para el tratamiento de la hipertensión aguda, especialmente en contextos perioperatorios y de emergencia. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición selectiva de los canales de calcio tipo L en el músculo liso vascular, lo que produce vasodilatación arteriolar sin afectar significativamente la función cardíaca. Clevidipino presenta un inicio y un cese de acción rápidos, un metabolismo independiente de la función hepática o renal, y una farmacocinética lineal. Estas características lo hacen ideal para el control preciso de la presión arterial en situaciones críticas. Estudios clínicos como ESCAPE-1 y ESCAPE-2 demostraron la eficacia y la seguridad de este agente en el manejo de la hipertensión pre y posoperatoria en cirugía cardíaca, con tasas de éxito superiores al 90%. En cuidados intensivos, el estudio VELOCITY confirmó su eficacia en pacientes con hipertensión grave, incluso en presencia de daño de órgano blanco, insuficiencia cardíaca o disfunción renal. Asimismo, el estudio ACCELERATE evidenció su utilidad en individuos con hemorragia intracerebral aguda. Clevidipino mostró un perfil de seguridad favorable, con efectos adversos leves y comparables a los de placebo o de otros antihipertensivos intravenosos. Su dosificación es flexible y permite una transición segura a la terapia antihipertensiva oral. En síntesis, Clevidipino representa un agente antihipertensivo intravenoso con propiedades farmacológicas favorables para el control rápido de la hipertensión arterial perioperatoria y en cuidados críticos.

La emergencia hipertensiva y la hipertensión perioperatoria representan dos cuadros agudos que requieren el control rápido de la presión arterial. La emergencia hipertensiva se define por la elevación de la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) $>180/120$ mmHg, complicada por la evidencia de disfunción inminente o progresiva de órganos blanco.¹ Diferentes intervenciones quirúrgicas, incluida la cirugía cardíaca, se asocian a un aumento agudo de la presión arterial que precisa terapia antihipertensiva inmediata. Se ha establecido que la hipertensión perioperatoria puede ocurrir en hasta el 56% de los pacientes sometidos a cirugía, como resultado del aumento de la resistencia vascular y la activación del sistema nervioso simpático, lo que lleva a una vasoconstricción periférica en aquellos individuos con enfermedad cardíaca o hipertensión preexistente.¹ Sin embargo, sujetos sin hipertensión preexistente también pueden desarrollar un cuadro agudo de elevación de la tensión arterial producto de una inhibición insuficiente de los estímulos nociceptivos durante la inducción de la anestesia.¹ La hipertensión relativa a la intervención quirúrgica se vincula con aumento de la morbilidad y la mortalidad perioperatorias, cancelación de procedimientos quirúrgicos y aumento de los costos relativos al tratamiento.² El control preciso de la hipertensión arterial con agentes antihipertensivos intravenosos es vital en cuidados críticos y de emergencia, especialmente en pacientes sometidos a una cirugía de alto riesgo y en aquellos con emergencia hipertensiva.³ Las características de un agente antihipertensivo intravenoso ideal incluyen rápido inicio y finalización de acción, bajo riesgo de hipotensión, interacción mínima con otros medicamentos, ausencia de reacciones adversas, amplia ventana terapéutica, facilidad de titulación, preservación de las funciones renal y hepática, selectividad, bajo costo, posibilidad de fácil transición a la terapia oral, respuesta predecible y ausencia de efectos sobre la presión intracraneal.² Butirato de Clevidipino es un bloqueador intravenoso de los canales de calcio de tercera generación, de acción ultracorta y con selectividad para la vasodilatación arteriolar, que fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en agosto de 2008 para el tratamiento de la hipertensión grave cuando el uso de terapia oral no es factible o deseable.^{1,3}

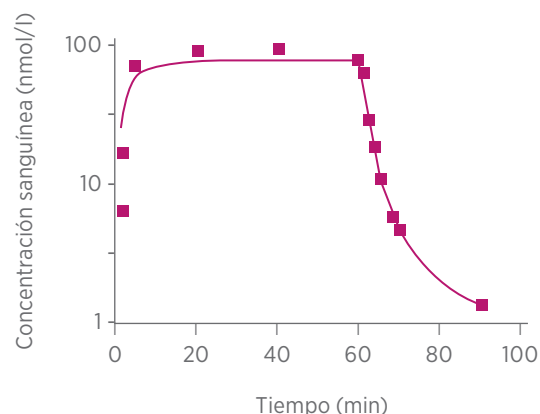
Un agente con propiedades ideales para el control rápido de la hipertensión perioperatoria y en cuidados críticos

FIGURA 1. Estructura y metabolismo de Clevidipino



Adaptado de Noviwaty I, y cols. *Expert Opin Pharmacother* 2008⁵

FIGURA 2. Concentraciones plasmáticas de Clevidipino durante y después de la interrupción de la infusión en un paciente representativo



Adaptado de Ericsson H, y cols. *Eur J Clin Pharmacol* 1999⁸

Características fisicoquímicas

Butirato de Clevidipino es una mezcla racémica de efecto antihipertensivo equipotente de dos enantiómeros, R-Clevidipino y S-Clevidipino (**Figura 1**).^{4,5} Debido a su baja hidrosolubilidad, Clevidipino está formulado en una emulsión de aceite-en-agua que contiene aceite de soja (200 mg/ml), glicerina (22.5 mg/ml), fosfolípidos de yema de huevo purificados (12 mg/ml), ácido oleico (0.3 mg/ml), hidróxido de sodio para el ajuste del pH y edetato disódico (0.05 mg/ml) para la inhibición del crecimiento bacteriano hasta 12 horas.⁴

Propiedades farmacocinéticas

La estructura química de Clevidipino es similar a la de felodipino, otro bloqueador de canales de calcio de tipo dihidropiridínico.⁵ La diferencia entre ambos fármacos es que Clevidipino contiene un enlace éster cuya hidrólisis permite que se metabolice rápidamente en los tejidos extravasculares y en la sangre a un metabolito carboxílico inactivo (**Figura 1**).^{5,6} Como resultado de su administración intravenosa y su rápida degradación, Clevidipino tiene un rápido inicio y cese de acción, independientemente de la duración de la infusión.⁴

Clevidipino es metabolizado por esterasas sanguíneas y tisulares, presentando un aclaramiento sanguíneo que es aproximadamente tres veces mayor que el flujo sanguíneo hepático. Como resultado, Clevidipino presenta una vida media de eliminación sistémica ultracorta, propiedad que fue confirmada tanto en estudios *in vitro* como en humanos.³ Luego de la interrupción de la infusión, la disminución de la concentración arterial de Clevidipino sigue un patrón bifásico, con una fase de eliminación inicial que representa del 85% al 90% de la eliminación del fármaco, de una duración aproximada de 1 minuto, y una segunda etapa de eliminación terminal con una vida media de 15 minutos, que representa del 10% al 15% restante (**Figura 2**).^{4,7,8} El volumen de distribución de Clevidipino en el estado estacionario es de 0.17 l/kg y la unión a proteínas plasmáticas, >99.5%. Los metabolitos de Clevidipino son excretados principalmente por vía renal (63-74%) y, en menor medida, por vía fecal (7-22%).³ Un aspecto destacable es que la farmacocinética de Clevidipino es lineal en un amplio rango de dosis y los parámetros farmacocinéticos no se modifican con la duración de la infusión. Teniendo en cuenta estas propiedades de Clevidipino, es poco probable que su eliminación se vea afectada por insuficiencia hepática o renal, y no se requiere ajuste de dosis en pacientes con deterioro de la función de órganos depuradores.⁶

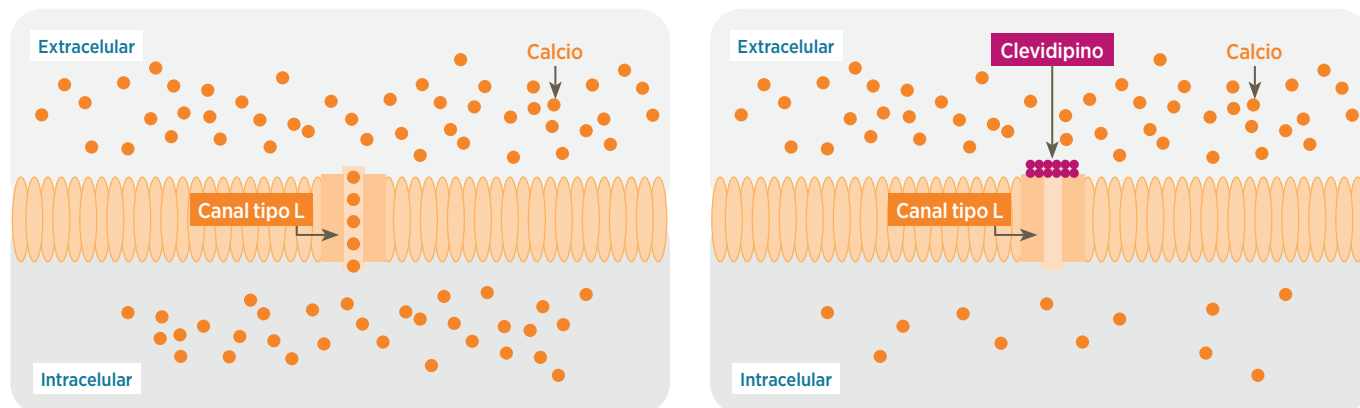
Propiedades farmacodinámicas

Clevidipino inhibe la entrada celular de calcio como resultado del bloqueo de los canales de calcio de tipo L dependientes del voltaje (**Figura 3**).^{3,6} Los canales de calcio de tipo L representan el subtipo dominante de canales,

BUTIRATO DE CLEVIDIPINO

Un agente con propiedades ideales para el control rápido de la hipertensión perioperatoria y en cuidados críticos

FIGURA 3. Mecanismo de acción de Clevidipino



1. En ausencia de Clevidipino se produce el influjo de calcio a través del canal de calcio tipo L durante la despolarización.
2. El ingreso de calcio estimula la liberación del ion desde el almacenamiento interno, causando contracción muscular

1. Clevidipino inhibe el influjo de calcio a través de canales de calcio tipo L.
2. La inhibición de la entrada de calcio genera dilatación, que resulta en disminución de la resistencia arterial y de la presión intraventricular.

Adaptado de Ndefo UA, y cols. *Am J Health Syst Pharm* 2010³

y se expresan en baja densidad en el músculo cardíaco y en densidad relativamente alta en el músculo vascular espontáneamente activo.³ Clevidipino es un bloqueador del canal de calcio tipo L dihidropiridínico, el cual tiene mayor selectividad por el músculo liso vascular, respecto del tejido cardíaco.³ Así, la inhibición de la entrada de calcio a la célula muscular lisa resulta en la dilatación de las arteriolas periféricas y la disminución de la presión arterial e intraventricular.³

Se ha establecido que, en el caso de Clevidipino, el grado de inhibición de la corriente de calcio a través del canal tipo L es dependiente del voltaje, siendo entre 3 y 6 veces más potente cuando el potencial de reposo de la célula se eleva de -80 a -40 mV, una propiedad que podría explicar la razón por la cual el bloqueador cálcico reduce selectivamente la contractilidad del músculo liso vascular, considerando que el potencial de reposo de las células musculares lisas vasculares es menos negativo que el de los miocitos cardíacos.^{5,9} Así, Clevidipino es altamente vasoselectivo en comparación con otros antagonistas del calcio (**Tabla 1**).⁵

TABLA 1. Potencia inhibitoria vascular y miocárdica de diferentes bloqueadores de canales de calcio

Fármaco	pCl ₅₀ *		Relación de Cl ₅₀
	Vascular	Miocárdico	Selectividad
Clevidipino	6.37	4.69	48
Verapamilo	6.60	6.49	1.4
Felodipino	7.47	5.40	118
Nifedipino	7.62	6.47	14
Diltiazem	6.36	5.50	7

*pCl₅₀ es el logaritmo negativo de la concentración molar capaz de reducir en 50% (Cl₅₀) la fuerza espontánea integrada de la vena porta aislada de la rata (vascular) y la fuerza contráctil máxima del músculo papilar del ventrículo izquierdo de la rata (miocardio).

Adaptado de Noviwatny I, y cols. *Expert Opin Pharmacother* 2008⁵

Efectos hemodinámicos

Los efectos hemodinámicos de Clevidipino fueron evaluados en un estudio dosis-respuesta que incluyó pacientes sometidos a cirugía cardíaca con hipertensión posoperatoria. El objetivo primario del estudio fue la caracterización de la relación dosis-respuesta de Clevidipino y su impacto en los parámetros hemodinámicos de esta población específica. Los participantes fueron asignados al azar para recibir placebo o Clevidipino en diferen-

TABLA 2. Cambios en los parámetros hemodinámicos en función de la dosis

Parámetro hemodinámico	Placebo	Dosis de Clevidipino ($\mu\text{g/kg/min}$)				
		0.05	0.18	0.32	1.37	3.19
Δ FC (latidos/min)	0.7 (2.3)	0.4 (3.2)	-0.4 (2.4)	0.1 (7.8)	0 (8.2)	-2.8 (15.5)
Δ PAM (mmHg)	-3.0 (8.8)	1.2 (6.4)	3 (9.2)	7.5 (20.6)	25.5* (14.9)	32.7† (17.8)
Δ IC (l/min/m ²)	3.6 (6.2)	4.4 (53.9)	1.1 (11.6)	16.8 (30.0)	11.1 (18.7)	0 (23.2)
Δ RVS (dyn·s·cm ⁻⁵)	0.8 (22.9)	5.9 (9.8)	7.5 (12.0)	25.8 (17.4)	37.0† (13.9)	34.8† (21.3)
Δ RVP (dyn·s·cm ⁻⁵)	7.4 (160.4)	-1.3 (61.2)	-14.5 (54.8)	1.4 (41.2)	-3.1 (54.2)	-15.9 (64.7)
Δ PVC (mmHg)	0.3 (0.2)	0.2 (0.2)	0.1 (0.8)	0.0 (0.9)	0.1 (0.5)	0.2 (0.8)
Δ POAP (mmHg)	-0.2 (0.2)	0.6 (0.7)	0.2 (0.8)	0.0 (1.4)	0.1 (1.0)	0.1 (0.4)

FC: Frecuencia cardiaca; IC: Índice cardiaco; PAM: Presión arterial media; POAP: Presión de oclusión de la arteria pulmonar; PVC: Presión venosa central; RVP: Resistencia vascular pulmonar; RVS: Resistencia vascular sistémica.

Los datos se presentan como porcentaje promedio (desvío estándar) de disminución (PAM, RVS, RVP, PVC, POAP) o aumento (FC, IC).

*Cambios en MAP significativamente diferentes versus placebo, 0.0108 y 0.0192 mg/kg/h; †Cambios en MAP significativamente diferentes versus placebo, 0.003, 0.0108, 0.0192 mg/kg/h; ‡Cambios en RVS significativamente diferentes de las dosis de 0.003 y 0.0108 mg/kg/h.

Adaptado de Bailey JM, y cols. *Anesthesiology* 2002¹⁰

tes velocidades de infusión, realizándose mediciones seriadas de la presión arterial media (PAM), la resistencia vascular sistémica (RVS) y otros parámetros hemodinámicos.¹⁰ En individuos con hipertensión posquirúrgica relacionada con cirugía cardiaca, Clevidipino indujo una reducción dosis-dependiente de la PAM y la RVS (**Tabla 2**).¹⁰ Un aspecto destacable es que el tratamiento con Clevidipino no se asoció a alteraciones significativas en la frecuencia cardiaca, la presión venosa central, la presión de oclusión de la arteria pulmonar, ni en el índice cardiaco. El análisis farmacocinético reveló que Clevidipino exhibe un rápido inicio de acción y una alta tasa de eliminación.¹⁰ Así, los efectos hemodinámicos de este agente son consistentes con un mecanismo de acción relacionado predominantemente con una reducción de la resistencia vascular sistémica, con poco o ningún efecto sobre el gasto cardiaco.³ Como resultado, Clevidipino reduce específicamente la poscarga manteniendo la precarga, resultando en un incremento del gasto cardiaco, lo que representa una ventaja en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos cardiacos.³

A nivel cardiaco, Clevidipino acorta el período QT del electrocardiograma y tiene mayor efecto inotrópico que cronotrópico. Este fármaco también ejerce un efecto inhibitorio sobre la reabsorción tubular renal, resultando en diuresis y poliuria.⁴

Eficacia clínica

La eficacia clínica de Clevidipino para el control rápido de la hipertensión aguda en pacientes perioperatorios o en situaciones de emergencia o urgencia hipertensiva fue establecida en numerosos estudios clínicos. La aprobación del fármaco se basó en los resultados de 6 estudios clínicos que evaluaron la eficacia y la seguridad de la infusión continua de una emulsión inyectable de butirato de Clevidipino en diferentes situaciones de hipertensión aguda.¹¹

Eficacia en el control de la hipertensión preoperatoria

El estudio multicéntrico ESCAPE-1, de diseño aleatorio, doble-ciego y controlado con placebo, evaluó la eficacia y la tolerabilidad de Clevidipino en el tratamiento de la hipertensión preoperatoria. Se incluyeron 105 participantes programados para cirugía cardiaca con hipertensión actual o reciente que presentaron un valor de PAS ≥ 160 mmHg después de la inserción de un catéter arterial; estos pacientes fueron asignados al azar a la infusión continua de Clevidipino (0.024–0.48 mg/kg/h) o placebo (emulsión lipídica al 20%) durante al menos 30 min, con la finalidad de lograr una reducción de la PAS $\geq 15\%$ respecto del valor basal.¹² La infusión de Clevidipino fue iniciada en una velocidad de 0.024 mg/kg/h, permitiéndose ajustes según la tolerabilidad del paciente, con una duplicación de la dosis cada 90 segundos hasta alcanzar una velocidad de 0.192 mg/kg/h.¹¹ Las dosis más altas se ajustaron en incrementos de 0.09 mg/kg/h hasta una velocidad máxima de 0.48 mg/kg/h.¹¹ El fracaso terapéutico fue definido como la imposibilidad de reducir la PAS en $\geq 15\%$ respecto del valor basal o la interrupción de la infusión por cualquier motivo.¹²

Los hallazgos del estudio ESCAPE-1 demostraron que Clevidipino se asocia a una tasa de éxito 5.3 veces superior en el control de la presión arterial en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, en comparación con placebo (**Tabla 3**). En efecto, solo 7.5% de los participantes tratados con Clevidipino mostraron una eficacia insuficiente y no alcanzaron una reducción de la PAS $\geq 15\%$ respecto del valor basal (**Tabla 3**).¹² La disminución máxima de la PAM durante el período de 30 minutos de tratamiento fue significativamente mayor con Clevidipino, respecto de placebo (31.2% *versus* 11.2%; $p < 0.0001$).¹² Los individuos asignados a la infusión de Clevidipino requirieron con menor frecuencia la administración de un vasodilatador o betabloqueador concomitante en comparación con el grupo placebo (3.8% *versus* 19.2%).¹²

La infusión de Clevidipino logró alcanzar la meta de PAS con una mediana de tiempo de 6 minutos, lo que indica un inicio de acción rápido. La rapidez de acción de este agente es particularmente importante en el contexto preoperatorio, donde se precisa un control rápido de la presión arterial.¹² La mediana de tiempo para el grupo placebo no pudo ser estimada debido a que muy pocos sujetos alcanzaron la meta preestablecida de una reducción de la PAS $\geq 15\%$ respecto del valor basal (**Tabla 3**).¹² Teniendo en cuenta estos resultados, el estudio ESCAPE-1 demostró que Clevidipino es un tratamiento eficaz y bien tolerado para la hipertensión preoperatoria en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Su rápido inicio de acción, su alta eficacia y la baja tasa de fracaso del tratamiento lo convierten en una opción valiosa en este contexto clínico.¹²

Eficacia en el control de la hipertensión posoperatoria

La eficacia clínica de Clevidipino en el control de la hipertensión posoperatoria en pacientes sometidos a cirugía cardíaca fue evaluada en el estudio clínico multicéntrico ESCAPE-2, que tuvo un diseño aleatorio, doble-ciego y controlado con placebo.¹³ El estudio incluyó un total de 206 pacientes que fueron sometidos a intervención quirúrgica cardíaca –cirugía de *bypass* de arteria coronaria (CABG) con o sin bomba, cirugía CABG mínimamente invasiva y/o cirugía de reemplazo o reparación de válvula–, entre los cuales 110 cumplieron con los criterios de inclusión posaleatorización, definidos por PAS ≥ 140 mmHg dentro de las 4 horas posteriores al ingreso posquirúrgico y necesidad clínica de reducir la PAS en $\geq 15\%$ con respecto al valor basal.¹³ Los participantes fueron asignados al azar a recibir una infusión de Clevidipino (0.024–0.48 mg/kg/h) o placebo (emulsión lipídica al 20%) durante un período de 30 minutos, con la posibilidad de extenderse hasta 1 hora en caso de no alcanzarse la meta terapéutica.¹³ El objetivo primario del estudio fue la tasa de fracaso terapéutico, definido como la incapacidad de disminuir la PAS en $\geq 15\%$ con relación al valor inicial o la interrupción del tratamiento del estudio por cualquier motivo dentro de los 30 minutos posteriores al inicio del fármaco.¹³

Los hallazgos del estudio demostraron que el grupo de pacientes tratados con Clevidipino evidenció una menor incidencia de fracaso terapéutico en comparación con el grupo placebo (8.2% *versus* 79.6%, $p < 0.0001$) (**Tabla 4**).¹³ El éxito de la terapia, definido como la reducción de la PAS $\geq 15\%$ con respecto al valor basal sin problemas de seguridad, ascendió a 91.8% de los individuos que recibieron Clevidipino *versus* solo 20.4% en el grupo placebo (**Tabla 4**).¹³ La mediana del tiempo hasta alcanzar la meta de PAS fue de 5.3 minutos con Clevidipino y no pudo ser estimada en el grupo placebo debido al bajo número de participantes que lograron la meta de PAS preestablecida. Durante el período de tratamiento, la reducción máxima de la PAM registrada en los sujetos asignados a Clevidipino fue de 28.9% en comparación con 8.7% en el grupo placebo ($p < 0.0001$). Casi todos los pacientes tratados con Clevidipino (94.7%) alcanzaron la meta de PAS con una velocidad de infusión de ≤ 0.096 mg/kg/h.¹³ En el estudio ESCAPE-2 no se evidenció la presencia de taquicardia refleja en el grupo de pacientes asignados a la infusión de Clevidipino durante el período de tratamiento de 30 minutos (**Figura 4**). La mediana de frecuen-

TABLA 3. Estudio ESCAPE-1. Resultados de eficacia en la población por intención de tratar modificada

Parámetro	Clevidipino (n = 53)	Placebo (n = 52)	Valor p
Fracaso terapéutico, todos los casos	7.5%	82.7%	<0.0001
Falta de eficacia	0	34.6%	<0.0001
Eficacia insuficiente	7.5%	48.1%	<0.0001
Seguridad	0	0	NA
Éxito terapéutico	92.5%	17.3%	<0.0001
Tiempo hasta la PAS (min), mediana (IC de 95%)	6 (6-8)	NE	NA

IC: Intervalo de confianza; NA: No aplicable; NE: No estimable; PAS: Presión arterial sistólica.

Adaptado de Levy JH, y cols. *Anesth Analg* 2007¹²

TABLA 4. Estudio ESCAPE-2. Resumen de los objetivos finales en la población por intención de tratar modificada

Parámetro	Clevidipino (n = 61)	Placebo (n = 49)	Valor p
Fracaso terapéutico, todas las causas ^a	8.2%	79.6%	<0.0001
Falta de eficacia	0%	75.5%	<0.0001
Eficacia insuficiente	3.3%	4.1%	1.0000
Problemas de seguridad	4.9%	0%	0.2521
Éxito del tratamiento	91.8%	20.4%	<0.0001
Tiempo hasta la meta de PAS ^b (min), mediana (IC de 95%)	5.3 (4-7)	NE ^c	<0.0001

^a Interrupción prematura y permanente de la infusión del tratamiento asignado debido a la falta de eficacia (aumento, sin cambios o cambio nominal en la PAS); por motivos de seguridad; o debido a la eficacia insuficiente (incapacidad de disminuir la PAS $\geq 15\%$ desde el inicio) dentro del período de tratamiento de 30 minutos.

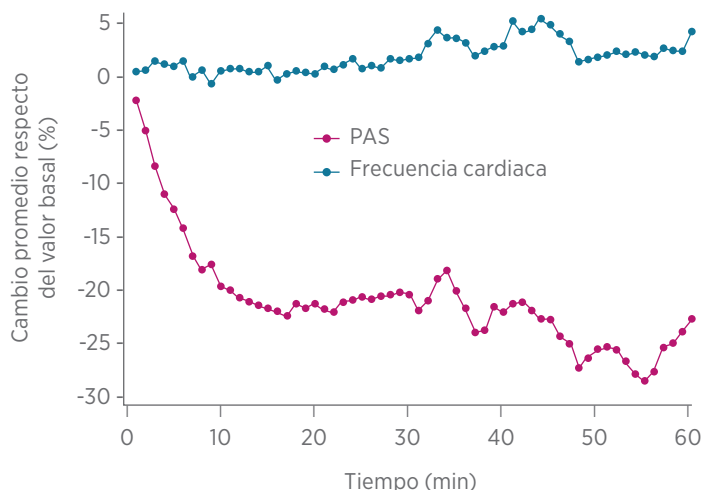
^b Tiempo hasta la primera reducción de la PAS $\geq 15\%$ desde el inicio.

^c No estimable debido a que muy pocos pacientes lograron la meta de PAS preestablecida.

IC: Intervalo de confianza; NE: No estimable; PAS: Presión arterial sistólica.

Adaptado de Singla N, y cols. *Anesth Analg* 2008¹³

FIGURA 4. Estudio ESCAPE-2. Cambio en la PAS y la frecuencia cardiaca durante el período de 30 minutos de infusión de Clevidipino



Adaptado de Singla N, y cols. *Anesth Analg* 2008¹³

vadas (Tabla 5). No se detectaron diferencias en el metabolismo del lactato miocárdico o la extracción de oxígeno entre el tratamiento con Clevidipino y la terapia con nitroprusiato de sodio (Tabla 5).¹⁴ En la fase normotensiva, Clevidipino indujo una disminución dosis-dependiente de la PAM ($\approx 19\%$), la RVS ($\approx 27\%$) y la resistencia vascular pulmonar ($\approx 15\%$), acompañada de un aumento en el volumen sistólico (10%), pero sin incremento reflejo de la frecuencia cardiaca ni cambios en la precarga cardiaca.¹⁴ Clevidipino generó una vasodilatación coronaria directa, resultando en una reducción en la extracción de oxígeno del miocardio del 54% al 45% (Tabla 6).¹⁴ La eficacia de Clevidipino en el control de la hipertensión perioperatoria en pacientes sometidos a cirugía cardia-

cia cardiaca más alta durante el período de infusión de 30 minutos de Clevidipino fue de 93 latidos por minuto (lpm), en comparación con 90 lpm registrados en el período basal.¹³ En síntesis, los hallazgos del estudio ESCAPE 2 establecen que Clevidipino es efectivo y seguro para el tratamiento rápido de la hipertensión posoperatoria aguda en individuos sometidos a cirugía cardiaca.¹³

Los efectos hemodinámicos coronarios y sistémicos de Clevidipino en el tratamiento de la hipertensión después de la cirugía de *bypass* de la arteria coronaria fueron comparados con los de nitroprusiato de sodio en un estudio cruzado. Se reclutaron dieciocho pacientes programados para CABG electiva, que fueron estudiados en dos fases diferentes separadas por 53 ± 14 min. En la primera fase, los participantes fueron hipertensos y requirieron tratamiento vasodilatador con dosis individualizadas de nitroprusiato de sodio. En esta etapa, el estudio utilizó un diseño cruzado, en el cual la PAM se controló inicialmente con nitroprusiato de sodio, seguido de Clevidipino y, finalmente, de nuevo con nitroprusiato de sodio, para mantener la PAM entre 70 mmHg y 80 mmHg. En la segunda fase, en individuos normotensos, definidos por una PAS < 140 mmHg, se evaluaron los efectos hemodinámicos y metabólicos cardíacos de las tasas de infusión incrementales de Clevidipino (0.0225, 0.045, 0.09 y 0.18 mg/kg/h).¹⁴ Los investigadores evaluaron la hemodinamia central, el flujo sanguíneo miocárdico y el metabolismo cardíaco durante el tratamiento con nitroprusiato de sodio o Clevidipino. En esta fase 2 del estudio se determinó la relación dosis-respuesta de Clevidipino sobre la hemodinamia sistémica y pulmonar, el flujo sanguíneo miocárdico y el metabolismo cardíaco.¹⁴

Con una meta de PAM de 75 mmHg, la RVS y la frecuencia cardiaca fueron más bajas con Clevidipino que con nitroprusiato de sodio, mientras que la precarga, el volumen sistólico y la resistencia vascular pulmonar fueron más ele-

BUTIRATO DE CLEVIDIPINO

Un agente con propiedades ideales para el control rápido de la hipertensión perioperatoria y en cuidados críticos

TABLA 5. Efectos de nitroprusiato de sodio y Clevidipino sobre la hemodinamia central, el flujo sanguíneo miocárdico y el metabolismo cardiaco después de la cirugía de la arteria coronaria (n = 13)

Parámetro	Nitroprusiato de sodio 1	Clevidipino	Nitroprusiato de sodio 2
Presión arterial sistólica (mmHg)	106 ± 3	108 ± 4	106 ± 2
Presión arterial media (mmHg)	74 ± 1	76 ± 1	73 ± 2
Presión arterial diastólica (mmHg)	59 ± 2	57 ± 1	57 ± 2*
Presión arterial pulmonar media (mmHg)	20 ± 1	24 ± 1***	20 ± 1
Presión venosa central (mmHg)	8 ± 1	10 ± 1***	8 ± 1
Presión de oclusión de la arteria pulmonar (mmHg)	11 ± 1	13 ± 1**	11 ± 1
Frecuencia cardiaca (lpm)	84 ± 3	82 ± 3*	84 ± 3
Gasto cardiaco (l/min)	5.0 ± 0.2	5.4 ± 0.3*	5.0 ± 0.3
Volumen sistólico (ml/latido)	61 ± 4	69 ± 4**	61 ± 3
Volumen telediastólico del ventrículo derecho (ml)	188 ± 11	208 ± 10*	183 ± 10
Resistencia vascular pulmonar (dyn · s · cm ⁻⁵)	140 ± 11	174 ± 14*	151 ± 8
Resistencia vascular sistémica (dyn · s · cm ⁻⁵)	1081 ± 64	980 ± 68*	1068 ± 66
Presión parcial de oxígeno arterial (kPa)	17.2 ± 1.5	17.3 ± 1.7	18.5 ± 1.9
Fracción de derivación intrapulmonar (%)	14.9 ± 2.2	16.1 ± 2.3	14.1 ± 2.4
Presión de perfusión coronaria	63 ± 2	62 ± 2	62 ± 2
Flujo del seno coronario (ml/min)	190 ± 16	217 ± 16	194 ± 16
Flujo de la gran vena cardiaca (ml/min)	90 ± 8	93 ± 8	90 ± 8
Extracción regional de lactato miocárdico (%)	2.1 ± 2.1	3.9 ± 1.6	4.2 ± 1.9
Captación regional de lactato miocárdico (μmol/min)	1.8 ± 1.7	3.6 ± 1.6	4.4 ± 1.9
Consumo regional de oxígeno miocárdico (ml/min)	7.0 ± 0.6	6.8 ± 0.5	6.5 ± 0.4
Extracción regional de oxígeno miocárdico (%)	50.3 ± 1.8	49.4 ± 2.4	50.8 ± 1.7

*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001, Clevidipino y nitroprusiato de sodio 2 versus nitroprusiato de sodio 1.

Adaptado de Kieler-Jensen N, y cols. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000¹⁴

TABLA 6. Efectos de Clevidipino sobre el flujo sanguíneo miocárdico y el metabolismo cardiaco después de la cirugía de la arteria coronaria

Parámetros	Tasa de infusión de Clevidipino (μg/kg/min)					
	0	0.375	0.75	1.5	3.0	0 (posfármaco)
Presión de perfusión coronaria (mmHg)	72 ± 3	66 ± 3*	62 ± 3**	59 ± 2**	56 ± 2**	66 ± 2*
Flujo del seno coronario (ml/min)	221 ± 20	229 ± 24	237 ± 29	266 ± 38	304 ± 59*	241 ± 16
Flujo de la gran vena cardiaca (ml/min)	103 ± 16	109 ± 20	113 ± 21	102 ± 11	111 ± 11	92 ± 8
Extracción regional de oxígeno miocárdico (%)	54 ± 2	52 ± 2	50 ± 2*	48 ± 3***	45 ± 3***	51 ± 2
Consumo regional de oxígeno miocárdico (ml/min)	8.2 ± 1.6	8.5 ± 2.1	8.6 ± 2.1	7.1 ± 0.9	7.1 ± 0.8	6.9 ± 0.7
Extracción regional de lactato miocárdico (%)	5 ± 3	4 ± 2	3 ± 2	1 ± 2	0 ± 1	3 ± 2
Captación regional de lactato miocárdico (μmol/min)	4 ± 3	4 ± 2	4 ± 3	2 ± 1	0 ± 1	2 ± 1

*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001, control versus 0.375, 0.75, 1.5, 3.0 μg/kg/min y control posfármaco.

Adaptado de Kieler-Jensen N, y cols. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000¹⁴

ca fue comparada con tres agentes antihipertensivos intravenosos convencionales (nitroglicerina, nitroprusiato sódico y nicardipino) en el estudio ECLIPSE. Clevidipino demostró aportar un mejor control de la presión arterial que la infusión de nitroglicerina ($p = 0.0006$) o nitroprusiato de sodio ($p = 0.00027$), y similar en comparación con nicardipino, pero con un control más estricto.⁴ En cuanto a la tasa de mortalidad, Clevidipino se asoció a una menor incidencia de muerte dentro de los primeros 30 días luego de la cirugía cardiaca con respecto a nitroprusiato de sodio (1.7% versus 4.7%; $p = 0.046$).⁶

Eficacia en el tratamiento de la hipertensión grave en cuidados intensivos

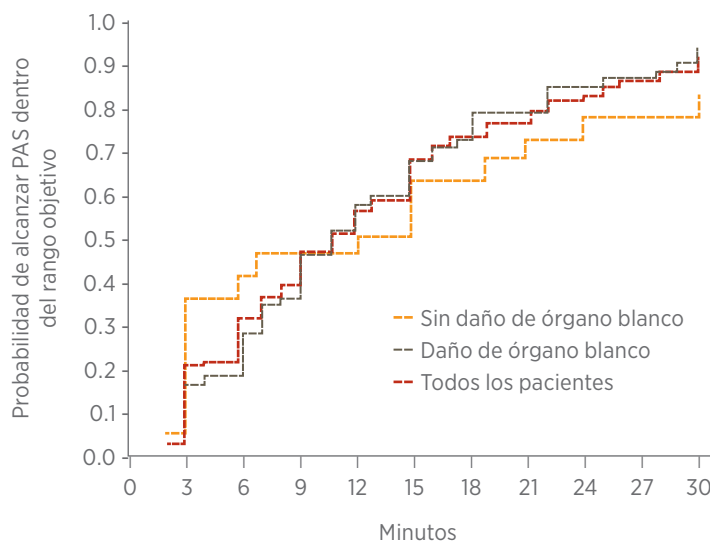
La eficacia de la infusión de Clevidipino en el control rápido de la hipertensión grave en pacientes internados en emergencia o unidad de cuidados intensivos ha sido demostrada en diferentes estudios clínicos. El estudio VELOCITY, de diseño abierto, evaluó la seguridad y la eficacia de Clevidipino intravenoso en el tratamiento de 131 participantes con hipertensión grave (PAS >180 mmHg y/o PAD >115 mmHg), con o sin daño de órgano blanco.¹⁵ El fármaco se administró para alcanzar un valor de PAS dentro del rango objetivo predeterminado y específico para cada individuo. La infusión de Clevidipino se inició en una velocidad de 2 mg/h, con titulación según necesidad y con la duplicación de la dosis cada 3 minutos hasta un máximo de 32 mg/h durante 30 minutos. La terapia con Clevidipino fue continuada durante un total de 18 a 96 horas.¹⁵ Los criterios de valoración primarios del estudio fueron el porcentaje de sujetos en los que la PAS disminuyó por debajo del límite inferior del rango objetivo inicial dentro de los 3 minutos posteriores al inicio de la infusión (seguridad) y el porcentaje de aquellos en los que la PAS alcanzó el rango objetivo preespecificado dentro de los 30 minutos posteriores al inicio de la infusión (eficacia).¹⁵

La mayoría de los participantes (81%) incluidos en el estudio VELOCITY presentaron hipertensión aguda y daño de órgano blanco demostrable. Dentro de los 30 minutos posteriores al inicio de la infusión de Clevidipino, 88.9% de los individuos alcanzaron el rango objetivo preespecificado de presión arterial, requiriendo una mediana de tiempo de 10.9 minutos (**Figura 5**).¹⁵ Con relación al criterio de valoración primario de seguridad, solo 1.6% de los sujetos tratados con Clevidipino reportaron una disminución de la PAS por debajo del límite inferior del rango objetivo inicial.¹⁵ Por otro lado, 92.3% de los pacientes que recibieron ≥18 horas de infusión de Clevidipino no necesitaron antihipertensivos intravenosos concomitantes.¹⁵ La transición exitosa a la terapia antihipertensiva oral, definida por permanecer con PAS dentro del rango objetivo 6 horas después de suspender la infusión de Clevidipino, ascendió a 91.3% (115/126).¹⁵

Dos análisis complementarios del estudio VELOCITY evaluaron la eficacia y la seguridad de la infusión de Clevidipino en subgrupos con hipertensión grave asociada a insuficiencia cardíaca aguda y a enfermedad renal.^{16,17} Específicamente, 17 pacientes de la población con intención de tratar modificada del estudio VELOCITY presentaron insuficiencia cardíaca aguda vinculada a hipertensión grave.¹⁶ En este subgrupo de individuos, la infusión con Clevidipino logró que 94.1% de ellos alcanzaran una PAS dentro del rango objetivo preestablecido específico del paciente, con una mediana de tiempo de 11.3 minutos. Ningún sujeto reportó una PAS por debajo de la meta terapéutica dentro de los 3 minutos de iniciada la infusión.¹⁶ Luego de 18 horas de iniciada la infusión, Clevidipino redujo la

PAS en 49.9 mmHg (25.4%) respecto del valor basal en 16 personas con insuficiencia cardíaca aguda.¹⁶ El promedio de frecuencia cardíaca registrado en la población de participantes con insuficiencia cardíaca aguda del estudio VELOCITY fue de 92 lpm en el período basal y de 88 lpm y 101 lpm luego de 3 y 30 minutos de infusión de Clevidipino, respectivamente.¹⁶ Entre los 126 individuos del estudio VELOCITY, 24 tenían disfunción renal y 13 requirieron diálisis.¹⁷ En comparación con la población global, los pacientes con enfermedad renal presentaron una hipertensión más grave, con una PAS y una PAD promedio de 210/120 mmHg. La mayoría de los sujetos con disfunción renal (90.5%) logró alcanzar el rango objetivo inicial de PAS dentro de los 30 minutos posteriores al inicio de la infusión de

FIGURA 5. Estudio VELOCITY. Probabilidad de alcanzar una PAS incluida en el rango objetivo dentro de los 30 minutos (población por intención de tratar modificada)



Adaptado de Pollack CV, y cols. *Ann Emerg Med* 2009¹⁵

BUTIRATO DE CLEVIDIPINO

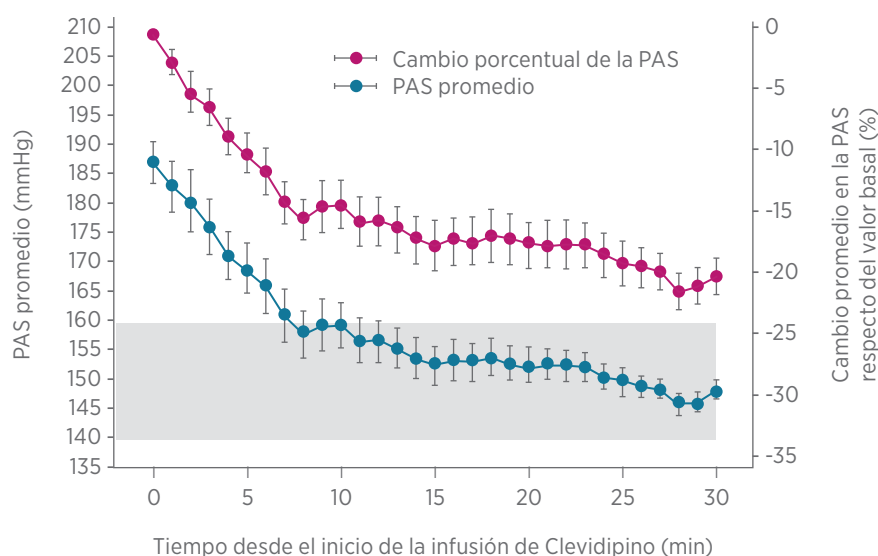
Un agente con propiedades ideales para el control rápido de la hipertensión perioperatoria y en cuidados críticos

TABLA 7. Estudio VELOCITY. Resultados de eficacia en pacientes con hipertensión grave y disfunción renal

	Todos los pacientes n = 117	Pacientes sin disfunción renal n = 95	Pacientes con disfunción renal n = 22
	n = 117	n = 95	n = 22
Tiempo para alcanzar por primera vez el rango objetivo inicial de PAS después del inicio de Clevidipino; min, mediana (IC de 95%)	10.9 (9.0-15.0)	11.1 (9.0-15)	8.5 (7-17)
Pacientes que alcanzaron el rango objetivo inicial de PAS dentro de los 30 min del inicio de Clevidipino; n (%)	104 (88.9)	85 (89.5)	19 (86.4)
	n = 112	n = 91	n = 21
Pacientes que alcanzaron el rango objetivo inicial de PAS dentro de los 30 min del inicio de Clevidipino (excluyendo pacientes con desviaciones del protocolo), n (%)	101 (90.2)	82 (90.1)	19 (90.5)
	n = 110	n = 89	n = 21
Disminución media de la PAS a los 3 min de la infusión de Clevidipino; mmHg, promedio (%)	11.8 (5.9)	12.9 (6.4)	7.0 (3.5)
	n = 48	n = 40	n = 8
Disminución media de la PAS a los 30 min de la infusión de Clevidipino; mmHg, promedio (%)	44.8 (21.1)	42.9 (20.2)	54.0 (25.6)

PAS: presión arterial sistólica. Adaptado de Frank Peacock W 4th, y cols. *Blood Press Suppl* 2011¹⁷

FIGURA 6. Estudio ACCELERATE. Evolución de la PAS en la población con intención de tratar modificada



PAS: presión arterial sistólica. Adaptado de Graffagnino C y cols. *Cerebrovasc Dis* 2013¹⁸

Clevidipino.¹⁷ La PAS disminuyó significativamente durante los primeros 30 minutos de la infusión, manteniéndose durante las 18 horas de tratamiento. Es de destacar que la mayoría de los participantes (87.5%) pudo cambiar a la terapia antihipertensiva oral dentro de las 6 horas posteriores a la suspensión de Clevidipino.¹⁷ Ningún paciente con disfunción renal registró hipotensión dentro de los 3 minutos de iniciada la infusión de Clevidipino.¹⁷ Durante la infusión, la PAS media disminuyó 7.0 mmHg (3.5%) a los 3 minutos y 54.0 mmHg (25.6%) a los 30 minutos, efecto que fue comparable al documentado en el subgrupo de individuos sin disfunción renal (**Tabla 7**).¹⁷ El estudio piloto de fase IIb ACCELERATE, de diseño multicéntrico y abierto, evaluó la seguridad y la eficacia de la infusión intravenosa de Clevidipino para el tratamiento rápido de la hipertensión en pacientes con hemorragia intracerebral aguda.¹⁸ Se incluyeron participantes con hemorragia intracerebral aguda y PAS >160 mmHg, que se presentaron dentro de las 6 o 12 horas del inicio de los síntomas y que recibieron Clevidipino hasta alcanzar una PAS ≤160 mmHg, ajustándose la velocidad de infusión para mantener la PAS objetivo entre 140 y 160 mmHg.¹⁸ El criterio principal de valoración fue la mediana del tiempo para alcanzar la PAS objetivo dentro de los 30 minutos del inicio de Clevidipino.¹⁸ El análisis final del estudio ACCELERATE incluyó 33 pacientes con una mediana del tiempo de 5.5 horas desde el inicio de los síntomas hasta el co-

mienzo de la infusión de Clevidipino.¹⁸ La mediana de tiempo de infusión para alcanzar la PAS objetivo fue de 5.5 minutos y 96.9% de los individuos alcanzaron la PAS objetivo con monoterapia de Clevidipino dentro de los primeros 30 minutos.¹⁸ El seguimiento de la PAS reportó una reducción de esta desde el valor basal en 10.8 mmHg (5.9%) a los 3 minutos y 38.8 mmHg (20%) a los 30 minutos de iniciada la infusión de Clevidipino, permaneciendo dentro del rango objetivo (**Figura 6**).¹⁸

Estos resultados establecen que la infusión de Clevidipino es efectiva y segura para la disminución rápida de la presión arterial en individuos con hemorragia intracerebral aguda con una expansión mínima del hematoma. Estos hallazgos sugieren que el control rápido de la hipertensión con Clevidipino puede tener un impacto beneficioso en la expansión del hematoma.¹⁸

Seguridad y tolerabilidad

La infusión intravenosa de Clevidipino es generalmente bien tolerada y habitualmente no se asocia a taquicardia refleja, o solo con aumentos muy modestos en la frecuencia cardíaca.⁷ Específicamente, se detectó un leve incremento en la frecuencia cardíaca en los pacientes tratados con Clevidipino en el estudio ESCAPE-1. La frecuencia cardíaca máxima promedio durante el período de tratamiento de 30 minutos fue de 84 lpm en los grupos Clevidipino y placebo (frecuencia cardíaca promedio al inicio del estudio de 71 y 76 lpm en los grupos Clevidipino y placebo, respectivamente).⁷ En el estudio ESCAPE-2 no se observó el desarrollo de taquicardia refleja; la frecuencia cardíaca media máxima durante el período de terapia de 30 minutos fue de 93.0 lpm en los receptores de Clevidipino y de 91.5 lpm en los asignados a placebo (frecuencia cardíaca media al inicio del estudio de 90 lpm en ambos grupos).⁷

Los efectos adversos secundarios a la vasodilatación –cefalea, enrojecimiento y mareos– se reportan frecuentemente con los bloqueadores de canales de calcio de tipo dihidropiridina debido a la potente acción vasorrelajante arterial. En estudios con voluntarios sanos, los episodios adversos más comunes asociados a la infusión de Clevidipino fueron enrojecimiento y dolor de cabeza, caracterizados como leves-moderados. Estos efectos fueron reportados con más frecuencia con dosis más altas y se resolvieron rápidamente después de la interrupción de la infusión.³

En el estudio ESCAPE-1, la incidencia de eventos adversos fue comparable entre el grupo Clevidipino y los pacientes que recibieron placebo, siendo fiebre, fibrilación auricular y náuseas los más frecuentemente reportados.³ Esta prueba, los participantes con hipertensión preoperatoria tratados con Clevidipino informaron mayor incidencia de insuficiencia renal aguda en comparación con aquellos asignados a placebo (9% versus 2%).⁴

En el estudio ESCAPE-2, la incidencia de episodios adversos registrados durante los siete días posteriores a la cirugía en los grupos Clevidipino y placebo fue similar.³ Los principales eventos señalados fueron neumonía, insuficiencia respiratoria y hemorragia posquirúrgica, los cuales fueron evidenciados con similar frecuencia en individuos tratados con Clevidipino o placebo.³ El porcentaje de participantes que desarrollaron fibrilación auricular fue mayor en el grupo Clevidipino con respecto a placebo (21 versus 12%).⁴ Tres sujetos que recibieron Clevidipino experimentaron fracaso terapéutico debido a razones de seguridad, incluyendo uno que desarrolló fibrilación auricular.³

En ninguno de los estudios clínicos se observaron diferencias clínicamente significativas en otros signos vitales o en resultados de laboratorio.³ Clevidipino no se asocia a aumento de los niveles de triglicéridos o hipertrigliceridemia en pacientes de cirugía cardíaca.⁷

La seguridad de la infusión de Clevidipino también fue comparada con la de agentes anti-

TABLA 8. Estudio ECLIPSE. Incidencia de eventos adversos graves en pacientes tratados con Clevidipino o agente antihipertensivo intravenoso comparador

	Clevidipino (n = 752)	Comparadores (n = 754)
Pacientes con al menos un evento adverso grave	17.7%	20.0%
Fibrilación auricular	2.4%	2.4%
Insuficiencia respiratoria	1.1%	2.5%
Insuficiencia renal aguda	2.3%	1.7%
Fibrilación ventricular	0.9%	1.5%
Paro cardíaco	0.5%	1.1%
Accidente cerebrovascular	0.5%	1.1%
Hemorragia posprocedimiento	0.5%	1.1%

Adaptado de Aronson S, y cols. *Anesth Analg* 2008¹⁹

hipertensivos intravenosos convencionales (nitroprusiato de sodio, nitroglicerina o nicardipino) en el estudio ECLIPSE.¹⁹ La incidencia de los eventos adversos reportados con mayor frecuencia, incluidas fibrilación auricular y taquicardia sinusal, fue similar entre Clevidipino y los fármacos comparadores.¹⁹ La incidencia de fibrilación auricular fue comparable entre Clevidipino y nitroglicerina (33.6% *versus* 32.0%), nitroprusiato de sodio (36.1% *versus* 32.2%) o nicardipino (35.6% *versus* 35.2%). La tasa de episodios adversos graves fue similar entre Clevidipino y los agentes antihipertensivos intravenosos comparadores (**Tabla 8**).¹⁹

Precauciones y contraindicaciones

Clevidipino está disponible comercialmente en viales monodosis de 50 y 100 ml, con una concentración de 0.5 mg/ml en un vehículo compuesto de una emulsión de fosfolípidos al 20%.²⁰ La cantidad de lípidos aportada por la infusión de Clevidipino es de 0.2 g/ml, lo que equivale a 2 kcal/ml. Por este motivo, se recomienda que los pacientes no reciban más de 1000 ml de Clevidipino en 24 horas.²⁰

Teniendo en cuenta los componentes de su formulación, Clevidipino está contraindicado en individuos alérgicos a la soja, sus derivados, los huevos o sus ovoproductos.²⁰ Este agente debe administrarse con precaución en sujetos con alteraciones del metabolismo lipídico, pudiendo ser necesaria una restricción de la ingesta lipídica en algunos casos.²⁰ Se debe evitar el uso de Clevidipino en personas con estenosis aórtica grave, ya que puede reducir el aporte de oxígeno al miocardio como resultado de una reducción significativa de la poscarga.²⁰ Dado que no se dispone de estudios controlados que hayan evaluado la seguridad y la efectividad de Clevidipino durante el embarazo o la lactancia, su uso solo está justificado si los beneficios superan el riesgo (categoría C).⁵

Dosificación y administración

La emulsión inyectable de butirato de Clevidipino está disponible en viales, que deben agitarse suavemente previo a su uso para asegurar la uniformidad de la emulsión antes de su administración.¹¹ Estos viales deben mantenerse en cajas de cartón hasta su uso, para su protección frente a la fotodegradación.¹¹ Y deben conservarse en el refrigerador (entre 2° C y 8° C), evitándose su congelamiento.¹¹ El contenido del vial de Clevidipino debe utilizarse dentro de las 12 horas siguientes a la perforación del tapón del envase, desechándose cualquier porción de medicamento no utilizada dentro de este plazo.⁷

La velocidad de infusión de Clevidipino debe ajustarse para lograr la reducción deseada de la presión arterial. La dosis se individualiza según la tensión arterial objetivo y la respuesta del paciente. Se recomienda iniciar el tratamiento con una velocidad de infusión de 1-2 mg/h; la dosis puede duplicarse cada 90 segundos, continuando el ajuste hasta alcanzar el rango objetivo.⁷ En la medida en que la presión arterial se acerca al rango objetivo, se sugiere que el aumento de la dosis sea inferior al doble y el intervalo entre ajustes de dosis se incremente a 5-10 min.⁷ La velocidad de infusión de 1-2 mg/h de Clevidipino también es apropiada para individuos con disfunción hepática o renal.¹¹

La experiencia clínica ha establecido que la respuesta antihipertensiva deseada se observa en la mayoría de los pacientes con una dosis de Clevidipino de 4-6 mg/h, siendo la velocidad de infusión máxima recomendada de 32 mg/h. Debido a la carga lipídica asociada, se aconseja no administrar más de 1000 ml de Clevidipino en las primeras 24 h.⁷

Se sugiere monitorear la presión arterial y la frecuencia cardíaca continuamente durante la infusión de Clevidipino y hasta que los signos vitales se establezcan tras la interrupción de su administración. Así, los individuos que reciben infusiones prolongadas de Clevidipino y no cambian a otros tratamientos antihipertensivos deben ser controlados durante aproximadamente 8 h tras la interrupción, para evaluar la aparición de hipertensión de rebote.⁷ En personas que cambian a una estrategia antihipertensiva oral, se debe suspender Clevidipino o reducir paulatinamente la velocidad de infusión mientras se inicia la terapia oral adecuada.⁷

Interacciones farmacológicas

Clevidipino es hidrolizado e inactivado rápidamente por las esterasas en la sangre y los tejidos extravasculares a su metabolito principal, H152/81.³ Estudios *in vitro* han reportado que Clevidipino y su metabolito primario inducen CYP3A4 e inhiben CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Sin embargo, las concentraciones de Clevidipino asociadas a esta inducción/inhibición enzimática exceden a las alcanzadas con dosis terapéuticas. En concentraciones

clínicamente relevantes, tanto Clevidipino como sus metabolitos no inhiben ni inducen ninguna isoenzima del citocromo P450, por lo que el potencial de Clevidipino para interactuar con otros fármacos es bajo.³

Los pacientes tratados con antihipertensivos orales o intravenosos, incluidos los betabloqueadores, mientras reciben Clevidipino deben ser controlados estrechamente para evitar una posible potenciación de la respuesta antihipertensiva.⁷ Estudios realizados en animales de laboratorio han informado una posible interacción entre Clevidipino e isoflurano, si bien se requiere de más pruebas para establecer su importancia clínica.¹¹

Conclusiones

Clevidipino es un fármaco antihipertensivo ideal para el control rápido de la hipertensión perioperatoria o de la hipertensión grave con o sin daño de órgano blanco debido a que posee numerosas propiedades, entre ellas, rápido inicio y desaparición de los efectos clínicos, facilidad de ajuste de la dosis, limitado volumen de distribución y rápida eliminación sistémica independiente de la función hepática y renal.²

En pacientes hospitalizados sometidos a intervenciones cardíacas electivas, la infusión intravenosa de Clevidipino aporta un control rápido y eficaz de la presión arterial y la resistencia vascular sistémica de forma dosis-dependiente, con un bajo riesgo de hipotensión y taquicardia refleja.² Otro aspecto destacable de Clevidipino es que no provoca inestabilidad cardiovascular ni cambios metabólicos.² Este fármaco también demostró una reducción temprana y controlada de la hipertensión grave en individuos internados en unidades de cuidados intensivos con o sin daño de órgano blanco y en aquellos con hemorragia intracerebral.^{2,15,18}

Referencias

1. Nguyen HM, Ma K, Pham DQ. Clevidipine for the treatment of severe hypertension in adults. *Clin Ther* 2010;32:11-23.
2. Kurnutala LN, Soghomonyan S, Bergese SD. Perioperative acute hypertension-role of Clevidipine butyrate. *Front Pharmacol* 2014;5:197.
3. Ndefo UA, Erowele GI, Ebiasah R, Green W. Clevidipine: a new intravenous option for the management of acute hypertension. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67:351-360.
4. Zuleta-Alarcón A, Castellón-Larios K, Bergese S. El papel del Clevidipino en el tratamiento antihipertensivo: resultados clínicos. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 2014;61:557-564.
5. Noviaty I, Uzun G, Qureshi AI. Drug evaluation of clevidipine for acute hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:2519-2529.
6. Erickson AL, DeGrado JR, Fanikos JR. Clevidipine: a short-acting intravenous dihydropyridine calcium channel blocker for the management of hypertension. *Pharmacotherapy* 2010;30:515-528.
7. Keating GM. Clevidipine: a review of its use for managing blood pressure in perioperative and intensive care settings. *Drugs* 2014;74:1947-1960.
8. Ericsson H, Fakt C, Höglund L, Jolin-Mellgård A, Nordlander M, Sunzel M, y cols. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clevidipine in healthy volunteers after intravenous infusion. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:61-67.
9. Nordlander M, Sjöquist PO, Ericsson H, Rydén L. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and clinical effects of clevidipine, an ultrashort-acting calcium antagonist for rapid blood pressure control. *Cardiovasc Drug Rev* 2004;22:227-250.
10. Bailey JM, Lu W, Levy JH, Ramsay JG, Shore-Lesserson L, Prielipp RC, y cols. Clevidipine in adult cardiac surgical patients: a dose-finding study. *Anesthesiology* 2002;96:1086-1094.
11. Cada DJ, Levien TL, Baker DE. Clevidipine butyrate injectable emulsion. *Hospital Pharmacy* 2008;43:903-912.
12. Levy JH, Mancao MY, Gitter R, Kereiakes DJ, Grigore AM, Aronson S, y cols. Clevidipine effectively and rapidly controls blood pressure preoperatively in cardiac surgery patients: the results of the randomized, placebo-controlled efficacy study of clevidipine assessing its preoperative antihypertensive effect in cardiac surgery-1. *Anesth Analg* 2007;105:918-925.
13. Singla N, Warltier DC, Gandhi SD, Lumb PD, Sladen RN, Aronson S, y cols.; ESCAPE-2 Study Group. Treatment of acute postoperative hypertension in cardiac surgery patients: an efficacy study of clevidipine assessing its postoperative antihypertensive effect in cardiac surgery-2 (ESCAPE-2), a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 2008;107:59-67.
14. Kieler-Jensen N, Jolin-Mellgård A, Nordlander M, Ricksten SE. Coronary and systemic hemodynamic effects of clevidipine, an ultra-short-acting calcium antagonist, for treatment of hypertension after coronary artery surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:186-193.
15. Pollack CV, Varon J, Garrison NA, Ebrahimi R, Dunbar L, Peacock WF 4th. Clevidipine, an intravenous dihydropyridine calcium channel blocker, is safe and effective for the treatment of patients with acute severe hypertension. *Ann Emerg Med* 2009;53:329-338.
16. Peacock F 4th, Varon J, Ebrahimi R, Dunbar L, Pollack CV Jr. Clevidipine for severe hypertension in acute heart failure: a VELOCITY trial analysis. *Congest Heart Fail* 2010;16:55-59.
17. Frank Peacock W 4th, Varon J, Ebrahimi R, Dunbar L, Pollack CV Jr. Clevidipine for severe hypertension in patients with renal dysfunction: a VELOCITY trial analysis. *Blood Press Suppl* 2011;1(Suppl 1):20-25.
18. Graffagnino C, Bergese S, Love J, Schneider D, Lazaridis C, LaPointe M, y cols. Clevidipine rapidly and safely reduces blood pressure in acute intracerebral hemorrhage: the ACCELERATE trial. *Cerebrovasc Dis* 2013;36:173-180.
19. Aronson S, Dyke CM, Stierer KA, Levy JH, Cheung AT, Lumb PD, y cols. The ECLIPSE trials: comparative studies of clevidipine to nitroglycerin, sodium nitroprusside, and nicardipine for acute hypertension treatment in cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 2008;107:1110-1121.
20. Rivera A, Montoya E, Varon J. Intravenous clevidipine for management of hypertension. *Integr Blood Press Control* 2010;3:105-111.

Material exclusivo para el profesional de la salud

No. de Aviso 2515142002C00861



LatinComm
GESTIÓN DE COMUNICACIÓN CIENTÍFICA

© Copyright 2025 LatinComm S.A. info@latincomm.com • www.latincomm.com

Los artículos publicados en esta edición han sido elaborados por el departamento de redacción médica de LatinComm S.A. como resúmenes de información publicada y disponible. A pesar de ser detallados, no son revisiones clínicas completas. En consecuencia, la responsabilidad de los editores y los patrocinadores se limita a la compilación de lo expuesto por los autores de las correspondientes fuentes bibliográficas citadas. La exactitud, la precisión y la vigencia científica de la información expresada en el presente contenido son responsabilidad de los respectivos autores de dichas fuentes. Este material puede discutir dosis e indicaciones terapéuticas no oficialmente aprobadas por los entes respectivos de cada país. La verificación de la información aquí publicada por parte del profesional lector es indispensable al momento de emplear cualquier terapia descrita en este reporte. No se avala el uso de ningún fármaco o compuesto químico actualmente bajo investigación médica. Antes de prescribir cualquier producto mencionado en esta publicación debe consultarse la información completa para prescribir del fabricante aprobada por los organismos de control locales. Derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier método gráfico, electrónico o mecánico, sin expreso consentimiento de los editores.