

THE FLOW

A cardiovascular journal

Edición 1/2025

Clevidipino: un calcio-antagonista de acción ultrarrápida en el manejo de la presión arterial

Dr. Alejandro Sierra González de Cossío
Dr. Diego Araiza Garaygordobil

- Generalidades de los calcio-antagonistas
- Farmacodinámica y farmacocinética del clevidipino
- ¿Cómo utilizar el clevidipino?
- Evidencia científica y usos en escenarios diferentes



Dr. Alejandro Sierra González de Cossío / Dr. Diego Araiza Garaygordobil

Título: THE FLOW. A Cardiovascular Journal

Número de reserva de derechos al uso exclusivo: 04-2024-052216461600-102

Clevidipino: un calcio-antagonista de acción ultrarrápida en el manejo de la presión arterial

Número 1/2025

Autores:

Dr. Alejandro Sierra González de Cossío. Cardiología clínica. Urgencias Cardiovasculares y Unidad Coronaria. Residente de Alta Especialidad de Terapia Intensiva Cardiovascular. Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez.

Dr. Diego Araiza Garaygordobil, M. en C., PhDc, FACC, FESC Cardiólogo. Alta especialidad en Cuidados Coronarios y Urgencias Cardiovasculares. Investigador clínico, miembro del SNI nivel I. Adscrito a la Unidad Coronaria y Urgencias del Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez. Miembro titular y honorario de la Sociedad Mexicana de Cardiología.

Editora en jefe: Dra. Cristina Gómez Gutiérrez

Revisión médica: Dr. Guillermo Karey Pérez Cortés

Coordinación editorial: Lic. María Teresa Dávila Ortiz de Montellano

Diseño editorial: LDG. Stephanie Valeria Badillo Medina

2025® Lettr@ G Editorial SA de CV. Retorno 9 núm. 47, colonia Avante, alcaldía Coyoacán. Ciudad de México, CP 04460.

Los contenidos y opiniones expresadas por los autores son personales y no necesariamente reflejan la postura de Lettr@ G ni la de los editores de la publicación. Queda prohibida la reproducción total o parcial del contenido de la presente edición, incluyendo cualquier medio electrónico o magnético.

Índice

Introducción	2
Generalidades de los calcio-antagonistas y sus propiedades antihipertensivas	3
Farmacodinámica y farmacocinética del clevidipino	5
Farmacodinámica y efectos cardiovasculares	5
Descripción del fármaco y farmacocinética	6
¿Cómo utilizar el clevidipino?	7
Dosis, modo de empleo y cuidados del medicamento	7
Interacciones con otros fármacos	7
Precauciones, contraindicaciones y seguridad	7
Evidencia científica y usos del clevidipino en escenarios distintos	12
Hipertensión perioperatoria	12
Cirugía cardíaca	12
Neurocirugía	13
Hipertensión aguda grave	13
Insuficiencia cardíaca descompensada	14
Síndromes aórticos agudos	14
Enfermedad vascular cerebral	15
Conclusiones	18
Fuentes consultadas	19

Introducción

La hipertensión arterial sistémica es una de las condiciones médicas más frecuentes en el mundo: alrededor de 1,300 millones de personas padecen esta enfermedad, definida como una presión sistólica ≥ 140 mmHg, o una presión diastólica ≥ 90 mmHg.¹ En México, su prevalencia es igualmente alta: según la *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020* (Ensanut), se estima que el 49.2% de la población adulta tiene hipertensión arterial. Desafortunadamente, solo el 47.1% de estos pacientes han sido diagnosticados y, de esos, apenas la mitad está controlada.^{2,3}

Tanto el infradiagnóstico como el control insuficiente de la hipertensión arterial han provocado un aumento gradual del número de visitas a los servicios de urgencias por hipertensión descontrolada y grave. Por ejemplo, en Estados Unidos la incidencia de urgencias hipertensivas se duplicó entre 2006 y 2013; de estos casos, el 20% se debió a la interrupción de los fármacos antihipertensivos que deben ser utilizados de manera crónica.⁴ En México, algunos centros cardiovasculares de tercer nivel han reportado que hasta el 5.8% de los pacientes que han acudido a los servicios de urgencias presentan cifras de presión sistólica por encima de los 180 mmHg.⁵ Si bien esta cifra puede no ser tan alta, es importante considerar que es apenas la punta del iceberg y que en cohortes de otros países se ha documentado que entre el 50 y el 70% de los pacientes hospitalizados presentan un descontrol hipertensivo grave asintomático.⁶

Debido a la magnitud de la situación y a la heterogeneidad en cuanto a la presentación clínica, gravedad y ubicación de los pacientes dentro del hospital, es fundamental que todos los médicos involucrados en su cuidado conozcan la terapia farmacológica disponible actualmente en México para enfrentar estos escenarios. Lamentablemente, el arsenal de medicamentos intravenosos para controlar la presión arterial en nuestro país es limitado, con varios nitratos y betabloqueadores, cada uno con sus respectivas contraindicaciones y efectos adversos. Sin embargo, pronto será incorporado un calcio-antagonista intravenoso que, si bien ha sido utilizado en otros países desde principios del siglo XXI, representa una novedad para el manejo agudo de la hipertensión grave en nuestro país.

En la presente revisión se aborda el impacto de los calcio-antagonistas en el control de la presión arterial, en particular el clevidipino, y se analizará su farmacocinética, su farmacodinamia y la evidencia científica que respalda su uso y los contextos en los que su aplicación resulta prometedora.

Generalidades de los calcio-antagonistas y sus propiedades antihipertensivas

Los bloqueadores de los canales de calcio fueron descubiertos a mediados de los años sesenta del siglo XX. Desde entonces, han sido desenmascarados múltiples efectos a nivel cardiovascular y, por lo tanto, se les han dado múltiples usos, desde el manejo profiláctico de la migraña, hasta la prevención del vasoespasmio en la hemorragia subaracnoidea, el tratamiento de las arritmias supraventriculares o de la angina crónica estable y, desde luego, como antihipertensivo, constituyendo este último el primer motivo de prescripción. La mayoría de todos esos efectos mencionados surgen de la relajación del músculo liso a nivel vascular en los lechos arteriales; sin embargo, cada calcio-antagonista posee una farmacodinamia y una farmacocinética particulares que le confieren efectos cardiovasculares distintos.⁷

Los bloqueadores de los canales de calcio impiden el movimiento de este mineral extracelular a través de los canales tipo L específicos para el transporte de calcio ionizado, lo que reduce el flujo del calcio al interior del citoplasma de las células musculares lisas, produciendo vasodilatación arterial y, en consecuencia, una disminución de las resistencias vasculares sistémicas, sin tener un impacto importante en las paredes vasculares de los lechos venosos y en su capacitancia, afectando poco las presiones de llenado intraventriculares.^{7,8}

De forma clásica, los calcio-antagonistas se dividen en dos grupos: los no dihidropiridínicos y los dihidropiridínicos:

1.- Los calcio-antagonistas no dihidropiridínicos (no DHP) tienen una acción vasodilatadora discreta y una mayor afinidad por los canales de calcio ubicados en el miocardio, lo que les otorga propiedades dromotrópicas, inotrópicas y cronotrópicas negativas. Esto los convierte en agentes eficaces para bloquear la conducción supraventricular tanto en el nodo sinusal como en el nodo atrioventricular, por lo que resultan una opción terapéutica adecuada para las arritmias supraventriculares.⁷

2.- Los calcio-antagonistas dihidropiridínicos (DHP) son principalmente vasodilatadores, debido a su mayor afinidad por los canales de calcio presentes en el músculo liso vascular. Algunos de estos fármacos, como el clevidipino, tienen un inicio rápido de acción y una duración corta, lo que permite su ajuste según los requerimientos de la presión arterial, siendo ideales para ser administrados en infusión

continúa por vía intravenosa. El nicardipino también puede administrarse por vía intravenosa, aunque su efecto tiene una mayor duración y su inicio es menos rápido, lo que complica su titulación. El nifedipino, el nimodipino y el amlodipino tienen una duración prolongada y un inicio más lento, lo que los hace especialmente adecuados para el tratamiento crónico vía enteral de la hipertensión.⁷

En la actualidad, los calcio-antagonistas DHP están considerados como fármacos de primera línea para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica, debido a su demostrada seguridad y eficacia en diversos grupos de pacientes, independientemente de su edad, etnia, raza, género o ingesta de sodio.⁸⁻¹⁰ Los ensayos clínicos han mostrado su eficacia tanto para controlar la presión arterial, como para disminuir la incidencia de eventos vasculares cerebrales (EVC) en comparación con los betabloqueadores. Además, en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), han demostrado ser igualmente eficaces que los antagonistas del receptor de angiotensina II y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina para disminuir la incidencia de muerte, EVC, insuficiencia cardíaca y desenlaces renales.^{11,12}



Farmacodinámica y farmacocinética del clevidipino

Farmacodinámica y efectos cardiovasculares

Como otros calcio-antagonistas DHP, el clevidipino inhibe el flujo de calcio a través de los canales de calcio dependientes de voltaje tipo L generando un efecto selectivo en las arteriolas, lo que disminuye la resistencia vascular a este nivel sin alterar la capacitancia venosa ni impactar en la precarga.¹³

El medicamento también reduce rápidamente la presión arterial media (PAM), como se evidenció en el ensayo ESCAPE 2.¹⁴ En este estudio, la infusión a la dosis más baja (0.4 mcg/kg/min) redujo la PAM en 5.9% en tan solo dos minutos,¹⁴ y en un intervalo de cinco a seis minutos, la presión arterial sistólica (PAS) disminuyó al menos en un 15%. La estabilidad y la meseta del efecto se alcanzaron a los 15 minutos de haberse iniciado la infusión, manteniendo la PAS en un 25% por debajo del nivel basal.^{14,15} Tras 72 horas con una dosis de entre 2 y 16 mg/hora, no se observó tolerancia ni efecto de rebote al suspender el tratamiento. La mayoría de los pacientes recuperaron la presión arterial basal entre cinco y 15 minutos después de interrumpir la infusión.¹⁶

El clevidipino, además de sus efectos sobre la presión arterial, es un vasodilatador arteriolar selectivo que reduce exclusivamente las resistencias vasculares sistémicas, sin afectar la contractilidad miocárdica, a diferencia de otros calcio-antagonistas. Tampoco influye sobre la capacitancia venosa, lo que significa que no altera la precarga ni las presiones de llenado intraventriculares, como así lo hacen otros vasodilatadores intravenosos. De esta forma, el fármaco logra incrementar el volumen latido y el gasto cardíaco cuando se administra en dosis de 6 a 12 mg/hora.¹⁷

En el ensayo clínico ESCAPE 1 se documentó un ligero incremento en la frecuencia cardíaca posterior al inicio del efecto del clevidipino de 13 latidos por minuto; sin embargo, ese efecto no fue observado en el ESCAPE 2.^{14,15}

Descripción del fármaco y farmacocinética

El clevidipino se presenta en una emulsión lipídica color blanco, con una concentración de 0.5 mg/ml.¹⁸ Es inactivado rápida y principalmente en la microcirculación por esterasas periféricas en sangre y en tejidos extravasculares. Debido a esto, el pico de concentración en suero venoso se consigue a los 10 minutos de iniciada la infusión, mientras que en el suero arterial se consigue a los 2 minutos. Al suspender su administración, el fármaco es eliminado en un 85-90% en el primer minuto, consiguiendo una eliminación prácticamente total a los 15 minutos. Lo anterior, junto con una vida media de un minuto, permite una titulación de dosis simple.¹³

La vida media del clevidipino, de apenas un minuto, permite una titulación precisa y segura.

La hidrólisis por las esterasas periféricas produce ácido carboxílico, el cual es eliminado en un 60-70% por la orina y en 7-22% por las heces. Debido a que su inactivación se produce por medio de las esterasas, no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con alteraciones de la función hepática o renal.¹³ El volumen de distribución es de 0.17 l/kg en sangre arterial, el 99.5% del fármaco se une a proteínas.¹⁹

¿Cómo utilizar el clevidipino?

Dosis, modo de empleo y cuidados del medicamento

La dosis inicial del clevidipino es de 1-2 mg/hora, y puede duplicarse cada 90 segundos hasta alcanzar una reducción de la presión arterial sistólica del 15%. Una vez en este nivel, el incremento de la dosis debe ser menor al doble hasta alcanzar la cifra de presión deseada de acuerdo con la patología y el contexto del paciente. Aproximadamente, el incremento de 1-2 mg/hora resulta en una disminución de la presión sistólica de 2-4 mmHg.¹⁹ La dosis de mantenimiento recomendada es de 4-6 mg/hora. En algunos ensayos clínicos, las dosis máximas utilizadas fueron de 16 mg/hora, pero pacientes con hipertensión extrema pueden requerir dosis de hasta 32 mg/hora.¹⁹ Debido a que es una emulsión lipídica, se intenta mantener un aporte menor a 1,000 ml en 24 horas.¹⁸

La emulsión lipídica en la que está contenido el clevidipino es fotosensible, por lo que debe resguardarse dentro de la caja en donde vienen los viales para evitar la fotodegradación. Una vez iniciada la administración, ya no es necesario protegerla de la luz. Para su almacenamiento, se recomienda mantenerla a una temperatura de entre 2 y 8° C, una vez retirada de la refrigeración, puede conservarse a una temperatura máxima de 25° C por no más de dos meses y no debe ser refrigerada nuevamente.¹⁸

Interacciones con otros fármacos

A pesar de que no existen estudios formales que hayan evaluado las interacciones del clevidipino con otros medicamentos, se cree que son poco probables debido a su hidrólisis por las esterasas. Se ha observado que, a concentraciones excesivamente altas, los metabolitos pueden ser inductores de CYP3A4 e inhibidores de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Los pacientes que reciben otros antihipertensivos concomitantes con el clevidipino deberán ser vigilados estrechamente para evitar episodios de hipotensión.¹⁸

Precauciones, contraindicaciones y seguridad

Aunque la emulsión lipídica es estéril, una vez puncionado el vial este deberá ser desechado a las 12 horas para evitar la contaminación y el crecimiento bacteriano.¹⁸

El clevidipino está contraindicado en pacientes con alergia a la soya y el huevo, alteraciones en el metabolismo de los lípidos y en casos de estenosis aórtica grave. Por otro lado, además de tener categoría C en el embarazo, su eficacia y seguridad no han sido evaluadas en pacientes menores de 18 años.^{18,19}

Como se mencionó anteriormente, el clevidipino ha demostrado, en algunos ensayos, incrementar discretamente la frecuencia cardíaca al compararlo con placebo. En el ensayo ESCAPE 1, los pacientes tratados con clevidipino mostraron un aumento de la frecuencia cardíaca que no fue estadísticamente significativo. La mediana máxima de frecuencia cardíaca en el grupo de pacientes tratados con el vasodilatador fue de 84 latidos por minuto (lpm), en tanto que en el grupo placebo fue de 76 lpm. Sin embargo, debe mencionarse que la frecuencia cardíaca basal en el grupo del fármaco fue menor a la del grupo placebo (71 vs. 76 lpm), lo que indica que el delta de frecuencia cardíaca en el grupo con el calcio-antagonista fue mayor.¹⁵ A diferencia de lo registrado en el ESCAPE 2, donde no se observó taquicardia refleja, la mediana máxima de la frecuencia cardíaca fue de 93 lpm en el grupo de clevidipino, y de 91 lpm en el grupo placebo, con una frecuencia basal en ambos grupos de 90 lpm.¹⁴

El estudio de Merry et al.²⁰ de 2014 comparó los efectos del clevidipino y la nitroglicerina en la frecuencia cardíaca y encontró una frecuencia cardíaca media de 76 lpm en el grupo con calcio-antagonista, y de 81 lpm en el grupo con nitroglicerina. Los efectos del clevidipino en la frecuencia cardíaca también han sido comparados con los que ejerce el nitroprusiato de sodio en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria, encontrándose una estabilidad superior en la frecuencia cardíaca de los pacientes a quienes se les administró el bloqueador de canales de calcio.²¹

Respecto a la incidencia de efectos adversos y desenlaces desfavorables, en los ensayos ECLIPSE no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de infarto al miocardio, accidente cerebrovascular o disfunción renal con el uso de clevidipino u otros vasodilatadores.²² La incidencia de fibrilación auricular postoperatoria fue uno de los eventos adversos más frecuentes en estos ensayos, en el grupo de clevidipino fue de 33% y en los grupos de nitroglicerina, nitroprusiato y nicardipino fue de 32%, sin una diferencia estadísticamente significativa.^{20,22} Tampoco se observó una incidencia significativa de eventos adversos en los ensayos ESCAPE 1 y 2, que compararon el calcio-antagonista con placebo, aunque ninguno de ellos alcanzó una diferencia estadística significativa.^{14,15}

Los efectos adversos más reportados se muestran en la **Tabla 1**, en tanto que en la **Figura 1** se muestra un mapa mental con las características y las formas de uso del clevidipino.

Tabla 1. Efectos adversos más reportados en los ensayos ESCAPE 1 y 2

ESCAPE 1			ESCAPE 2		
Efecto adverso	Clevidipino (%)	Placebo (%)	Efecto adverso	Clevidipino (%)	Placebo (%)
Pirexia	18.9	13.7	Náuseas	21.3	12.2
Fibrilación auricular	13.2	11.8	Fibrilación auricular	21.3	12.2
Insuficiencia renal aguda	9.4	2.0	Insomnio	11.5	6.1
Náuseas	5.7	9.8	Edema	8.2	12.2
			Atelectasia	3.3	10.2

Fuente: elaborada con información de Singla et al., 2008¹⁴ y Levy et al., 2007.¹⁵

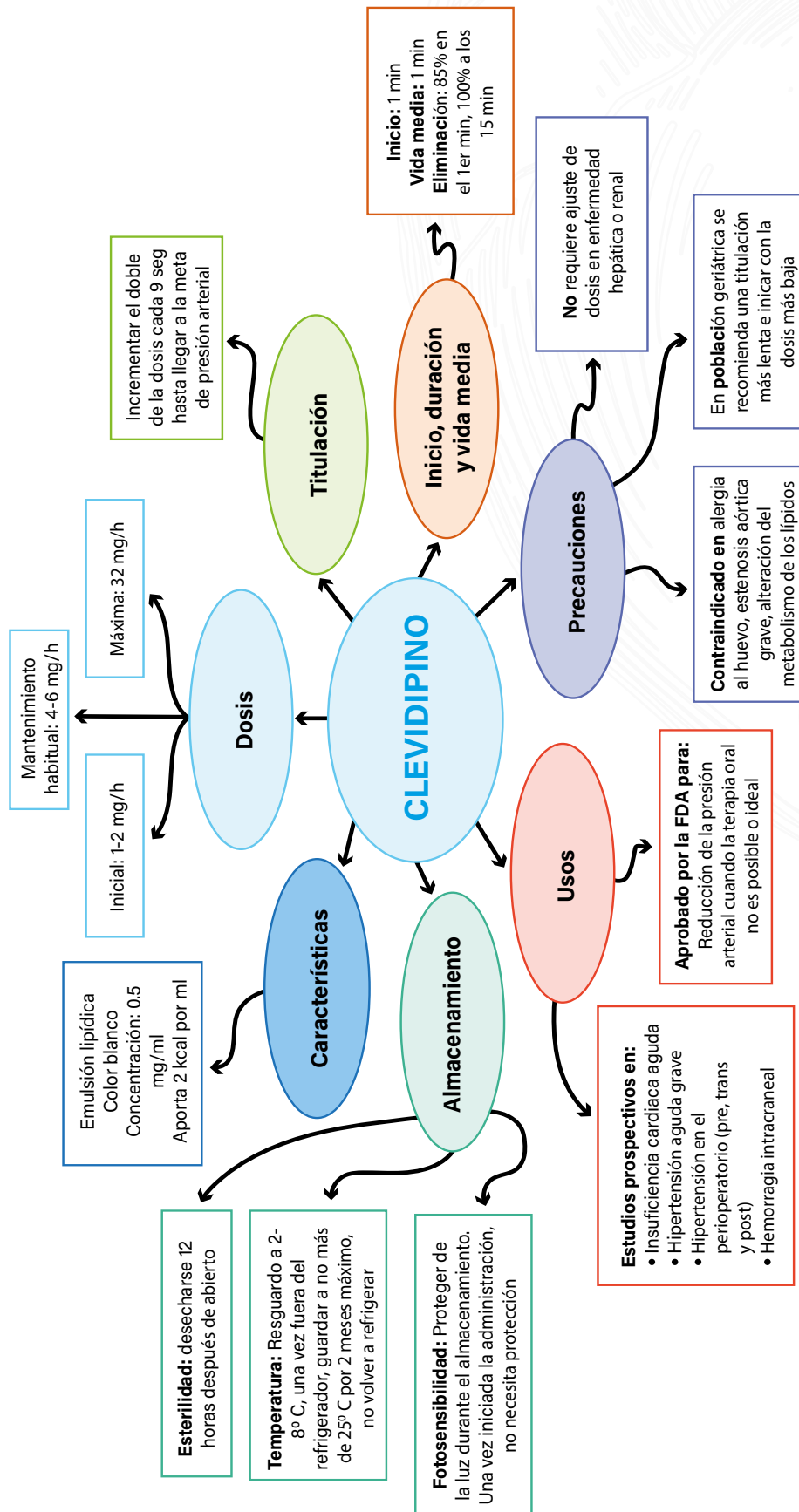
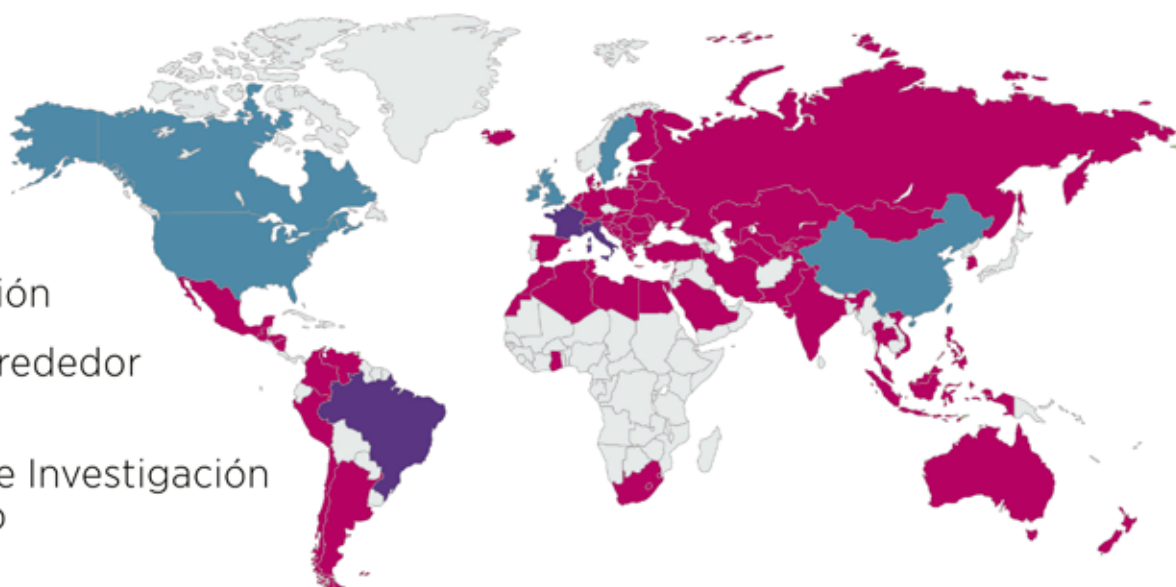


Figura 1. Mapa mental con las características y formas de uso del clevidipino. Fuente: elaboración de los autores.



Somos un grupo
biofarmacéutico de **origen**
italiano con presencia internacional,
orientado a la investigación.

- **3 plantas** de producción
- **31 filiales** alrededor del mundo
- **7 centros** de Investigación y Desarrollo



Nuestras soluciones terapéuticas
se distribuyen en más de **100 países**



90 años de experiencia nos respaldan

El Grupo Chiesi investiga, desarrolla e innova soluciones terapéuticas.



Tratamientos para
Asma y EPOC

Trimbow®
Reg No. 035M2018 SSA IV

Innovair®
Reg No. 295M2011 SSA IV

Innovair®
NEXThaler®
Reg No. 220M2017 SSA IV

Ribuspil®
Reg No. 055M2006 SSA IV

Rinoclenil®
Reg No. 216M2007 SSA IV



Enfermedades raras



Tratamientos para
Neonatología y
enfermedades
cardiovasculares

Curosurf®
Reg No. 539M2004 SSA IV

Peyona®
Reg No. 048M2024 SSA

Lexicomp®
Reg No. 220M2023 SSA IV

La misión de **Chiesi** es **mejorar la calidad de vida de las personas** por lo que actúa de forma responsable con los pacientes, el medio ambiente y las comunidades en las que opera, combinando el compromiso con los resultados y la integridad, tanto para la sociedad como para el planeta.

Evidencia científica y usos del clevidipino en escenarios distintos

Hipertensión perioperatoria

Existe una gran cantidad de evidencia científica de ensayos y cohortes que respalda el uso de clevidipino en el escenario de hipertensión descontrolada perioperatoria de diversas patologías.

Cirugía cardíaca

El clevidipino ha sido comparado tanto contra placebo (ensayos ESCAPE 1 y 2), como contra otros vasodilatadores (ensayos ECLIPSE) en el escenario de la cirugía cardíaca.

La utilidad de los ensayos ESCAPE radica en la evaluación de la seguridad y eficacia del medicamento. El primero fue realizado en pacientes con hipertensión preoperatoria, en tanto que el segundo incluyó a aquellos con hipertensión postoperatoria. Ambos se centraron exclusivamente en pacientes sometidos a cirugía cardíaca: el 85% de los pacientes del primer ensayo y el 62% del segundo ensayo fueron tratados para revascularización coronaria, al resto se les practicó cambio o plastia valvular o, bien, una intervención combinada. El desenlace primario en ambos ensayos fue la eficacia del tratamiento, definida como una disminución superior al 15% de la presión sistólica basal de cada paciente dentro de los primeros 30 minutos tras el inicio de la administración del fármaco. En ambos casos, el clevidipino demostró superioridad frente a placebo. La mediana de tiempo en el que se alcanzó el objetivo fue, en el primer ensayo, de seis minutos, en el segundo de 5.3. En los grupos que recibieron placebo no se pudo calcular la mediana de tiempo debido al discreto efecto de este para disminuir la presión arterial.^{14,15}

Por su parte, los ensayos ECLIPSE incluyeron a 1,512 pacientes de 61 centros de Estados Unidos con el objetivo de comparar la seguridad del clevidipino frente a otros vasodilatadores: nitroglicerina y nitroprusiato durante el pre-, post- e intraoperatorio, así como nicardipino en el postoperatorio (este último no suele utilizarse antes o durante una cirugía debido a que tiene una vida media más larga y los niveles séricos tienden a acumularse en pacientes de edad avanzada).²²

El desenlace primario estuvo compuesto por muerte a 30 días, infarto del miocardio, accidente cerebrovascular y lesión renal aguda; el secundario fue la comparación de la efectividad del clevidipino frente a los otros fármacos para mantener la presión arterial dentro de un rango predefinido. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al desenlace primario entre los grupos que recibieron los fármacos; sin embargo, el área bajo la curva de la presión arterial indicó que el clevidipino fue más efectivo que la nitroglicerina y el nitroprusiato de sodio para mantener la presión arterial dentro del rango perioperatorio ($p < 0.05$), pero no hubo diferencias significativas entre el clevidipino y el nicardipino en el postoperatorio.²² Un análisis *a posteriori* realizado por Aronson et al. sugiere que una mayor variabilidad de la presión arterial sistólica perioperatoria se asocia con un aumento de la mortalidad a 30 días en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. En el mismo trabajo se demostró que una mayor variabilidad de la presión arterial se correlaciona también con otros desenlaces importantes, como un tiempo de extubación más prolongado y una mayor duración de la hospitalización. El grupo de clevidipino tuvo una estancia más corta en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en comparación con los pacientes que recibieron nitroglicerina (27.2 vs. 33.0 horas; $p=0.03$).²³

Neurocirugía

Existen ensayos clínicos pequeños, con 11 a 22 pacientes, que han evaluado el uso del clevidipino en cirugía intracraneal, los cuales han resultado útiles para rectificar la efectividad y seguridad de este medicamento antihipertensivo.^{24,25}

Hipertensión aguda grave

En 2009, el estudio VELOCITY evaluó la seguridad y eficacia del clevidipino para el tratamiento de pacientes con hipertensión grave descontrolada, definida como una presión sistólica ≥ 180 mmHg y una presión diastólica ≥ 115 mmHg en el contexto de urgencias o cuidados intensivos. Este ensayo, de etiqueta abierta y un solo brazo, incluyó 131 pacientes que fueron sus propios controles; 126 de ellos recibieron el fármaco y 102 presentaban daño a órgano blanco. Se excluyó a los pacientes con síndrome aórtico. El desenlace primario fue alcanzar un rango predefinido de la presión arterial sistólica, adaptado al escenario clínico de cada paciente.²⁶

A diferencia de otros ensayos clínicos que titulan la dosis en mcg/kg/min, en el VELOCITY la administración del calcio-antagonista no se basó en el peso corporal. La infusión se suministró de forma continua durante un mínimo de 18 horas y un máximo de 96. El monitoreo de la presión arterial se realizó con esfigmomanómetro.²⁶

Los resultados mostraron que el 86% de los pacientes alcanzaron la presión arterial objetivo en una mediana de 10.9 minutos, con una reducción promedio de la presión arterial sistólica del 21% a los 30 minutos. Además, el 92% de los pacientes no requirieron otro antihipertensivo para alcanzar la meta y el 91% transitaron exitosamente a terapia antihipertensiva oral. Solo dos pacientes experimentaron hipotensión grave en los primeros tres minutos y tres

Ensayos como ESCAPE 1 y 2, ECLIPSE y VELOCITY, han demostrado la efectividad y seguridad del clevidipino.

El estudio PRONTO demostró que el clevidipino alcanza las cifras meta de presión arterial más rápido y con mayor frecuencia que otros fármacos.

fallecieron por causas no atribuibles al fármaco. El evento adverso más frecuente fue la cefalea, reportada por el 6.3% de los pacientes.²⁶

En conclusión, el ensayo VELOCITY demostró que el clevidipino es seguro y eficaz en aquellos pacientes con hipertensión grave descontrolada y en algunas emergencias hipertensivas con daño a órgano blanco.²⁶

Insuficiencia cardíaca descompensada

En 2014, Peacock et al. publicaron el estudio piloto PRONTO, en el que evaluaron el papel que desempeña el clevidipino en la insuficiencia cardíaca aguda hipertensiva. Este ensayo clínico aleatorizado, abierto y controlado se llevó a cabo en 13 centros de diferentes países e incluyó a 104 pacientes con presión sistólica ≥ 160 mmHg, disnea y congestión pulmonar clínica, definida por la presencia de estertores a la auscultación torácica. De estos pacientes, 51 recibieron clevidipino y 53 fueron tratados con la terapia estándar, que consistió en un 57% de nitroglicerina, 30% de nicardipino y 4% de dinitrato de isosorbide. El clevidipino fue administrado a una dosis inicial de 2 mg/hora, la cual se duplicó cada tres minutos hasta un máximo de 32 mg/hora o hasta alcanzar la presión arterial meta.²⁷

Los desenlaces coprimarios fueron la mediana de tiempo y el porcentaje de pacientes que lograron una reducción de al menos un 15% de la presión arterial basal, sin superar una disminución de 40 mmHg. A los 30 minutos de iniciado el tratamiento, el grupo con clevidipino alcanzó la meta con mayor frecuencia que los grupos con terapia estándar (71 vs. 31%, $p=0.002$) y con mayor rapidez ($p=0.0006$). Además, los pacientes con clevidipino requirieron menos terapias intravenosas adicionales para el manejo de la presión arterial (16 vs. 51%, $p=0.005$). En cuanto al manejo de la congestión, que en ambos grupos fue con furosemida (75% en el grupo de clevidipino y 76% en el del tratamiento estándar), la dosis administrada fue menor en el grupo de clevidipino (58 mg vs. 78 mg, $p=0.006$).²⁷

El clevidipino resultó más efectivo para reducir la presión arterial que los tratamientos estándar; sin embargo, al compararlo exclusivamente con el nicardipino, la efectividad fue similar.²⁷ Además, el clevidipino mostró superioridad en la reducción de la disnea, medida mediante una escala visual análoga (EVA, de 0 a 100 puntos): a los 45 minutos de iniciadas las terapias, el grupo con clevidipino redujo esta condición en 37 puntos, mientras que el otro grupo lo hizo en 28 puntos ($p=0.02$), con una diferencia que se mantuvo significativa durante tres horas.²⁷

Si bien el estudio PRONTO incluyó un número limitado de pacientes, sus resultados generaron hipótesis que impulsaron a otros investigadores a continuar explorando el uso de los bloqueadores de los canales de calcio para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda.

Síndromes aórticos agudos

Estas entidades son un verdadero reto para el intensivista cardiovascular, pues el manejo hemodinámico debe ser muy fino, ya que las cifras de presión y frecuencia cardíaca por arriba o por debajo de las metas

establecidas impactan directamente en la mortalidad. Para su tratamiento se utilizan, por lo general, vasodilatadores, como la nitroglicerina o el nitroprusiato en conjunto con un betabloqueador para disminuir la frecuencia cardíaca y reducir el estrés parietal en la pared aórtica. En los últimos años, el precio del nitroprusiato en Estados Unidos se ha incrementado, obligando a los investigadores a buscar nuevas opciones igualmente eficaces y seguras a menores costos.²⁸

En 2018, Alviar et al.²⁸ publicaron un estudio observacional de cohorte retrospectiva en el que evaluaron a 135 pacientes con diagnóstico de síndrome aórtico agudo. De ellos, 85 recibieron tratamiento con clevidipino y 50 con nitroprusiato. Se recabaron las cifras de presión arterial y frecuencia cardíaca a una, tres y seis horas después de iniciada la infusión, el tiempo para alcanzar la presión arterial sistólica objetivo (≤ 120 mmHg) y los eventos adversos presentados (hipotensión, bradicardia y mortalidad hospitalaria). Al comparar los datos en reducción de presión arterial, tiempo para alcanzar la meta, número de eventos adversos (hipotensión y mortalidad) no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos medicamentos; sin embargo, como ya se ha revisado en otros estudios, la frecuencia cardíaca en el grupo con clevidipino fue significativamente menor a las seis horas que en el grupo con nitroprusiato (68 vs. 75 lpm, $p=0.001$).²⁸

Aunque el estudio es retrospectivo, arroja evidencia con respecto al uso del clevidipino en los síndromes aórticos agudos, y es un trabajo generador de hipótesis.

En el ensayo ACCELERATE, el clevidipino resultó eficaz para alcanzar la presión meta sin que se presentaran cambios en el volumen del hematoma.

Enfermedad vascular cerebral

Diversos estudios han analizado el uso del clevidipino en enfermedades neurológicas. Uno de los más representativos es el ACCELERATE, un ensayo piloto fase IIb multicéntrico evaluó la eficacia y seguridad del clevidipino en monoterapia en 35 pacientes con hipertensión descontrolada complicada con hemorragia intracraneal con menos de 12 horas de haber iniciado los síntomas. La mediana de puntaje en la escala NIHSS fue de 14 puntos, en la escala de coma de Glasgow de 12 puntos y la de presión arterial sistólica de 186 mmHg.²⁹

El desenlace primario del estudio fue el tiempo transcurrido hasta alcanzar la presión arterial sistólica predefinida (140-160 mmHg) dentro de los primeros 30 minutos de iniciada la infusión de clevidipino. Otros desenlaces secundarios incluyeron el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo de presión arterial, la necesidad de añadir otros antihipertensivos y la dosis media administrada de clevidipino. También se consideraron desenlaces de seguridad específicos, como el porcentaje de cambio en la frecuencia cardíaca durante los primeros 30 minutos de tratamiento, la incidencia de la presión arterial sistólica por debajo de 90 mmHg, las variaciones del perfil lipídico y la expansión del hematoma intracraneal a las 24 horas mediante tomografía.²⁹

Los resultados mostraron que todos los pacientes alcanzaron la presión arterial objetivo dentro de los primeros 30 minutos de iniciado el fármaco, con una mediana de tiempo de 5.5 minutos. El 96.9% de los pacientes requirió únicamente clevidipino como monoterapia y ninguno presentó taquicardia refleja ni

presión arterial sistólica menor a 90 mmHg. Solo tres pacientes experimentaron un episodio de hipotensión leve, resueltos a los dos minutos tras el ajuste en la dosis de la infusión. A las 24 horas, las tomografías revelaron un cambio mínimo en el volumen del hematoma, con una mediana de cambio de 0.01 ml.²⁹

El ACCELERATE reveló tres hallazgos clave:²⁹

- 1.- El clevidipino como monoterapia permite alcanzar rápidamente y de forma segura los niveles de presión arterial meta en el 96% de los pacientes con hemorragia intracraneal.
- 2.- Ningún paciente experimentó episodios de hipotensión con presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg, lo cual es crucial para evitar complicaciones en eventos vasculares cerebrales.
- 3.- La expansión del hematoma intracraneal se mantuvo mínima gracias al fármaco.

Otros estudios, en su mayoría observacionales y de cohortes retrospectivas, han comparado el clevidipino con el nicardipino en eventos vasculares isquémicos, observándose que el primero no resulta inferior al segundo y, debido a su perfil de seguridad, logra mantener una adecuada presión de perfusión cerebral.^{30,31}

En la **Tabla 2** se presenta un resumen de los estudios prospectivos del clevidipino.

Tabla 2. Estudios prospectivos que han comparado el uso de clevidipino en diversas poblaciones

Estudio	Población	Fármacos (n)	Dosis de clevidipino	Tiempo en alcanzar la meta	Resultados
ESCAPE - 1¹⁵	Cirugía cardíaca con hipertensión preoperatoria	Clevidipino (53) vs. placebo (52)	0.4-8.0 mcg/kg/min de 30 a 60 min	6.0 min	Éxito de tratamiento en 92.5%
ESCAPE - 2¹⁴	Cirugía cardíaca con hipertensión trans o postoperatoria	Clevidipino (61) vs. placebo (49)	0.4-8.0 mcg/kg/min de 30 a 60 min	5.3 min	Éxito en el tratamiento en 91.8% eventos adversos similares
ECLIPSE²²	Cirugía cardíaca con hipertensión pre, trans y postoperatoria	Clevidipino (752) vs. nitroglicerina/nicardipino/nitroprusiato (754)	0.4-8.0 mcg/kg/min por 120 min máximo		Sin diferencias en infarto, EVC o lesión renal, mortalidad ligeramente menor en grupo de clevidipino
ACCELERATE²⁹	Hemorragia intracraneal	Clevidipino (35)	7.7 - 7.9 mg/h Duración media de la infusión 28.3 h	5.5 min	Éxito del tratamiento en 96%, incremento mínimo del tamaño del hematoma
VELOCITY²⁶	Hipertensión aguda grave	Clevidipino (126)	2-32 mg/h por 18 h, sin exceder 96 h	10.9 min	Éxito del tratamiento en 88.9% de pacientes, 92% con monoterapia

PRONTO²⁷	Insuficiencia cardíaca descompensada	Clevidipino (51) vs. tratamiento estándar (53)	2 mg/h inicial por 3 min, luego el doble de dosis cada 3 min hasta 32 mg/h		Clevidipino con seguridad similar, actúa más rápido en la presión arterial y mejora la disnea
Merry et al.²⁰	Cirugía de revascularización coronaria	Clevidipino (49) vs. nitroglicerina (51)	Inicio a 1 mg/h (dosis total de 24.8 mg en 24 h)		En cirugía de revascularización coronaria, el clevidipino no es inferior a la nitroglicerina para controlar la presión arterial antes de la cirugía
Varelas et al.³²	Hemorragia subaracnoidea	Clevidipino (5)	2-32 mg/h titulado cada 90 s	14.2 min	Control de la presión sistólica dentro de los primeros 22 min y mantenimiento dentro del rango en el 70% de los pacientes
Bekker et al.²⁴	Cirugía intracraneal	Clevidipino (21)	Inicio a 5 mg/h a un máximo de 32 mg/h		Disminución de la presión sistólica en 15 min en el 78% de los pacientes
Powroznyk et al.²¹	Postoperatoria de cirugía de revascularización coronaria	Clevidipino (15) vs. Nitroprusiato (15)	0.76±0.83 mcg/kg/min		Sin diferencias significativas en la eficacia del clevidipino y el nitroprusiato para controlar la presión media

EVC: evento vascular cerebral; h: hora. Fuente: modificado de Xu et al., 2022.³³

Conclusiones

Desde hace poco más de 20 años, diversos centros de investigación en varios países han generado evidencia sobre el uso del clevidipino en distintos grupos de pacientes. Este bloqueador de los canales de calcio ha demostrado ser seguro en múltiples contextos clínicos que, como profesionales dedicados a los cuidados críticos cardiovasculares, enfrentamos diariamente. Además de haber mostrado su seguridad en repetidos ensayos clínicos, también se ha destacado por ser un antihipertensivo potente que reduce rápidamente la presión arterial. Además, su vida media de un minuto facilita una titulación precisa y segura.

Debido a que la mayoría de la evidencia respalda el uso del clevidipino en la hipertensión perioperatoria, particularmente en pacientes postoperados de cirugía cardíaca, se convierte en un escenario ideal para iniciar su utilización y generar experiencia en nuestro contexto.

En México, su utilización comenzará en los próximos meses, y será responsabilidad del personal de salud adquirir experiencia en su administración. Esto permitirá adaptar la terapia a nuestras necesidades y contar con una herramienta adicional en el manejo de la hipertensión en las diversas circunstancias en las que pueda presentarse.

Fuentes consultadas

1. World Health Organization (WHO). Global report on hypertension. The race against a silent killer. Geneva: WHO, 2023. [Internet] Tomado de <https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases/hypertension-report>, consultado el 3 de marzo de 2025.
2. Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Oviedo-Solís C et al. Epidemiología de la hipertensión arterial en adultos mexicanos: diagnóstico, control y tendencias. *Ensanut 2020. Salud Publica Mex.* 2021;63(6, nov-dic):692-704. Doi: 10.21149/12851.
3. Alcocer L, Rosas M, Estrada A et al. May measurement month 2019: an analysis of blood pressure screening results from Mexico. *Eur Heart J Suppl.* 2021;23(SupplB):B104-B106. Doi: 10.1093/eurheartj/suab026.
4. Janke AT, McNaughton CD, Brody AM et al. Trends in the incidence of hypertensive emergencies in US Emergency Departments from 2006 to 2013. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(12):e004511. Doi: 10.1161/JAHA.116.004511.
5. González-Pacheco H, Morales Victorino N, Núñez Urquiza JP et al. Patients with hypertensive crises who are admitted to a coronary care unit: clinical characteristics and outcomes. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013;15(3):210-214. Doi: 10.1111/jch.12058.
6. Axon RN, Cousineau L, Egan BM. Prevalence and management of hypertension in the inpatient setting: a systematic review. *J Hosp Med.* 2011;6(7):417-422. Doi: 10.1002/jhm.804.
7. Wang J, McDonagh DL, Meng L. Calcium channel blockers in acute care: the links and missing links between hemodynamic effects and outcome evidence. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2021;21(1):35-49. Doi: 10.1007/s40256-020-00410-4.
8. Laffin LJ, Bakris GL. 2 - Antihypertensive Therapies. 9th ed. Elsevier Inc.; 2022.
9. Mancia G, Kreutz R, Brunström M et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874-2071. Doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
10. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):1269-1324. Doi: 10.1161/HYP.0000000000000066.
11. Lin YC, Lin JW, Wu MS et al. Effects of calcium channel blockers comparing to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with hypertension and chronic kidney disease stage 3 to 5 and dialysis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(12):e0188975. Doi: 10.1371/journal.pone.0188975.
12. Chen GJ, Yang MS. The effects of calcium channel blockers in the prevention of stroke in adults with hypertension: a meta-analysis of data from 273,543 participants in 31 randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013;8(3):e57854. Doi: 10.1371/journal.pone.0057854.
13. Keating GM. Clevidipine: a review of its use for managing blood pressure in perioperative and intensive care settings. *Drugs.* 2014;74(16):1947-1960. Doi: 10.1007/s40265-014-0313-6.
14. Singla N, Warltier DC, Gandhi SD et al. 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(1):59-67. Doi: 10.1213/ane.0b013e3181732e53.
15. Levy JH, Mancao MY, Gitter R et al. 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(4):918-925. Doi: 10.1213/01.ane.0000281443.13712.b9.
16. Smith WB, Marbury TC, Komjathy SF et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of clevidipine after prolonged continuous infusion in subjects with mild to moderate essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(10):1385-1394. Doi: 10.1007/s00228-012-1260-3.
17. 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(2):186-193. Doi: 10.1034/j.1399-6576.2000.440210.x.
18. Chiesi. Cleviprex (clevidipine) injectable emulsion, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2008. Última revisión: abril de 2021 [Internet]. Cary (NC): Chiesi USA, Inc.; 2021. Tomado de: https://resources.chiesiusa.com/Cleviprex/CLEVIPREX_US_PI.pdf, consultado el 3 de marzo de 2025.

19. Awad AS, Goldberg ME. Role of clevidipine butyrate in the treatment of acute hypertension in the critical care setting: a review. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:457-464. Doi: 10.2147/vhrm.s5839.
20. Merry AF, Avery EG, Nussmeier NA et al. Clevidipine compared with nitroglycerin for blood pressure control in coronary artery bypass grafting: a randomized double-blind study. *Can J Anaesth.* 2014;61(5):398-406. Doi: 10.1007/s12630-014-0131-z.
21. Powroznik AVV, Vuylsteke A, Naughton C et al. Comparison of clevidipine with sodium nitroprusside in the control of blood pressure after coronary artery surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2003;20(9):697-703. Doi: 10.1017/s0265021503001133.
22. Aronson S, Dyke CM, Stierer KA et al. 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(4):1110-1121. Doi: 10.1213/ane.0b013e31818240db.
23. Aronson S, Dyke CM, Levy JH et al. Does perioperative systolic blood pressure variability predict mortality after cardiac surgery? An exploratory analysis of the ECLIPSE trials. *Anesth Analg.* 2011;113(1):19-30. Doi: 10.1213/ANE.0b013e31820f9231.
24. Bekker A, Didehvar S, Kim S et al. Efficacy of clevidipine in controlling perioperative hypertension in neurosurgical patients: initial single-center experience. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2010;22(4):330-335. Doi: 10.1097/ANA.0b013e3181e3077b.
25. Brower K, Murphy C, Arias-Morales CE et al. Safety and efficacy of intravenous clevidipine for the perioperative control of acute hypertension in neurosurgical patients: a dose update. *Clin Med Insights Ther.* 2017;9:1-4. Doi: 10.1177/1179559X1771251.
26. Pollack CV, Varon J, Garrison NA et al. 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(3):329-338. Doi: 10.1016/j.annemergmed.2008.04.025.
27. Peacock WF, Chandra A, Char D et al. Clevidipine in acute heart failure: Results of the A Study of Blood Pressure Control in Acute Heart Failure-A Pilot Study (PRONTO). *Am Heart J.* 2014;167(4):529-536. Doi: 10.1016/j.ahj.2013.12.023.
28. Alviar CL, Gutierrez A, Cho L et al. Clevidipine as a therapeutic and cost-effective alternative to sodium nitroprusside in patients with acute aortic syndromes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2020;9(Suppl3):S5-S12. Doi: 10.1177/2048872618777919.
29. Graffagnino C, Bergese S, Love J et al. Clevidipine rapidly and safely reduces blood pressure in acute intracerebral hemorrhage: the ACCELERATE trial. *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(3):173-180. Doi: 10.1159/000351149.
30. Davenport J, Moody J, Wohlfarth K et al. Clevidipine versus nicardipine for management of blood pressure in patients with acute stroke. *Crit Care Med.* 2022;50(1):400. doi: 10.1097/01.ccm.0000809568.50825.7a.
31. Rosenfeldt Z, Conklen K, Jones B et al. Comparison of nicardipine with clevidipine in the management of hypertension in acute cerebrovascular diseases. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(8):2067-2073. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.03.001.
32. Varelas PN, Abdelhak T, Corry JJ et al. Clevidipine for acute hypertension in patients with subarachnoid hemorrhage: a pilot study. *Int J Neurosci.* 2014;124(3):192-198. Doi: 10.3109/00207454.2013.836703.
33. Xu B, chen Z, Tang G. The current role of clevidipine in the management of hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2022;22(2):127-139. Doi: 10.1007/s40256-021-00494-6.

THE FLOW

A cardiovascular journal

