

## Artículo original

# Comparación entre nifedipina sublingual y dosis sucesivas de dinitrato de isosorbide en aerosol para las crisis hipertensivas

Alberto Francisco Rubio Guerra,<sup>1</sup> Germán Vargas Ayala,<sup>1</sup> Leticia Rodríguez López,<sup>1</sup>  
José Juan Lozano Nuevo,<sup>1</sup> Nancy Trejo Orozco<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Ticomán ISSDF.

## Resumen

En un estudio clínico se evaluaron 60 pacientes con crisis hipertensiva divididos al azar en dos grupos de 30 pacientes c/u, el Grupo A recibió 3.75 mg de isosorbide en aerosol en tres disparos de 1.25 c/u, al ingreso y a los 3 y 5 minutos, y en el Grupo B recibieron 10 mg sublinguales de nifedipina dosis única.

En ambos grupos se realizó electrocardiograma (ECG) antes y 30 minutos después de la administración de los fármacos, y la presión arterial se monitorizó cada 5 minutos la primera media hora y posteriormente cada 30 minutos por 6 horas.

Los 30 pacientes tratados con el isosorbide en aerosol tuvieron una disminución significativa de las cifras de presión arterial (inicial 196/122.5 final 150.6/89.) ( $p < 0.005$ ), en un promedio de 5 minutos; igualmente los 30 pacientes con nifedipina presentaron una disminución significativa ( $p < 0.005$ ) de tales cifras (190/115 a 153/86).

Tres pacientes en el grupo A presentaban isquemia subepicárdica en el ECG previo, la cual se corrigió con el isosorbide. Mientras que los pacientes del grupo B presentaron ECG previo normal, pero a los 30 minutos dos pacientes se quejaron de angor y presentaron isquemia subepicárdica.

Nuestros resultados muestran una adecuada respuesta al isosorbide en aerosol, lo que lo establece como un fármaco útil y seguro en el tratamiento de los pacientes con crisis hipertensiva.

**Palabras clave:** *Isosorbide, nifedipina, crisis hipertensiva.*

## Summary

In a clinical randomized study, 60 patients with hypertensive emergencies were evaluated divided in two groups with 30 patients each. Group A received isosorbide spray 3.75 mg in three shots of 1.25 each, Group B received a single dose of sublingual nifedipine 10 mg.

In both groups an electrocardiogram (ECG) was obtained before and 30 minutes after the medication, and the blood pressure was followed up every five minutes for the first 30 minutes and then every 30 minutes for a range of 6 hours.

All patients in Group A had a significant blood pressure reduction (initial 196/122.6. final 155.2/89.6  $p < 0.005$ ); also all patients in Group B had a significant blood pressure reduction (190/115-153/86 mm)  $p < 0.005$ .

Three patients in Group A showed subepicardiac ischemia in the ECG before the drug administration, that disappeared to isosorbide and in Group B all patients had a normal ECG before the drug, but two complained of angor and subepicardiac ischemia was noted in the second ECG.

Results show an adequate isosorbide's spray response, which can be considered a good and safety drug for this kind of patients.

**Key words:** *Isosorbide, nifedipine, hypertensive emergencies.*

## Introducción

Las crisis hipertensivas (CH) son la complicación aguda más frecuente de la hipertensión arterial esencial (HTA), pueden ocurrir en cualquier momento y poner en peligro la vida del paciente. Aunque su prevalencia ha disminuido gracias a los fármacos antihipertensivos, las crisis pueden observarse en el 1% a 2% de los casos. El manejo de pacientes con dosis insuficientes de medicamentos, la suspensión brusca de los mismos o un apego deficiente a las indicaciones que predisponen a las CH.<sup>1</sup>

El diagnóstico de CH se basa fundamentalmente en la presencia de daño a órgano blanco más que en las cifras de presión arterial; en el cuadro No. 1 se describen los criterios señalados para considerar la presencia de daño a órgano blanco. En estos casos, la disminución de las cifras tensionales debe hacerse en un lapso no mayor a una hora, aunque no necesariamente a cifras normales; se sugiere reducir la presión arterial media (PAM) más de un 15% pero menos de un 25%.<sup>2</sup>

El manejo de estos pacientes debe hacerse con fármacos cuyo efecto sea controlable y de corta duración, de preferencia por vía intravenosa; sin embargo estos medicamentos suelen no estar disponibles en los servicios de urgencias de

**Cuadro 1.** Criterios de daño orgánico.

Neurológico:	Encefalopatía hipertensiva Hemorragia intracraneana Enfermedad vascular cerebral
Oftálmico:	Hemorragia retiniana Edema de papila Retinopatía grados III-IV
Cardiovascular:	Infarto agudo del miocardio Angina Isquemia miocárdica aguda en el ECG. Edema agudo pulmonar Diseccción aortica Radiografía de tórax con hipertensión venocapilar pulmonar
Renal:	Insuficiencia renal aguda

**Cuadro 2.** Características basales de los pacientes.

	Isosorbide	Nifedipina
Número de pacientes	30	30
Edad (años)	54	51
Sexo (M/F)	13/17	13/17
<b>Manifestaciones de daño orgánico</b>		
Encefalopatía hipertensiva	16	18
Hemorragia intracraneal	3	4
Enfermedad vascular cerebral	2	4
Isquemia miocárdica	3	0
Edema agudo pulmonar	3	1
Hemorragia retiniana	3	2
Hipertensión pulmonar	0	1

los hospitales en nuestro medio, y el personal que labora en ellos puede no estar familiarizado con su uso.<sup>3</sup>

La nifedipina ha sido utilizada durante mucho tiempo para el manejo de las CH, su mecanismo de acción se caracteriza por una rápida disminución de la presión arterial, pero este efecto suele ser intenso y pobremente controlado, dando lugar con frecuencia a efectos secundarios, que pueden ir desde cefalea hasta isquemia miocárdica.<sup>4</sup>

El dinitrato de isosorbide es un donador de óxido nítrico; cuando este fármaco es administrado en aerosol posee un rápido inicio de acción (5 minutos), y ha sido útil en el manejo de la cardiopatía isquémica.<sup>5</sup>

Los donadores de óxido nítrico han demostrado su eficacia en el manejo de las CH; de hecho, este es el mecanismo de acción del nitroprusiato de sodio y la nitroglicerina, por lo que el dinitrato de isosorbide en aerosol, al ser un donador de óxido nítrico con un inicio rápido de acción, debe ser útil en el manejo de las CH.<sup>6</sup>

El presente trabajo tiene la finalidad de evaluar si el dinitrato de isosorbide en aerosol a dosis sucesivas es superior a la nifedipina sublingual en el manejo no parenteral de las CH.

## Material y métodos

En ambos grupos se monitoreó la presión arterial cada 5 minutos la primera media hora y después cada 30 minutos durante 6 horas con un esfigmomanómetro de mercurio, las lecturas se hicieron por triplicado cada 2 minutos después de reposo durante 5 minutos en decúbito supino por personal entrenado que desconocía el grupo al que pertenecía cada paciente.

Se excluyeron pacientes con insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática, embarazo y/o historia de abuso de alcohol o drogas psicotrópicas.

En todos los pacientes se realizó un electrocardiograma (ECG) previo y 30 minutos después de la administración del medicamento. Se consideró respuesta positiva la disminución de las cifras de PAM superior al 15%. La PAM se determinó con la fórmula:  $2 \text{ (diastólica)} + \text{sistólica} / 3$ .

La prueba estadística usada fue análisis de varianza (AN-DEVA), se consideró significativa una  $P < 0.05$ . Los datos se presentan como media. Todos los pacientes (o sus familiares en caso de encefalopatía hipertensiva) dieron su consentimiento para ser incluidos, el estudio se realizó de acuerdo a la declaración de Helsinki.

## Resultados

Las características basales de los dos grupos se describen en el cuadro 2.

En el grupo A, los 30 pacientes respondieron satisfactoriamente al isosorbide en un lapso promedio de 30 minutos (T/A inicial 192/122.5 mm Hg. T/A final 150.6/89.3 mm Hg  $p < 0.001$ ), la PAM redujo de 145 a 110 mm Hg (reducción del 24.4%,  $p < 0.005$ ), los 30 pacientes redujeron frecuencia cardiaca (96 a 82 latidos por minuto corroborado por ECG).

Todos los pacientes del grupo B respondieron adecuadamente a la nifedipina (T/A inicial 190/115, T/A final 153/86 mm Hg  $p < 0.001$ ). La PAM disminuyó de 139 a 98 mm Hg. (reducción del 29.5%  $p < 0.005$ ). En este grupo la frecuencia cardiaca aumentó de 81 a 91 latidos por minuto.

Tres pacientes del grupo A presentaron isquemia subepicárdica en el ECG previo, mientras que el realizado a los 30 minutos fue normal; en el grupo B los 30 pacientes tuvieron ECG previo normal pero dos de ellos presentaron angor pectoris y en el ECG posterior apareció isquemia subepicárdica.

En ningún paciente del grupo A hubo reacciones adversas ni hipertensión de rebote en las 6 horas siguientes al fármaco, mientras que ocho pacientes en el grupo con nifedipina se quejaron de cefalea y cuatro presentaron hipertensión de rebote.

## Discusión

El uso de las mucosas respiratoria y oral para la absorción de medicamentos con fines cardiovasculares ha mostrado ventajas por la rapidez de absorción, distribución efectiva en el plasma (equiparable a la vía intravenosa), facilidad de administración y, en algunos fármacos, se evita su destrucción en el tubo digestivo y el paso por el hígado.<sup>7</sup>

En este estudio encontramos que el isosorbide en aerosol tiene un inicio rápido de acción, una disminución sostenida y consistente de la presión dentro de los límites de seguridad recomendados. Ciertamente ambos agentes disminuyeron la presión arterial en la misma magnitud, pero la nifedipina lo hizo en forma abrupta, mientras que el dinitrato de isosorbide produjo una disminución gradual de las cifras tensionales.

Al no existir en la literatura información previa del uso del fármaco con esta indicación, se intentó alcanzar paulatinamente la dosis de 5 mg (contenido de una tableta sublingual) en aplicaciones consecutivas de 1.25 mg, pero no fue necesario ya que con 3.75 mg se consiguió la reducción de la PAM en un 24.4%.

El dinitrato de isosorbide reúne las acciones hemodinámicas de otros donadores de óxido nítrico las cuales evitan la isquemia tisular; sus ventajas son seguridad, facilidad de empleo y disponibilidad, siendo una opción aceptable ante la carencia de los medicamentos que requieren la vía parenteral para su uso. La vida media de esta presentación del fármaco es de unas 2-3 horas, aunque se ha reportado que en su primera aplicación puede durar hasta ocho horas; ello, la deglución del fármaco con una posterior absorción gastrointestinal o la vida media prolongada de algunos metabolitos como el mononitrato, podrían explicar la duración del efecto en el seguimiento durante varias horas.<sup>5,6</sup>

Los nitritos inducen aumento del flujo coronario que aunado a la disminución de la demanda de oxígeno secundaria a la reducción de la frecuencia cardíaca, explican la corrección de la isquemia.<sup>6</sup>

El tratamiento de las CH debe ser integral, debiéndose valorar no solamente las cifras de presión arterial del paciente, sino también las causas que la desencadenaron, la presen-

cia de otras patologías, la función hepática y renal, la ingesta de otros medicamentos, la edad y sexo así como la existencia de factores de riesgo para eventos cardiovasculares y, sobre esa base, seleccionar de acuerdo a esta valoración integral, el tratamiento más adecuado para el paciente en particular. Hay que tener en mente que el sobretratamiento es igualmente peligroso para el paciente, pues puede ocasionar isquemia tisular.<sup>1,3</sup> Estos resultados no muestran que la nifedipina sublingual sea una buena elección ya que su uso se acompaña de riesgos importantes para el paciente, por lo que deberán preferirse otros medicamentos que, además de reducir oportunamente las cifras de presión arterial, no favorezcan isquemia tisular.

En conclusión, estos resultados apoyan el uso de dinitrato de isosorbide en aerosol en el manejo de las crisis hipertensivas sumado a la experiencia del uso de otros donadores de óxido nítrico, como la nifedipina, que pueden dar cuadros de isquemia tisular, en particular a nivel cardíaco y cerebral con nifedipina.

El dinitrato de isosorbide en aerosol es una presentación farmacológica útil, segura y fácil de usar, para el manejo de las CH.

## Referencias

1. San Román JM, García JA. Crisis hipertensivas, en Rubio AF. Hipertensión arterial, Temas de Medicina Interna. México, Interamericana, 1995:137-157.
2. Kaplan N. Management of hypertensive emergencies. *Lancet* 1994; 344:1335-1338.
3. The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-2446.
4. Vargas G, Rubio AF, Rodríguez L, Lozano JJ, Caballero FC. Estudio comparativo en eficacia y riesgos entre nifedipina y captopril sublinguales para el manejo de las crisis hipertensivas. *Rev Fac Med UNAM* 1997;40:13-16.
5. Thadani U, Opie L. Nitrates. In Opie L. *Drugs for the heart*. 4a. ed. Philadelphia. Saunders 1995;33-51.
6. Judget B. Nitrates in unstable angina and acute myocardial infarction. In Rezakovic D, Alpert VS. *Nitrate therapy and nitrate tolerance*. Eslovenia. Kargen Ed. 1993;111-167.
7. Landau A, Eberhardt R, Frishman W. Intranasal delivery of cardiovascular agents: An innovative approach to cardiovascular pharmacotherapy. *Am Heart J* 1994;127:1594-1599.