

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras"

## DINITRATO DE ISOSORBIDE SUBLINGUAL EN LA URGENCIA HIPERTENSIVA

Dra. Haydeé Aurora del Pozo Jerez, Dr. Lázaro Hernández Díaz, Dra. Lizette Elena Leiva Suero y Dr. Andrés González Montero

### RESUMEN

Se investigó el uso del dinitrato de isosorbide sublingual en la urgencia hipertensiva. Se estableció además una correlación con la nifedipina, de eficacia probada para este fin. Se estudiaron 80 pacientes con este diagnóstico, distribuidos aleatoriamente en 2 grupos, que recibieron 10 mg de nifedipina o dinitrato de isosorbide, si a los 45 min de la primera dosis no se había alcanzado el control se administró una segunda dosis. Se obtuvo la primera dosis de dinitrato de isosorbide, un mayor número de pacientes controlados ( $n = 29$ ) a diferencia de la nifedipina ( $n = 19$ ). Ambos fármacos lograron el control de 36 pacientes con la segunda dosis. La nifedipina causó cefalea ligera. En conclusión, el dinitrato de isosorbide resultó ser un medicamento eficaz, de fácil administración y con escasos efectos secundarios en el tratamiento de la urgencia hipertensiva y puede constituir una alternativa más en los servicios de urgencia.

*Descriptor DeCS:* DINITRATO DE ISOSORBIDE/administración & dosificación; NIFEDIPINA/administración & dosificación, SERVICIO DE URGENCIA EN HOSPITAL; ADMINISTRACION SUBLINGUAL.

El problema frecuente de asistir a pacientes con bruscas elevaciones tensionales sintomáticas o no en nuestros servicios de urgencias y enfrentarlos al riesgo de terapéutica excesiva, con repercusión además, en sus órganos vitales más nobles o efectos colaterales de la medicación empleada; hace siempre vigente la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas, teniendo en consideración ganancias en costos, seguridad, efectividad y disponibilidad de las nuevas drogas hipotensoras que se propongan.

Ha sido controversia obligada la definición de cuáles pacientes precisan una conducta inmediata o cuáles admiten una acti-

tud más conservadora<sup>1</sup>, esto dio lugar a la clasificación de las crisis hipertensivas, en 2 grupos: emergencia hipertensiva y urgencia hipertensiva.<sup>2-8</sup>

Se hace diagnóstico de *emergencia hipertensiva* en aquellos pacientes con cifras de tensión arterial diastólica (TAD) mayores o iguales a 120 mmHg con daño significativo en curso de órgano diana, que demandan un tratamiento inmediato para descender las cifras tensionales en 1 h, estos pacientes deben tratarse de inmediato con medicamentos parenterales en una unidad que brinde cuidados especiales.

Se diagnóstica *urgencia hipertensiva* en aquellos pacientes con cifras de TAD ma-

yores o iguales a 120 mmHg sin evidencia de daño en curso de órgano diana, los cuales requieren tratamiento urgente en el marco de las próximas 24 h, por lo general sin hospitalización obligada, con medicación oral o sublingual.

Desde 1879 en que *William Murrell* utilizó por primera vez la nitroglicerina en la angina de pecho hasta nuestros días, los nitratos han demostrado su utilidad indiscutible en el tratamiento de la cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial (HTA). Actualmente se conoce el mecanismo de acción de este grupo de fármacos relajantes inespecíficos directos del músculo liso vascular que provocan vasodilatación generalizada, es más enérgica la acción en el lecho de capacitación venosa, que sobre la resistencia arteriolar, lo cual hemodinámicamente resulta en una disminución del retorno venoso con caída del volumen diastólico ventricular izquierdo y con descenso de las presiones sistémicas y pulmonar; disminuyen además la demanda miocárdica de oxígeno, actúan sobre la pre y la poscarga, aumentan el flujo coronario por dilatación de los vasos epicárdicos y disminuyen la compresión sistólica sobre los vasos coronarios lo cual facilita la circulación a través de ellos.<sup>8,10</sup> A pesar de su documentado efecto hipotensor, su empleo como tal se ha limitado, independientemente de su rápida acción, por la corta duración de su efecto y para algunos autores por su tolerancia.<sup>9,11</sup> En 1987, *Fontanet y otros*<sup>2</sup> dieron a conocer una investigación acerca del uso del isosorbide en el tratamiento de un grupo de pacientes con HTA severa, en la cual obtuvieron buenos resultados otros autores, lo han empleado en el tratamiento hemodinámico de la HTA esencial.<sup>12</sup>

La nifedipina es un bloqueador de los canales lentos de calcio, relajante de la fibra muscular lisa de las arteriolas, con gran efecto vasodilatador, que ha probado su eficacia en el tratamiento prolongado y en el de las urgencias hipertensivas; se usa habitualmente como monoterapia, de administra-

ción sublingual, aunque se ha demostrado que la vía oral es igualmente efectiva, para algunos autores tiene escasos efectos colaterales, lo cual la ha convertido en uno de los medicamentos élites de nuestros servicios de urgencia.<sup>13-17</sup> Aunque otros autores como *Watcher*<sup>18</sup> han alertado sobre la producción de hipotensión sintomática, angina, isquemia miocárdica aguda y cefalea pulsátil.

Dada la necesidad de incrementar las opciones terapéuticas de la urgencia hipertensiva, realizamos esta investigación para determinar el valor del dinitrato de isosorbide y establecer una correlación con la nifedipina, como su regla de oro, teniendo en cuenta su bien ganado lugar en el acervo farmacológico.

## MÉTODOS

Trabajamos sobre una muestra de 80 pacientes que tenían entre 25 y 60 años de edad, sin limitación de sexo ni raza, atendidos en el Servicio de Urgencia del Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras" y que cumplían los criterios de urgencia hipertensiva.

Distribuimos la muestra en 2 grupos de 40 pacientes cada uno, aleatoriamente, les administramos de la misma forma y a doble ciegas 10 mg de nifedipina o dinitrato de isosorbide sublingual, medicamentos distribuidos a su vez en 2 grupos bajo enmascaramiento y administrado por personal que no intervenía en el seguimiento clínico del paciente.

A cada paciente le realizamos interrogatorio y examen físico completo a su llegada al Servicio de Urgencia, le medimos la TA en ambos miembros superiores con un esfigmomanómetro de mercurio, estando sentado y después de reposar 5 min, realizamos la medición con el brazo apoyado

en la mesa al nivel del corazón, según recomendaciones para la técnica de medida, señaladas en el JNC-V.<sup>7</sup> Incluimos una toma de pie, después de 2 min de estancia en esta posición. Identificamos la presión sistólica con el primer ruido y la diastólica con la desaparición (V fase). Comprobada la urgencia hipertensiva, comenzamos el período controlado de tratamiento durante 90 min. Administramos una dosis inicial del fármaco correspondiente (10 mg de nifedipina o isosorbide) por vía sublingual y medimos la presión arterial (PA) cada 15 min. En los casos en que la PA diastólica se mantuvo igual o disminuyó menos de 10 mmHg en los 45 min posteriores a la administración de la primera dosis utilizamos una segunda igual; posteriormente seguimos midiendo la TA de la misma forma, durante 45 min más.

Controlamos la aparición de efectos secundarios por interrogatorio de los síntomas más frecuentes y observación.

Según la respuesta al tratamiento clasificamos el estado de urgencia hipertensiva en:

- A. *Controlado*: cuando con 1 ó 2 dosis del medicamento utilizado se alcanzaron cifras de TAD de 100 mmHg o por debajo, en los 90 min posteriores a la administración del fármaco.
- B. *Parcialmente controlado*: cuando con 2 dosis, en los 90 min se mantuvieron cifras de TAD por encima de 100 mmHg, pero descendieron 10 mmHg o más las cifras iniciales.
- C. *No controlado*: cuando la presión diastólica se mantuvo igual o disminuyó menos de 10 mmHg después de utilizar 2 dosis del fármaco correspondiente en los 90 min posteriores a la dosis inicial.

Los resultados obtenidos se exponen en tablas de contingencia. Empleamos el porcentaje como medida de resumen.

## RESULTADOS

La composición de la muestra mostró un porcentaje similar de ambos sexos, ligero predominio de la raza negra (58,57 %) y un predominio del grupo etario de 45 a 60 años (51,42 %). Hubo un mayor número de pacientes controlados con la primera dosis de nitrosorbide 72,5 % (n=29) en comparación con la nifedipina 47,5 % (n=19), según mostramos en la tabla 1.

A pesar de una segunda dosis administrada, 4 pacientes por cada grupo no lograron controlar la crisis (tabla 2).

Después de la segunda dosis, el número de casos controlados y de no controlados fue similar para ambos grupos (tabla 3).

Las reacciones secundarias -cefalea ligera- predominaron en el grupo que usó nifedipina 42,5 % contra el del isosorbide 20 % (tabla 4).

TABLA 1. Distribución de pacientes según medicamento utilizado y respuesta a la primera dosis

Medicamento	Controlados		No controlados		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Nifedipina	19	47,5	21	52,5	40	100
Nitrosorbide	29	72,5	11	27,5	40	100

TABLA 2. Distribución de pacientes según medicamento utilizado y respuesta a la segunda dosis

Medicamento	Controlados		No controlados		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Nifedipina	17	81	4	19	21	100
Nitrosorbide	7	63,6	4	36,4	11	100

TABLA 3. Distribución de pacientes según medicamentos utilizados y resultados obtenidos

Medicamento	Controlados		No controlados		Total	
	No.	%	No..	%	No.	%
Nifedipina	36	90	4	10	40	100
Nitrosorbide	36	90	4	10	40	100

TABLA 4. Distribución de pacientes según medicamentos utilizados y aparición de reacciones secundarias

Medicamento	Reacción secundaria		No reacción secundaria		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Nifedipina	17	42,5	23	57,5	40	100
Nitrosorbide	8	20	32	80	40	100
Total	25	31,25	55	68,75	80	100

## DISCUSIÓN

Desde hace varios años se practica positivamente el uso de la nitroglicerina parenteral en la urgencia hipertensiva perioperatoria,<sup>19</sup> pero en este grupo de fármacos faltaba la introducción del em-

pleo oral en las urgencias y teniendo en cuenta las experiencias de *Fontanet*, elegimos el nitrosorbide. Hubo una mayor efectividad del nitrosorbide, pues un mayor número de casos se controló con una dosis única a diferencia de la nifedipina, lo cual aporta al nitrosorbide, a través de una mayor efectividad, un menor costo. El predominio de la raza negra, para ambos grupos, en los casos que no respondieron satisfactoriamente a una segunda dosis de medicamento, pudiera evocar interferencia por factores étnicos, teniendo en cuenta su conocida mayor severidad del comportamiento tensional y posibilidad precoz de daño en órganos diana. Después de la segunda dosis, el número de casos controlados y no controlados fueron similares, lo cual es una muestra de la eficacia comparable de ambos fármacos.

En conclusión, el dinitrato de isosorbide se comportó como un medicamento eficaz, de fácil administración y con escasos efectos secundarios, comparable con la nifedipina. Resulta conveniente considerarlo como una alternativa más en nuestros servicios de urgencia.

## SUMMARY

The use of sublingual isosorbide dinitrate in the hypertensive urgency was investigated. It was also established a correlation with nifedipine, whose efficacy has been proved to this end. 80 patients with this diagnosis were studied and divided at random into 2 groups, who received 10 mg of nifedipine or isosorbide dinitrate and a second dosage if their pressure was not controlled 45 minutes after the first dosage. With the first dosage of isosorbide dinitrate a higher number of patients were controlled (n = 29) compared with nifedipine (n = 19). 36 patients were controlled with the second dosage of both drugs. Nifedipine caused mild cephalalgia. To conclude, isosorbide dinitrate proved to be an efficient drug, easy to administer and with a few side effects in the treatment of hypertensive urgency. It may be another alternative for urgency services.

*Subject headings:* ISOSORBIDE DINITRATE/administration & dosage; NIFEDIPINE/administration & dosage; EMERGENCY SERVICE; HOSPITAL; ADMINISTRATION, SUBLINGUAL.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaplan NM. Tratamiento de las urgencias hipertensivas. *Lancet* 1995;26(4):58-61.
2. Fontanet H. The use of isosorbide in the treatment of severe, uncontrolled hypertension. *Arch Intern Med* 1987;147:426-8.
3. Houston MC. Hypertension. Current therapy. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996:293-307.
4. Wyngaarden JB, Smith LTH, Bennett JC. Cecil. Tratado de medicina interna. 19 ed. México, DE: Interamericana, 1994.
5. Vázquez Vigoa A, Cordies L, Pérez MD, Flores J. Crisis hipertensión. *Rev Cubana Med* 1990;29(1):97-112.
6. Barreto J, Gundian J, Coordies S, Zamora R. Emergencia hipertensiva. Actualización *Acta Méd* 1997;7(1):177-84.
7. The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection. Evaluation and treatment of high blood pressure. (JN CV) *Arch Intern Med* 1993;153:154-83.
8. Smith ER. Mechanism of action of nitrates. *Am J Med* 1984;76:14-21.
9. Abrams J. Nitratos. *Clin Med Norteam* 1988;1:5-42.
10. Pannier BM, Kando T, Safarian AA, Isnard RN, Diebold B, Safar M. Altered hemodynamic response to isosorbide dinitrate in essential hypertension. *J Clin Pharmacol* 1990;30(2):127-32.
11. Parker JO, Farrel B, Lahey UA, Mue G. Effect of intervals between doses on the development of tolerance to isosorbide dinitrate. *N Engl J Med* 1987;316:1440-4.
12. Duchier J, Iannascli F, Safar M. Antihypertensive effect of sustained-release isosorbide dinitrate for isolated systolic systemic hypertension in the elderly. *Am J Cardiol* 1987; 60:99-102.
13. Dávalos I, Sánchez JM. Tratamiento de la hipertensión arterial sintomática con Nifedipina. *Rev Cubana Med* 1988;27(9):17-21.
14. Ellrodt AG, Ault M, Riedinger M, Murak GH. Efficacy and safety of sublingual Nifedipine in hypertensive emergencies. *Am J Med* 1985;79 (Suppl 4 A):19-25.
15. Schrankk. Hypertensive urgencies. *Consulten* 1988;28(2):33-45.
16. Freshman WN, Shin J. Bloqueadores de la vía del calcio en la hipertensión sistémica. *Clin Med Norteam* 1988;2:479-83.
17. Houston MC. The comparative effects of clonidine hydrochloride and nifedipine in the treatment of hypertensive crisis. *Am Heart J* 1988;115:152-9.
18. Watcher RM. Symptomatic hypotension induced by Nifedipine in the acute treatment of severe hypertension. *Arch Intern Med* 1987;147:556-60.
19. Pozo H del, Llorenz M, Pérez G. Hipertensión arterial y perioperatorio. *Acta Méd* 1997;7(1):161-6.

Recibido: 28 de octubre de 1997. Aprobado: 14 de noviembre de 1997.

Dra. *Haydeé Aurora del Pozo Jérez*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras" San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.