

ARTICULO ORIGINAL

Estudio comparativo entre el uso del dinitrato de isosorbide y el captopril en el tratamiento de la urgencia hipertensiva.

Comparative study between the use of isosorbide dinitrate and captopril in hypertensive emergency treatment.

Dr. Brandy Viera Valdés

Especialista de I Grado en Medicina Interna. Hospital Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima".

RESUMEN

Fundamentación: En nuestro medio existen grandes dificultades con la disponibilidad de antihipertensivos orales para el tratamiento de la urgencia hipertensiva, por lo que es necesario la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas para este fin. **Objetivo:** Evaluar el efecto del dinitrato de isosorbide en el tratamiento de la urgencia hipertensiva en los sistema de urgencia. **Métodos:** Se diseñó un estudio cuasi experimental, donde fueron incluidos 60 pacientes con este diagnóstico, los cuales se dividieron en dos grupos, los de uno recibieron tratamiento para la crisis con 10 mg de dinitrato de isosorbide por vía sublingual por dosis y el otro grupo recibió 25 mg de captopril por vía oral por dosis. **Resultados:** La respuesta obtenida con el dinitrato de isosorbide fue muy similar a la del captopril. Se controlaron las cifras de tensión arterial en un 66,6 % con el dinitrato de isosorbide y en un 73,3 % con el captopril, con escasos efectos indeseables para ambos fármacos. **Conclusiones:** En este trabajo, con el dinitrato de isosorbide se obtuvieron resultados muy similares a otros antihipertensivos en el tratamiento de la urgencia hipertensiva. Podría en un futuro, en la medida que aparezcan nuevas evidencias, considerarse como una alternativa más en el arsenal terapéutico de los sistemas de urgencias, cuando no podamos contar con la disponibilidad de otros fármacos.

Palabras Clave: Dinitrato de isosorbide; captopril; agentes antihipertensivos; hipertensión

Recibido: 12 de enero de 2005

Aprobado: 6 de marzo de 2005

Correspondencia:

Dr. Brandy Viera Valdés

Hospital Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima", Cienfuegos.

ABSTRACT

Fundament: Oral antihypertensive drugs are lacking in our environment at present in tog hypertensive urgencies, that is why new therapeutic alternatives are necessary to treat this medical problem. **Objective:** To assess the effect of Isosorbide Dinitrate in the treatment of hypertensive urgencies the system of urgencies. **Method:** a cuasi experimental study was designed with 60 patients with this diagnosis. The patients were divided into two groups. The patients of one group received treatment for the hypertensive crisis with Isosorbide Dinitrate 10 mg sub lingually and the others had their treatment with Captopril 25 mg p.o. **Results:** The response of the treatment with Isosorbide Dinitrate with similar to the treatment with Captopril. High Blood Pressure was controlled in 66,6 % with Isosorbide Dinitrate and in 73,3 % with Captopril, with few effects for both medications. **Conclusions:** Results were similar in this search with the use of Isosorbide Dinitrate and other antihypertensive drugs in the treatment of hypertensive urgencies . In the future, with the appearance of new evidencies Isosorbide Dinitrate could be used as an alternative in the treatment of hypertension at the urgency department when there is no possibility for applying any other medication.

Key words: Isosorbide dinitrate; captopril; antihypertensive agents; hypertension

INTRODUCCIÓN

El manejo de la hipertensión arterial (HTA), en los sistemas de urgencia (SU), continúa siendo un tema polémico. Es de vital importancia una correcta clasificación del paciente hipertenso que llega al SU, separando la hipertensión crónica severa de la crisis hipertensiva, situación en la que se presentan cifras elevadas de tensión arterial (TA) superiores a 220/120 de forma aguda en un paciente que previamente estaba controlado. La repercusión aguda sobre órganos diana definiría una situación de emergencia o de urgencia. En esta última solo existen cifras altas de TA sin disfunción aguda de órganos diana, por lo que permite una conducta menos agresiva, con un margen de 24-48 horas para normalizar las cifras de TA, preferentemente con fármacos administrados por vía oral de acción rápida. En nuestro medio se han usado pocos antihipertensivos orales por la escasa disponibilidad que poseemos, fundamentalmente la nifedipina de 10 mg, en desuso actualmente, y el captopril de 25 mg que tiene el inconveniente de su irregular disponibilidad en el país. Por lo que nos vemos obligados a buscar nuevas opciones terapéuticas, teniendo en cuenta costo, seguridad, efectividad, así como su disponibilidad⁽¹⁻⁵⁾.

Los nitratos son medicamentos que desde hace mucho han sido utilizados en el tratamiento de la cardiopatía isquémica. Estos causan vasodilatación, independientemente del estado funcional del endotelio; después de entrar en la célula del músculo liso vascular, los nitratos se convierten en radical libre activo (óxido nítrico) o en S-nitrosotioles que activan la guanilato ciclasa intracelular y producen guanósil monofosfato cíclico (GMPc), que desencadena la relajación del músculo liso vascular. Produce, además, una vasodilatación generalizada de predominio venoso, con caída del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, disminución de la precarga y poscarga ventricular y como consecuencia de todo esto, descenso de la TA. A pesar del documentado efecto hipotensor de los Nitratos de uso parenteral, como la nitroglicerina, los preparados orales nunca han sido utilizados en el tratamiento de la HTA, dado por su vida media corta, gran efecto del primer paso en el hígado y la aparición de tolerancia, en dependencia de la dosis y el tiempo de uso. Sin embargo otros investigadores como Fontanet y H. del Pozo han observado descenso rápido de la TA cuando se utilizan por vía sublingual, pues de esta forma se evita el efecto del primer paso en el hígado. De esta forma obtuvieron resultados alentadores en el tratamiento de la urgencia hipertensiva⁽⁶⁻¹⁰⁾. Desde el punto de vista ético el dinitrato de isosorbide es un fármaco muy bien conocido con pocos efectos indeseables el cual ha sido usado por vía sublingual en otras situaciones clínicas, la urgencia hipertensiva es un evento de bajo riesgo y esta terapéutica ha sido empleada para este fin dentro y fuera del país. Nuestro principal objetivo fue evaluar el efecto del dinitrato de isosorbide en el tratamiento de la urgencia

hipertensiva en los sistema de urgencia, mediante la comparación con otro antihipertensivo clásico como el captopril, que a su vez sería su regla de oro.

MÉTODOS

Se realizó un estudio cuasi experimental, donde incluimos un total de 60 pacientes con diagnóstico de crisis hipertensiva, atendidos en el SU del hospital "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" de Cienfuegos en un periodo de tiempo de 5 meses. Con estos pacientes se conformaron dos grupos, uno recibió tratamiento para la crisis con 10 mg de dinitrato de isosorbide por vía sublingual por dosis y el otro grupo recibió 25 mg de captopril por vía oral por dosis.

Administramos una dosis inicial del fármaco correspondiente y medimos la TA a los 45 minutos siguientes. En los casos en que la TA se mantuvo igual o disminuyó menos de 10 mmHg, utilizamos una segunda dosis de igual forma.

Se chequeó nuevamente la TA en igual intervalo de tiempo. Controlamos la aparición de efectos indeseables inmediatos por interrogatorio y examen físico.

Las variables tomadas en cuenta fueron: TA controladas, TA parcialmente controlada y TA no controlada.

Según la respuesta al tratamiento clasificamos el estado del paciente en:

Controlado cuando con una o dos dosis se alcanzaron cifras de TA diastólicas inferiores a 100 mmHg; parcialmente controlado cuando mantuvo cifras de TA diastólica superior a 100 mmHg pero descendió 10 mmHg o más con respecto a las cifras iniciales; no controlado cuando la TA diastólica se mantuvo igual o descendió menos de 10mmhg.

Todos los datos se procesaron mediante el programa Epiinfo 6. Los resultados se presentan en tablas de números y porcentajes y se aplicó la prueba de Chi cuadrado de Perrazon para verificar si existía o no diferencia entre los grupos.

Se fijó un nivel de confianza del 95 %.

RESULTADOS

Después de los primeros 45 min de tratamiento controlado observamos que con ambos fármacos se lograron resultados bastante similares, se controlaron las cifras de TA en el 60, 0 % de los pacientes en que se usó el dinitrato de isosorbide y en 66, 6 % en los que se les administró captopril. (Tabla 1)

Después de la primera dosis de los fármacos empleados no se logró el control de la TA en 22 pacientes, 12 enfermos del grupo en que se usó el dinitrato de isosorbide y 10 en el grupo que usó el captopril. En un segundo intento de control de la TA de igual forma, durante otros 45 minutos con igual dosis de los respectivos fármacos, 6 pacientes no lograron compensarse con el uso del nitrato y 3 pacientes con el empleo del captopril. (Tabla 2)

Después de 90 minutos de tratamiento se logró com-

pensar al 66,6 % de los hipertensos con el dinitrato de isosorbide y al 73,3 % con el captopril. (Tabla 3)

Tabla No. 1. Respuesta a la primera dosis del tratamiento

Respuesta de la TA	D. Isosorbide (N/30)		Captopril (N/30)	
	N	%	N	%
Controlado	18	60,0	20	66,6
Parcialmente controlado	4	13,4	6	20,1
No controlado	8	26,6	4	13,3

Tabla No. 2. Respuesta a la segunda dosis de los respectivos fármacos

Respuesta TA	D. Isosorbide N/12		Captopril N/10	
	N	%	N	%
Controlado	2	16,6	2	20,0
Parcialmente controlado	4	33,3	5	50,0
No controlado	6	50,1	3	30,0

Chi cuadrado=0,94 GL=2 P=0,625

Tabla No. 3. Resultado final después de los 90 minutos de tratamiento

Respuesta TA	D. Isosorbide N/30		Captopril N/30	
	N	%	N	%
Controlado	20	66,6	22	73,3
Parcialmente controlado	4	13,3	5	16,6
No controlado	6	20,1	3	10,1

Chi cuadrado=1,21 GL=2 P=0,547

Los efectos secundarios inmediatos en ambos grupos de pacientes fueron muy escasos, se presentó cefalea ligera en 4 pacientes que recibieron dinitrato de isosorbide e hipotensión arterial en un paciente que recibió captopril.

DISCUSIÓN

Teniendo en cuenta que se trata de un trabajo con una

muestra pequeña no se pretende llegar a conclusiones con los resultados obtenidos. Parece que el dinitrato de isosorbide pudiera ser en un futuro una alternativa más a tener en cuenta en los Sistemas de Urgencia de nuestros hospitales, para el tratamiento de la urgencia hipertensiva si el peso de nuevas evidencias apoyara estos resultados. Otros investigadores ya han realizados estudios con los nitratos orales en el tratamiento de la crisis hipertensiva en el país, lejos de ser este un trabajo repetitivo, contribuye a aumentar la credibilidad y confianza en el uso del fármaco.

Desde la publicación en 1993 del Fifth Report del Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (V-JNC), han tenido lugar cambios de importancia en el tratamiento de las crisis hipertensivas, que se reflejan en el VI-JNC publicado en 1997. El VI-JNC dejó establecido que estas pueden tratarse adecuadamente con cualquier antihipertensivo por vía oral, con inicio de acción relativamente rápido excepto la nifedipina sublingual, a causa de la respuesta imprevisible que se observa frecuentemente con este fármaco, así como por los informes sobre sus efectos adversos. En el VI-JNC también se establece un objetivo inicial del tratamiento de las urgencias hipertensivas, que consiste en reducir la presión arterial media en no más del 25 % en las primeras 2 h, a continuación hacia los 160/100 mmhg en las 2 a 6 h siguientes. Actualmente la tendencia es a lograr un control parcial de las cifras de TA, solamente descendiendo un 10 % de la TA inicial, resultado que se considera aceptable, pues no existe por concepto lesión de órganos diana que sí pueden lesionarse con un descenso brusco, precipitando una isquemia renal, cerebral o coronaria (11-20). Existió un porcentaje reducido de pacientes en que no pudieron ser controladas totalmente las cifras de TA. Esto pudo estar dado en primer lugar porque ninguno de los dos fármacos reúnen los criterios de medicamento ideal para el proceder, fueron pacientes seleccionados al azar sin tener en cuenta las características individuales de los mismos como: grado de hipertensión según la Organización Mundial de la Salud, severidad de la misma, tiempo de evolución, grado de control previo, así como etiología de la crisis. Existe una serie de variables que no fueron controladas, al igual que el diseño del estudio no fue el más adecuado ni el número de pacientes, estos aspectos son considerados como limitantes de este estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Loriga F, López H. Crisis hipertensivas: actualización terapéutica. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc* 2000;14 (2):124-32
- 2-Nawarskas JJ, Crawford MH. Avances recientes en el tratamiento de las crisis hipertensivas. *Cardiol Clin Annu Drugs Ther* 1998; 2:21-33.
- 3- Williams, NR Poulter, MJ Brown, M Davis, GT Mc Innes, JF Potter, PS Sever and S McG Thom Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004—BHS IV *Journal of Human Hypertension* 2004, 18, 139–185.
- 4-Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-46.
- 5-Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension*. 2000; 35:844-51.
- 6-Robertson RM, Robert D. Organic nitrates En: Molinoff PB, editor. *Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics* 9th ed. New York: Mc Graw Hill; 1996.p.991-1009.
- 7-Fink B, Schwemmer M. Tolerance to nitrates with enhanced radical formation suppressed by carvedilol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34:800.
- 8-Berkenboom G, Fontaine D, Unger P, Baldassarre S, Preumont N. Absence of nitrate tolerance after long-term treatment with Ramipril: an endotheliumdependent mechanism. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34:547-53.
- 9-Elkayam V, Johnson JV, Shutan A, Bokhari S, Soldky A, Canetti M, et al. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effects of organic nitrates in patients with heart failure treated with IECA. *Circulation* 1999; 99:2652-7.
- 10-Del Pozo H, Hernández L, Leiva E y González A. Dinitrato de isosorbide sublingual en la urgencia hipertensiva. *Rev Cubana Med* 1998;7(1):13-17.
- 11-Nawarskas JJ, Crawford MH. Avances recientes en el tratamiento de las crisis hipertensivas. *Cardiol Clin Annu Drugs Ther* 1998;2:21-33.
- 12- Zanchetti A .European Society of Hypertension–European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–1053.
- 13-. Declaración 2003 de la OMS/SIH sobre el manejo de la Hipertensión Grupo de Redacción de la Organización Mundial de la Salud. *J Hipertens* 2003;21:1983-92.
- 14-Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: Is this a cause for concern. *Arch Intern Med*. 2000; 160:685-93.
- 15-National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-421.
- 16-Wing LMH, Reid CM, Ryan P. A comparison of outcomes with angiotensina converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Eng J Med* 2003; 348:583-92.
- 17- López Corral F, Castillejo Boquerín MJ, Jaen Martínez ML, Sierra García J, González MA, Suárez Fernández C. Grado de control de la hipertensión arterial según la metodología utilizada en su medida en consultas de Atención Primaria. (Estudio Control-Map). *Prescripción de Fármacos* 2003; 9(1):32.
- 18- Boulware LE, Daumit GL, Frick KD. An evidence-based review of patientcentered behavioural interventions for hypertension. *Am J Prev Med* 2001; 21:221-32.
- 19- Hunt SA, Baker DW, Chin MH. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:2101-13.
- 20- Boulware LE, Daumit GL, Frick KD. An evidence based review patient centered behavioral interventions for hypertension. *Am J Prev Med* 2001; 21:221-32.