



Estudio de equivalencia entre dinitrato de isosorbide sublingual y nifedipina sublingual para el control de la urgencia hipertensiva

Jesús Alfonso Martínez Mendoza,* Víctor Manuel Velasco Rodríguez,** Carlos Gerardo Esquivel Molina,*** Lucio Chávez Landeros****

RESUMEN

Objetivo: determinar que el dinitrato de isosorbide es igual que la nifedipina cuando se administran en forma sublingual para el control de la urgencia hipertensiva.

Pacientes y métodos: ensayo de equivalencia ciego que se realizó en el Hospital General de Zona núm. 16 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Torreón, Coahuila. Participaron los servicios de urgencias y medicina interna de enero a septiembre del 2001. Se incluyeron 60 pacientes con criterios de urgencia hipertensiva con presión arterial media de 130 mmHg o mayor y dos síntomas menores y se dividieron en forma aleatoria en dos grupos de 30. A un grupo se le administró dinitrato de isosorbide y al otro nifedipina. A ambos grupos se les practicó electrocardiograma inicial y una hora después, monitoreo de la presión arterial cada 15 minutos la primera hora y después cada hora durante cuatro horas.

Resultados: el grupo de isosorbide tuvo reducción de la presión arterial inicial 183/114 a 130/81 mmHg ($p < 0.005$), con presión arterial media inicial de 137.8 a 97.6 mmHg. En el grupo de nifedipina la presión arterial fue de 182/112 a 123/78 mmHg ($p < 0.005$), con presión arterial media inicial de 136.7 mmHg a 92.75 mmHg. En ningún grupo se registraron efectos colaterales graves; la prueba de la ji al cuadrado no fue significativa, no hubo cambios en la frecuencia cardíaca ni hipertensión de rebote en ningún paciente.

Conclusiones: el dinitrato de isosorbide es eficaz en el tratamiento de pacientes con urgencia hipertensiva al igual que la nifedipina, aunque con mayor margen de inocuidad; por lo tanto, los donadores de óxido nítrico son una alternativa en el tratamiento de las urgencias hipertensivas.

Palabras clave: urgencia hipertensiva, dinitrato de isosorbide, nifedipina.

ABSTRACT

Objective: To determine that isosorbide dinitrate has the same efficacy than nifedipine when administered sublingually for the control of the hypertensive emergency.

Patient and methods: Blind equivalence trial done at the Zone General Hospital no. 16, from the Instituto Mexicano del Seguro Social, Torreón, Coahuila, Mexico. Services of emergency and internal medicine participated from January to September, 2001. Sixty patients were included with criteria of hypertensive emergency with media blood pressure ≥ 130 mmHg and two minor symptoms; patients were divided randomly in two groups of 30. One group was given isosorbide dinitrate and the other nifedipine. In both groups initial electrocardiogram and an hour later was done, as well as monitoring of the arterial pressure every 15 minutes during the first hour and then each hour during four hours.

Results: Isosorbide group had a reduced blood pressure 183/114 to 130/81 ($p < 0.005$), with basal media blood pressure of 137.8 to 97.6 mmHg. In the nifedipine group blood pressure was of 182/112 to 123/78 mmHg ($p < 0.005$), with basal media blood pressure of 136.7 to 92.75 mmHg. In any group severe side effects were recorded; chi square test was not significant; there were no changes in the heart rate or rebound hypertension in any patient.

Conclusions: Isosorbide dinitrate is effective in the treatment of patients with hypertensive emergency, as well as nifedipine; although with a higher safety margin; thus nitric oxide donors are an alternative in the treatment of hypertensive emergencies.

Key words: hypertensive emergency, isosorbide dinitrate, nifedipine.

* Médico internista, Hospital General de Zona núm.16, Centro Médico Nacional, IMSS, Torreón, Coahuila.

** Director general de investigación.

*** Médico internista.

**** Médico cardiólogo, adscrito a la unidad de cuidados coronarios, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades núm. 71, IMSS, Torreón, Coahuila.

Correspondencia: Dr. Jesús Alfonso Martínez Mendoza. Calle Bolívar 61, colonia Merced II, CP 27260, Torreón, Coahuila. E-mail: jamtzm@msn.com

Recibido: noviembre, 2006. Aceptado: febrero, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

La complicación aguda más frecuente de la hipertensión arterial es la crisis hipertensiva que se clasifica en urgencia y emergencia hipertensiva.¹

La urgencia hipertensiva es una elevación brusca y sostenida de la presión arteria diastólica y de la presión arterial sistólica con una presión arterial media de 130 mmHg o mayor y con signos y síntomas menores como cefalea, acúfenos, fosfenos, mareos, confusión, disnea, tercer ruido, estertores bibasales. Requiere tratamiento conservador de horas con un antihipertensivo oral o sublingual; sin embargo, puede evolucionar a urgencia hipertensiva²⁻⁴ donde existe, además, daño importante a órganos blanco como: edema de papila, encefalopatía, insuficiencia renal o infarto de miocardio.^{5,6} El fármaco más utilizado en servicios de urgencias por su eficacia es la nifedipina, que es una dihidropiridina bloqueadora de los canales de calcio y del músculo liso vascular. Su acción por vía sublingual es a los 5-10 minutos con efecto máximo a la hora y duración de 4-6 horas, reduce la presión arterial por vasodilatación periférica⁷ y puede tener efectos colaterales, como descenso brusco de la presión arterial, isquemia miocárdica y taquicardia refleja por liberación de catecolaminas. Otro fármaco utilizado por vía sublingual es el captopril, que es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina que impide la formación de angiotensina II y anula los efectos vasoconstrictores de la misma, produciendo vasodilatación y reducción de la presión arterial; sin embargo, ha demostrado poca eficacia. El dinitrato de isosorbide está indicado en cardiopatía isquémica y es un vasodilatador donador de óxido nítrico con reducción secundaria de la presión arterial. Cuando se coloca debajo de la lengua su acción se inicia a los cinco minutos y su efecto dura de 2 a 3 horas y en forma oral hasta seis horas.^{8,9}

Los estudios recientes han demostrado que su acción se inicia a los cinco minutos de haberse administrado en aerosol;¹⁰⁻¹⁴ además, reduce el flujo sistólico y diastólico, por lo que favorece la oxigenación miocárdica.¹⁵

Esta investigación se efectuó con el propósito de evaluar un tratamiento alternativo por vía sublingual entre nifedipina y un donador de óxido nítrico en la urgencia hipertensiva por sus manifestaciones clínicas y riesgo de emergencia hipertensiva.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio de equivalencia calculando una desviación estándar igual a cinco y aceptando como equivalencia una diferencia no mayor de 4 mmHg de acuerdo con la fórmula: $N = 2\sigma^2(Z\alpha + Z\beta)^2 / \epsilon^2$ según Velasco y colaboradores,¹⁶ con tamaño de muestra calculado de 23 por grupo.

Previas aprobaciones del proyecto por parte del comité de ética local y de los pacientes con carta de consentimiento informado, se evaluaron 60 pacientes con criterios de urgencia hipertensiva: presión arterial mayor de 130 mmHg y al menos dos síntomas menores: cefalea, acúfenos, fosfenos, disnea, mareos, confusión, tercer ruido y estertores bibasales.

Se excluyó a los pacientes mayores de 80 años de edad, con antecedentes de infarto, insuficiencia hepática o renal y abuso de alcohol o psicotrópicos.

Los pacientes se dividieron al azar por bloques en dos grupos de 30 pacientes cada uno. Al grupo A se le administró dinitrato de isosorbide sublingual a la dosis de 5 mg en aplicación inicial y una segunda dosis sólo en caso de presión arterial menor del 15% postratamiento. El grupo B se trató con nifedipina a la dosis de 10 mg en una sola aplicación.

La presión arterial se registró con esfigmomanómetro de mercurio previamente calibrado, con registro inicial y luego cada 15 minutos la primera hora, y posteriormente cada hora, hasta completar cuatro. En todos los casos el personal que registró las mediciones de presión arterial desconocía el grupo al que pertenecía el paciente, ningún paciente recibió otro fármaco antihipertensivo durante el estudio. En ambos grupos se realizó electrocardiograma inicial, de control y postratamiento. Se consideró como respuesta la disminución de las cifras de la presión arterial media superior al 15%. La presión arterial media se determinó con la fórmula: presión arterial media = 2 (diastólica) + sistólica / 3. El análisis estadístico se efectuó con la prueba de la *t* de Student para diferencias de medias en muestras independientes y en muestras relacionadas. Para efectos colaterales con la prueba de la *ji* al cuadrado. El intervalo de confianza fue del 95%, con alfa de .05 y beta de .80. Se usó paquete estadístico SPSS V10. Microsoft office 2003.

RESULTADOS

Las características demográficas de ambos grupos se describen en el cuadro 1, predomina el género femenino en dos y tres veces en relación con el masculino.

Cuadro 1. Características basales de ambos grupos

Variables	A	B	p
Edad	54.7±16.4	55.8±12.7	0.789
Género H/M*	10/20	7/23	0.202
Hipertensión arterial sistémica**	24	27	0.118
Cefalea	17	20	0.557
Mareos	20	13	0.094
Fosfenos	20	13	0.094
Disnea	10	10	0.778

*Género H/M= hombre-mujer, **= antecedente de hipertensión arterial sistémica.

Las presiones arteriales pretratamiento y postratamiento analizadas intergrupalmente por medio de la prueba de la *t* pareada (cuadro 2), se redujeron y mantuvieron en límites normales con ambos tratamientos, razón por la que se consideran eficaces, con inicio de acción a los 180 minutos (cuadro 3).

Cuadro 2. Presiones iniciales y finales, *t* pareada.

Variables	Grupo A		p	Grupo B		p
	Inicial (ES)	Final (ES)		Inicial (ES)	Final (ES)	
Sistólica	184±19.1 (3.48)	129±9.8 (1.78)	0.000*	182±18.6 (3.32)	123±8.5 (1.55)	0.000*
Diastólica	114±6.5 (1.18)	81.20±7.1 (1.29)	0.000*	113±5.9 (1.0)	80.2±5.7 (1.04)	0.000*
Presión arterial media	137±6.4 (1.16)	96.7±4.9 (0.89)	0.000*	136±7.4 (1.35)	94.2±5.6 (1.02)	0.000*

Grupo A = isosorbide, grupo B = nifedipina, * = estadísticamente significativa.

Cuadro 3. Diferencias de medias en presión arterial media

Tiempo*	Diferencia de medias	t	p
0	1.130	0.496	0.622
15	-0.715	0.283	0.778
30	1.705	0.615	0.542
45	5.558	2.030	0.490
60	6.110	2.300	0.260
120	3.415	1.550	0.129
180	4.560	2.550	0.015**
240	4.855	2.960	0.005**

*= Tiempo en minutos, ** estadísticamente significativo.

La reducción de la presión arterial media en el grupo de isosorbide fue del 29.4% y en el grupo de nifedipina del 32.3% (cuadro 1). Al realizar diferencias de medias y muestras independientes, no se encontró diferencia estadística entre ambos grupos (cuadro 4). Los efectos colaterales en el grupo de isosorbide fueron: seis pacientes cefalea y en el grupo de nifedipina siete pacientes cefalea y dos con vómitos. En ambos grupos el electrocardiograma inicial y de control no mostró datos de isquemia o lesión y la prueba de la *ji* al cuadrado para efectos colaterales no fue significativa.

Cuadro 4. Prueba *t* de muestras independientes

	Grupo A	Grupo B	p
Presión arterial inicial	Medias [†]	Medias [†]	
Sistólica	181.3	183.2	0.730
Diastólica	114.2	113.1	0.539
Presión arterial media	136.8	136.6	0.879
Presión arterial final			
Sistólica	156.8	129.8	0.372
Diastólica	81.2	79.2	0.242
Presión arterial media	96.6	79.2	0.080

[†] = medias en mmHg.

DISCUSIÓN

Algunos autores han demostrado la eficacia e inocuidad de los donadores de óxido nítrico en forma de aerosol o en tabletas, como el dinitrato de isosorbide o la nitroglicerina, que se han utilizado en pacientes con emergencia hipertensiva, incluso en adultos mayores,¹⁷⁻²¹ en quienes se ha demostrado un control efectivo e inocuo de la presión arterial. En la Encuesta Nacional de Salud 2000 se reporta una prevalencia de hipertensión arterial del 30% con 10% o menos de

estos pacientes que tienen un control adecuado de la presión arterial; 60% de estas personas desconocían que tenían hipertensión,^{22,23} aunque el control de la crisis hipertensiva en su forma clínica de urgencia debe ser conservadora con control en horas, e incluso días; sin embargo, es importante anotar lo informado por diversos autores donde la incidencia en los servicios de urgencias de la crisis hipertensiva es del 1 al 2% y el 60% corresponde a la urgencia hipertensiva y el 40% a emergencia.²⁴⁻²⁶ Puede haber aumentos modestos de la presión arterial, incluso agudos y llegar a producir daño a un órgano blanco (tolerabilidad-variabilidad biológica), por lo que es importante un control adecuado y oportuno de la crisis hipertensiva. Los donadores de óxido nítrico son eficaces e inocuos para el control de la crisis hipertensiva, incluso en pacientes adultos mayores con cardiopatía isquémica concomitante.

En nuestro estudio, el dinitrato de isosorbide y la nifedipina, administrados por vía sublingual fueron eficaces para el control de la urgencia hipertensiva; sin embargo, es más inocuo el dinitrato de isosorbide que la nifedipina, ya que esta última, según informes de la bibliografía tiene efectos colaterales graves, como isquemia cerebral, isquemia miocárdica y taquicardia refleja.^{11,13,27-31} En este estudio no hubo efectos colaterales graves con ambos tratamientos, sólo dos pacientes en cada grupo tuvo cefalea. La nifedipina, por sus efectos colaterales, es poco utilizada en la actualidad ya que tiene escaso margen de inocuidad, disminución del 25% de la presión arterial diastólica a cifras menores de 70 mmHg; además, se han reportado alteraciones en el electrocardiograma, lo que puede llevar a riesgo de enfermedad cardiovascular aguda o enfermedad vascular cerebral isquémica.³² En nuestro estudio no hubo antecedentes de enfermedad cardiovascular, ni alteraciones en el ECG (punto J) basal, ni antes o después de la administración de dinitrato de isosorbide o nifedipina, por lo que quizá esto sea la causa de ausencia de alteraciones en el ECG de los pacientes con urgencia hipertensiva.

CONCLUSIONES

El margen de inocuidad en la reducción de la presión arterial media de los sujetos estudiados con tratamiento a base de dinitrato de isosorbide, quizá

de deba a su doble efecto: a) hipotensor a partir de la disminución de la precarga, con venodilatación, descenso de la presión diastólica final en la presión intramiocárdica y en el consumo de oxígeno, y b) incrementa el flujo coronario por vasodilatación de las arterias epicárdicas y arteriolas, tanto en estenóticas como en normales, mejora el flujo colateral si existe, y disminuye la presión externa en las arterias localizadas en el subendocardio, favoreciendo el aporte y la demanda de oxígeno al miocardio.

En este estudio el efecto esperado de la disminución de la presión arterial media fue a las tres horas (180 minutos) con las dosis utilizadas en los grupos comparados de nifedipina y dinitrato de isosorbide. En definitiva, el dinitrato de isosorbide es eficaz para el manejo de la urgencia hipertensiva, igual que la nifedipina, aunque con mayor margen de inocuidad, por lo que los donadores de óxido nítrico son una alternativa para el tratamiento de las urgencias hipertensivas.

La farmacocinética y farmacodinamia del dinitrato de isosorbide parecen ser mejores que la nifedipina en relación con sus efectos hipotensores, metabólicos y cardioprotectores ante la isquemia.^{33,34}

REFERENCIAS

1. 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.
2. Morales González JA, Gutiérrez Salinas J, García Acosta VM, Cascomunive R, y col. Urgencia y emergencia hipertensivas. *Med Int Mex* 2000;16(4):198-203.
3. Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet* 2000;356:411-17.
4. Elizondo Argueta S, Sánchez Zúñiga MJ, Román López E. Hipertensión arterial sistémica. diagnóstico y tratamiento. *Med Int Mex* 2004;20:130-9.
5. Varon J, Marik PE. The diagnosis and management of hypertensive crisis. *Chest* 2000;118:214-27.
6. Hypertension clinical guideline. 2001. *S Afr Med J* 2001;91(2pt 2):163-72.
7. Palma Aguirre JA, Castañeda Hernández G. Nifedipina. Farmacocinética y adecuado uso terapéutico. *Rev Med IMSS* 1999; 37(1):47-58.
8. Gracia Moll M. Principles and rules of the nitrates. *Ann Cardiol Angiol* 1997; 46(7):399-05(abstract).
9. Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med* 1998; 338(8):520-31.
10. Vargas Ayala G, Rubio Guerra FA. El óxido nítrico: más que un factor relajante endotelial. *Med Int Mex* 1996;12(2):110-15.
11. Rubio Guerra F, Castañeda Hernández G. Valoración de tres fármacos para el manejo no parenteral de las crisis hiperten-

- sivas. *Med Int Mex* 1998;14(3):89-92.
12. Rubio Guerra AF, Vargas Ayala G. Comparación entre captopril sublingual e isosorbide en aerosol para el manejo de las crisis hipertensivas. *Rev Mex Cardiol* 1998;9(3):81-85.
13. Rubio Guerra AF, Vargas Ayala G. Comparison between isosorbide dinitrate aerosol and nifedipine in the treatment of hypertensive emergencies. *Angiology* 1999;50(2):147-42.
14. Vargas Ayala G, Salmerón Pérez I. Eficacia de isosorbide en aerosol en el manejo de la crisis hipertensiva de la preclamsia severa. *Ginecol Obstet Mex* 1998:316-19.
15. Alastrair JJ. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl Med* 1998; 338(8):520-31.
16. Velasco Rodríguez VM, Martínez Ordaz VA, Roiz Hernández J, Huazano García F, Nieves Rentería A. Muestreo y tamaño de muestra. Una guía práctica para personal de salud que realiza investigación. *E-libro net.2003*; pág: 59.
17. Kristen R, Nelson K, Kristen D, Heintz B. Clinical pharmacokinetics of vasodilators. Part II. *Clin Pharmacokinet* 1998;35(1):9-36.
18. Bussmann WD, Kennedy P, Megden HJ, Nast HP, Rachor M. Nitroglycerin in comparison with nifedipine in patients with hypertensive crisis. *Z Kardiol* 1993; 82(1):33-37.
19. Vargas Ayala G, Rubio Guerra AF, Rodríguez López L, Narváez Rivera JL, et al. Comparison between isosorbide dinitrate in aerosol and in tablet form for the treatment of hypertensive emergencies in the elderly. *Blood Press* 2000;9(5):283-86.
20. Rubio Guerra AF, Rodríguez López L, Vargas Ayala G, Lozano Nuevo JJ, et al. Management of hypertension emergencies in elderly patients with isosorbide dinitrate aerosol. *Gac Med Mex* 2000; 136(1):17-21.
21. Martínez Abundis E, González Ortiz M, Hernández Salazar F, Huerta J, Lucas MT. Sublingual isosorbide dinitrate in the acute control of hypertension in patients with severe preclamsia. *Gynecol Obstet Invest* 2000;50(1):39-42.
22. Fonseca Reyes S, Parra Carrillo JZ. Diagnóstico y tratamiento de la crisis hipertensiva. *Med Int Mex* 2003;10(3):165-74.
23. Rosas M, Pastelin G, Martínez Reding J, Herrera Acosta J, Attie A. Hipertensión Arterial en México. Guías y recomendaciones para su detección, control y tratamiento. *Arch Cardiol Mex* 2004;74:134-57.
24. Gegenhuber A, Lenz K. Hypertensive emergency and urgency. *Herz* 2004;28(8):717-24.
25. Martin JF, Higashiyama E, García E, Luizon MR, Cipullo JP. Hypertensive crisis profile. Prevalence and clinical presentation. *Arq Bras Cardiol* 2004;83(2):125-30.
26. Rodríguez Cerrillo M, Mateos Hernández P, Fernández Pinilla C, Martell Claros N, Luque Otero M. Hypertensive crisis: Prevalence and clinical aspects. *Rev Clin Esp* 2002;202(5):255-58.
27. Furberg CD, Pasty BM. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92(5):1326-30.
28. Grosman E, Messerli FH. Should a moratorium be placed on nifedipine capsules in hypertensive emergencies and pseudemergences? *JAMA* 1996;276:1328-31.
29. Grosman E, Messerli FH. Calcium antagonist in cardiovascular disease. Necessary controversy but an unnecessary panic. *Am J Med* 1997.
30. Gemeci K, Karakoc Y, Erosay A, Baran I, et al. A comparison of safety and efficacy of sublingual captopril with sublingual nifedipine in hypertensive crisis. *Int J Angiol* 1999;8(3):147-49.
31. Cherney D, Straus S. Management of patients with hypertensive urgencies and emergencies: a systematic review of the literature. *J Gen Intern Med* 2002;17(12):937-45.
32. Meter AM, Henry LE, William BW. Hypertension & Related disorders. New York: Mosby, 2003;pp:17-110.
33. Darryl YS, Janine V. Cuidados intensivos. Diagnóstico y tratamiento. México: McGraw-Hill Interamericana, 2005;pp:118.
34. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Manual de Urgencias Cardiovasculares. México: McGraw-Hill Interamericana, 2003;pp:310-14.

Boletín del Colegio de Medicina Interna de México, A.C.

Continúan las mejoras de la página web del CMIM, ampliando y actualizando la información contenida para beneficio de todos los socios.

Te invitamos a que la visites y si consideras necesario incorporar alguna sección, hazlo saber directamente a nuestra dirección

www.cmim.org