

Manejo de las emergencias hipertensivas en el anciano con dinitrato de isosorbide en nebulizador

Alberto Francisco Rubio-Guerra,* Leticia Rodríguez-López,* German Vargas-Ayala,* José Juan Lozano-Nuevo,* Jorge Luis Narvaez-Rivera,* David Castro-Serna*

Resumen

En este estudio se valoró la eficacia y seguridad del Dinitrato de isosorbide en nebulizador administrado por la mucosa oral, en 20 pacientes ancianos que se presentaron en el hospital con emergencia hipertensiva (Presión arterial media >140 mm Hg y evidencia de daño a órgano blanco). Los pacientes recibieron una aplicación de 1.25 mg del medicamento a su ingreso, y una segunda dosis del fármaco a los 15 minutos si la presión arterial media no presentaba una reducción >15%.

Tres sujetos (15%) respondieron con una aplicación y 17 (85%) requirieron una segunda dosis, los 20 pacientes tuvieron una disminución significativa de las cifras de presión arterial ($193 \pm 9/123 \pm 5.4$ a $154 \pm 7.1/92.5 \pm 6.2$ mm Hg $p < 0.005$), así como de la presión arterial media (146.8 ± 8 a 113 ± 5 mm Hg 23%, $p < 0.005$) en un máximo de 30 minutos, sin presentar fenómenos secundarios, hipertensión de rebote ni hipotensión grave, manteniéndose dicho control durante 3 horas.

También se apreció en los pacientes una reducción del 13.5 % en la frecuencia cardíaca ($p < 0.005$).

Los resultados sugieren que el dinitrato de isosorbide en nebulizador, es una alternativa eficaz y segura en el tratamiento de pacientes ancianos con una emergencia hipertensiva.

Palabras clave: isosorbide en nebulizador, emergencia hipertensiva, anciano, seguridad

Summary

In this clinical trial, we assessed the effectiveness and safety of isosorbide dinitrate spray administered through the oral mucosa in 20 elderly patients (>60 years old) with a hypertensive emergency (mean arterial pressure >140 mmHg and target-organ damage). The patents were given a first dose of 1.25 mg of spray when they were admitted; a second dose was administered 15 min. later if the mean arterial pressure had not decreased by >15%.

An electrocardiogram (ECG) was done on every patient immediately prior and 30 min. after administering the medication.

Three patients (15%) had a good response with one dose while 17 patients (85%) required a second dose. Thirty patients had a significant reduction in arterial blood pressure ($193 \pm 9/123 \pm 5.4$ to $154 \pm 7.1/92.5 \pm 6.2$ mmHg $p < 0.005$) as well as of the mean arterial pressure (146.8 ± 8 to 113 ± 5 mmHg 23%, $p < 0.005$) in a period of 30 min. No adverse effects, rebound hypertension nor severe hypotension were observed. These figures remained under control for 3 h.

Both ECG, were normal. A reduction of 13.5% heart rate was obtained ($p < 0.005$).

Our observations suggest that isosorbide dinitrate aerosol is an effective and safe alternative for the treatment of elderly patients with hypertensive emergencies.

Key words: Isosorbide dinitrate aerosol, hypertensive emergencies elderly, safety

* Clínica de Hipertensión Arterial. Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Ticoman. Secretaría de Salud del Distrito Federal. México D.F.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Alberto Francisco Rubio-Guerra, Plan de San Luis s/n Esq. Bandera. Mexico D.F. C.P. 07330. Tel y fax 575439 39.

La hipertensión arterial es un problema médico frecuente en el anciano, por sus condiciones hemodinámicas y de patología vascular, este grupo de pacientes es muy susceptible tanto al padecimiento como al sobretratamiento, el cual puede ocasionar daño irreversible a órgano blanco por disminución del flujo sanguíneo tisular.¹

Las crisis hipertensivas son poco frecuentes en el anciano, pero cuando se diagnostican es necesario un tratamiento rápido, adecuado a las condiciones propias del paciente, teniendo en cuenta que estos sujetos tienen disminución de la reserva funcional y del flujo sanguíneo en los órganos blanco de la hipertensión arterial.²

El manejo requiere determinar en qué momento es preciso un descenso inmediato de las cifras de presión arterial. En términos generales se acepta que cualquier aumento súbito de las cifras tensionales que curse con evidencia de daño a órgano blanco (emergencia hipertensiva, cuadro I) requiere una reducción de la tensión arterial en menos de una hora (aunque no necesariamente a cifras normales), bajo estas circunstancias la reducción de la presión arterial media (PAM) debe ser mayor al 15% (para proteger del daño hipertensivo), pero menor al 25% (para evitar isquemia tisular), preservando la función e irrigación de tales órganos de choque. También es recomendable que la PAM final no sea inferior a 100 mm Hg para asegurar una adecuada perfusión a tales órganos.³

El tratamiento de las emergencias hipertensivas debe realizarse idealmente con fármacos por vía intravenosa (nitroprusiato de sodio nitroglicerina),³ sin embargo, tales medicamentos no siempre están disponibles en la mayoría de las unidades de urgencias de nuestro país, por lo que dada la necesidad de controlar la presión arterial, eventualmente se utilizan fármacos por vía oral o sublingual, de ellos el más conocido y usado es la Nifedipina, pero esta dihidropiridina tiene el inconveniente de que puede ocasionar descensos bruscos y pronunciados de las cifras de presión arterial e isquemia tisular, particularmente en el anciano, en quien se recomienda abandonar su uso.^{3,4}

El dinitrato de isosorbide es un donador de óxido nítrico (ON), después de su absorción por la mucosa oral y de ser metabolizado por el hígado a mononitrato de isosorbide, es captado por el endotelio vascular donde genera óxido nítrico, un poderoso vasodilatador.

Cuando se administra en nebulizador a través de la mucosa oral tiene un inicio rápido de acción (el proceso tarda aproximadamente 7 minutos), por esta vía ha demostrado su utilidad en el manejo de la angina de pecho.⁵ Nuestro grupo lo ha utilizado en el manejo de las emergencias hipertensivas con buenos resultados, obteniendo reducciones graduales pero sostenidas de la presión arterial sin reducciones bruscas ni fenómenos secundarios,⁶ mostrando ser más eficaz y seguro que la nifedipina y el captopril⁷ para manejar estas complicaciones.

El propósito del presente estudio es evaluar la seguridad y eficacia de la administración a través de la mucosa oral del dinitrato de isosorbide en nebulizador, en el manejo de las emergencias hipertensivas en el paciente anciano.

Cuadro I. Principales indicadores de daño a órgano blanco

Cerebrovascular:	encefalopatía hipertensiva. hemorragia intracerebral. isquemia cerebral transitoria. papiledema.
Fondo de ojo:	hemorragia retineana. retinopatía grado III-IV.
Cardiovascular:	evento coronario agudo, ya sea clínico o electrocardiográfico. edema agudo pulmonar. disección aórtica. hipertensión pulmonar grado III-IV en una telerradiografía de torax.
Renal:	insuficiencia renal aguda.

Material y método

En este estudio clínico se evaluaron 20 pacientes ancianos (mayores de 60 años), que se presentaron en el servicio de urgencias de nuestro hospital con una emergencia hipertensiva (PAM >140 mm Hg y al menos un dato de daño a órgano blanco de acuerdo al cuadro I), a quienes se administró a su ingreso 1.25 mg de dinitrato de isosorbide en nebulizador a través de la mucosa oral, aplicándose una segunda dosis a los 15 minutos si la disminución de la PAM fue < 15%.

Se excluyeron pacientes con cualquiera de los siguientes diagnósticos: insuficiencia hepática, insuficiencia renal crónica, historia de abuso de alcohol o drogas psicotrópicas.

En todos los pacientes la presión arterial se registró con un esfigmomanómetro mercurial estándar (Tyco. Rochester New York USA), por triplicado después de 5 minutos de reposo en decúbito supino, por personal entrenado que no conocía el estudio, las lecturas se hicieron con intervalo de 2 minutos entre cada una, la presión arterial se determinó cada 5 minutos durante la primera media hora, y posteriormente cada 30 minutos por un total de 3 horas. En todos los sujetos se realizó un electrocardiograma (Burdick EK-10 Siemens, Milton Wisconsin USA) inmediatamente antes y 30 minutos después de la ingesta del medicamento.

Se consideró respuesta una disminución de las cifras de PAM mayor al 15%. Se inició la terapia antihipertensiva individualizada al finalizar el estudio 3 horas después del ingreso, una vez que se controló el cuadro de daño a órgano blanco y se registraron cifras estables de PAM < 120 mm Hg, ningún paciente recibió durante su participación algún otro fármaco antihipertensivo.

La PAM se determinó con la fórmula:

$$\frac{2(\text{diastólica}) + \text{sistólica}}{3}$$

Los datos se presentan como media +- desviación estándar, las pruebas estadísticas usadas fueron la T de Student y ANOVA, se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. La investigación se realizó de acuerdo a la declaración de Helsinki y fue aprobada por el comité de ética e investigación del hospital. Todos los pacientes (o sus familiares, en el caso de pacientes con encefalopatía hipertensiva) fueron informados del estudio, de su diagnóstico y las opciones terapéuticas disponibles en el hospital, así como de riesgo de retrasar el tratamiento, y dieron su consentimiento para ser incluidos en la investigación.

Resultados

Las características basales de los pacientes se enlistan en el cuadro II.

De los 20 pacientes tres (15%) respondieron con la primera aplicación, y 17 (85%) requirieron una segunda dosis. (T/A inicial $193 \pm 9/123 \pm 5.4$

final $154 \pm 7.1/92.5 \pm 6.2$ mm Hg $p < 0.005$), la PAM disminuyó un promedio de 23% (146.6 ± 8 a 113 ± 5 mm Hg $p < 0.005$). Los tres pacientes que se controlaron con la primera aplicación lo hicieron en un promedio de 10 minutos. Todos los pacientes lograron controlar sus cifras de presión arterial en los primeros 30 minutos, manteniendo tales valores durante todo el estudio (Figura 1). Ningún enfermo requirió algún otro medicamento, no hubo fallas al tratamiento.

En todos los pacientes tanto el electrocardiograma de ingreso como el realizado a la media hora fueron normales, llamando la atención encontrar en el segundo estudio, disminución de la frecuencia cardiaca de 13.5% en promedio (97 ± 15 a 84 ± 14 latidos por minuto, $p < 0.005$).

Ningún paciente refirió fenómenos secundarios ni presentó hipertensión de rebote o hipotensión grave.

Cuadro II. Características basales de los pacientes

Edad	73.9 ± 6.8 años
Sexo (M/F)	8/12
Manifestación de daño a órgano blanco:	
Encefalopatía hipertensiva	12
Hemorragia cerebral	4
Edema agudo pulmonar	3
Papiledema	1

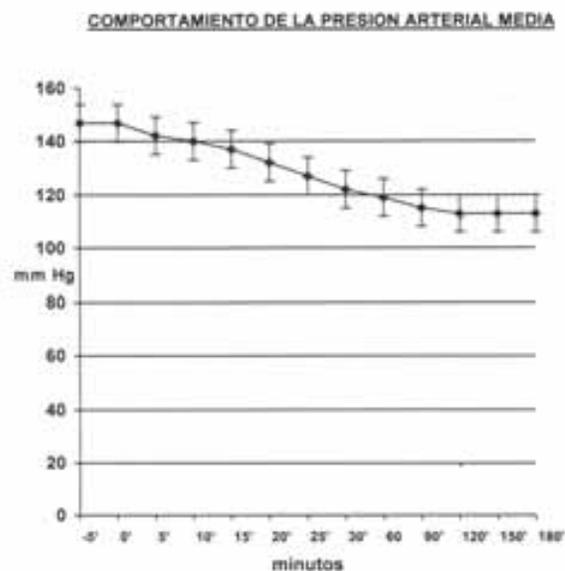


Figura 1.

Discusión

En este estudio encontramos que el dinitrato de isosorbide en nebulizador administrado por la mucosa oral es una opción eficaz y segura para el manejo de las emergencias hipertensivas en el paciente anciano. La reducción rápida y sostenida de la PAM permite proteger a los órganos de choque del daño hipertensivo, mientras que al hacerlo en forma gradual se evita la presencia de fenómenos secundarios y/o hipotensión marcada que pueda ocasionar hipoperfusión tisular,³ aunque este no es un reporte aleatorizado y comprende pocos pacientes.

No se incluyó un grupo control porque -al igual que otros centros de nuestro país- no se dispuso de fármacos intravenosos en el hospital, aunado a los buenos resultados observados en adultos jóvenes con esta preparación de dinitrato de isosorbide,^{6,7} y a que el uso de nifedipina sublingual tiene un riesgo muy elevado en este grupo de edad.⁴

Se administró vía mucosa oral el dinitrato de isosorbide, debido a que el uso de esta vía para la absorción de medicamentos con fines cardiovasculares ha mostrado ventajas como la rapidez de absorción, distribución efectiva en el plasma (equiparable a la vía intravenosa), y su facilidad de administración.⁸ Aunque esta presentación del fármaco tiene una vida media de aproximadamente 2 a 3 horas,⁶ algunos autores reportan que el efecto de la primera dosis del dinitrato de isosorbide puede perdurar por 6 a 8 horas,⁵ tal duración del efecto antihipertensivo la hemos encontrado al manejar emergencias hipertensivas con esta preparación de dinitrato de isosorbide en adultos jóvenes y en mujeres con preeclampsia,^{6,9} ello explicaría la ausencia de hipertensión de rebote, sin embargo, dada la posibilidad de patología vascular en estos pacientes, que puede interferir con el efecto vasodilatador del ON,¹⁰ se decidió por seguridad de los pacientes, detener en ellos el estudio a las 3 horas e iniciar la terapia antihipertensiva de base en ese momento.

Los nitratos reducen la precarga y aumentan el flujo de sangre oxigenada al territorio coronario, reduciendo las demandas de oxígeno, estos cambios hemodinámicos se acompañan de taquicardia refleja,⁵ pero nosotros hemos encontrado una disminución significativa de la frecuencia cardíaca después de administrar el isosorbide en nebulizador,

tanto en este trabajo como en los previos.^{6,7,9} Este hecho se ha descrito al manejar las crisis hipertensivas con nitroglicerina, y aunque no sabemos con certeza la razón de esto, pudiera deberse a la estabilización del descontrol hemodinámico ocasionado por la propia crisis. Otra explicación posible es que el aumento en la postcarga que suele acompañar a estas patologías induzca una reducción del gasto cardíaco y taquicardia refleja, la reducción de la postcarga ocasionada por el isosorbide mejoraría el gasto cardíaco y disminuiría la frecuencia cardíaca.⁶

El tratamiento de las crisis hipertensivas en el anciano debe incluir la evaluación y mantenimiento de la función e integridad de los órganos blanco, además al planificar el manejo de estas situaciones debe tenerse en cuenta que en los pacientes hipertensos la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral se encuentra desplazado hacia márgenes de PAM entre 85 y 150 mm Hg (comparado con 50-70 mm Hg en normotensos), la consecuencia clínica de este hecho es que si la presión arterial se reduce rápidamente, disminuye el flujo cerebral, lo que en un paciente anciano puede resultar en daño cerebral isquémico.¹¹ Por ello, para evitar efectos adversos deben evitarse descensos bruscos de la presión arterial, la reducción de las cifras de presión arterial media debe ser gradual, como la observada en este estudio.²

Es interesante destacar la ausencia de fenómenos secundarios, especialmente la cefalea, la cual es común con otras presentaciones del dinitrato de isosorbide.⁵ Lo que puede deberse a que nosotros usamos dosis menores del fármaco (1.25 a 2.5 mg) a las utilizadas normalmente (5 a 10 mg) con otras presentaciones del mismo, o quizá a que más que una vasodilatación brusca y pronunciada, lo que el dinitrato de isosorbide produce es la cesación del vasoespasmo,⁶ este aspecto requiere confirmación posterior.

En la fisiopatología de las emergencias hipertensivas del anciano predomina el vasoespasmo sobre la sobrecarga de volumen, por lo que en su manejo deberá procurarse la vasodilatación; se ha recomendado hacerlo en este grupo de edad con donadores de óxido nítrico de administración intravenosa como la nitroglicerina y el nitroprusiato,² la poca disponibilidad de tales fármacos en los servicios de urgencia en nuestro medio, con la consecuente poca familiaridad del personal que ahí labora

con su uso, obliga a buscar alternativas como esta formulación de dinitrato de isosorbide, un donador de óxido nítrico de rápido inicio de acción, que nuestro grupo ha utilizado con eficacia y seguridad en el manejo de las emergencias hipertensivas.^{6,7}

En conclusión, en nuestro estudio el dinitrato de isosorbide en nebulizador fue efectivo y bien tolerado en el tratamiento de las emergencias hipertensivas en el anciano. El fármaco disminuye la presión arterial en forma rápida pero gradual y de forma sostenida (durante 3 horas), sin ocasionar reacciones adversas ni favorecer isquemia tisular, y sin fallas al tratamiento, por lo que aunado a la facilidad de su administración, parece ser una alternativa segura y eficaz a los fármacos parenterales cuando éstos no están disponibles, para el manejo de los pacientes ancianos con una emergencia hipertensiva.

Referencias

1. **Hirschi MM.** Guidelines for the drug treatment of hypertensive crises. *Drugs* 1995;50:991-1000.
2. **Thacker HL, Jahnigen OW.** Managing hypertensive emergencies and urgencies in the geriatric patient. *Geriatrics* 1991;46:26-37.
3. **Kaplan N.** Management of hypertensive emergencies. *Lancet* 1994;334:1335-1338.
4. **Vidt DG, Borazanian RA.** Calcium channel blockers in geriatric hypertension. *Geriatrics* 1991;46:28-38.
5. **Rhadani U, Opie L.** Nitrates. In *Drugs for the heart* Opie L. (ed). Sanders 4a ed. Philadelphia, 1995, PP 33-51.
6. **Rubio AF, Vargas G, Lozano JJ, Narváez JL, Rodríguez L, Caballero FJ.** Isosorbide aerosol: an option for the management of hypertensive crises. *Angiology* 1999;50:137-142.
7. **Rubio AF, Vargas G, Rodríguez L, Lozano JJ, Trejo N.** Valoración de tres fármacos para el manejo no parenteral de las crisis hipertensivas. *Med Int Mex* 1998;14:89-92.
8. **Landau A, Eberhardt R, Frishman W.** Intranasal delivery of cardiovascular agents; An innovative approach to cardiovascular pharmacotherapy. *Am Heart J* 1994;127:1594-1599.
9. **Vargas G, Salmeron I, Sánchez AR, Jiménez AL, Rubio AF.** Eficacia del isosorbide en aerosol en el manejo de la crisis hipertensiva de la preeclampsia severa. *Ginecol Obstet Mex* 1998;66:316-319.
10. **Lozcalzo J, Welch G.** Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1995;38:87-104.
11. **Barry DI.** Cerebrovascular aspects of antihypertensive treatment. *Am J Cardiol* 1989;63:14C-18C.

Instituto Nacional de Salud Pública / The Johns Hopkins University

Quinto Programa Anual de Verano en Salud Pública y Epidemiología

31 al 25 de agosto del 2000

Informes

Coordinación Ejecutiva del Programa de Verano. Instituto Nacional de Salud Pública. Av. Universidad No. 655, primer piso, cubículo 132, Col. Sta. María Ahuacatitlán, C.P. 062508, Cuernavaca Mor. Tel/Fax: +52 (7) 311-01-11 ext. 3010 y 2610.

e-mail verano@insp3.insp.mx
jlvalen@insp3.insp.mx

Sociedad Médica del Hospital Angeles del Pedregal.

V Curso Internacional.

Avances en Ortopedia Pediátrica. "Dr. José de Jesus Larrondo Casas."

Auditorio de la Unidad de Congresos del Hospital Angeles del Pedregal 6,7 y 8 de julio del 2000

Informes

Camino a Sta. Teresa 1055, Héroes de Padierna, Delegación Contreras, C.P. 10700, México, D.F.
Tes: 56-52-34-40 56-85-54-61