



## Respuestas a dosis únicas de nifedipina por vía oral o sublingual y al captopril sublingual en la hipertensión severa sintomática.

ALBERTO S. VILLAMIL, RICARDO A. SARMIENTO\*, JULIO J. BLUGUERMAN, ALFREDO C. PIOMBO

División Cardiología, Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich", Buenos Aires

\* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Dirección para separatas: Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich", División Cardiología, Av. Almirante Brown 240, (1155), Capital Federal, Argentina

Se evaluó la respuesta terapéutica inmediata en 36 pacientes hipertensos severos sintomáticos, randomizados en tres grupos de tratamiento de doce pacientes cada uno, con nifedipina (N) 10 mg por vía oral (vo), 10 mg por vía sublingual (vs) y captopril (C) 25 mg por vs. Se realizaron controles de tensión arterial (TA) y frecuencia cardíaca (FC) basal y a los 5, 10, 15, 30, 45, 60, 80 y 120 minutos de la administración del fármaco. La TA y la FC fue similar en los tres grupos. La TA sistólica supina descendió con la N vs de  $210,9 \pm 25,9$  a  $164,1 \pm 13$  mmHg ( $p < 0,001$ ), con la N vo de  $213,3 \pm 20,8$  a  $167 \pm 10,5$  mmHg ( $p < 0,001$ ) y con el C vs de  $210,7 \pm 25$  a  $177 \pm 30,9$  mmHg ( $p < 0,02$ ). La TA diastólica supina disminuyó con la N vs de  $128 \pm 6,3$  a  $101,1 \pm 6,6$  mmHg ( $p < 0,001$ ), con la N vo de  $129,1 \pm 9,6$  a  $103,1 \pm 9,8$  mmHg ( $p < 0,001$ ) y con el C vs de  $130,2 \pm 8,1$  a  $107 \pm 11,8$  mmHg ( $p < 0,001$ ). En posición ortostática la TA sistólica se redujo con la N vs de  $213,7 \pm 32,1$  a  $168 \pm 16,1$  mmHg ( $p < 0,001$ ), con N vo de  $212,3 \pm 25,5$  a  $160,1 \pm 18$  mmHg ( $p < 0,001$ ) y con C vs de  $201 \pm 27,6$  a  $170,3 \pm 26,9$  mmHg ( $p < 0,05$ ). La TA diastólica de pie descendió con N vs de  $131 \pm 7,9$  a  $106 \pm 7,3$  mmHg ( $p < 0,001$ ), con N vo de  $133,2 \pm 12,6$  a  $102,3 \pm 12,7$  mmHg ( $p < 0,001$ ) y con C vs de  $136,3 \pm 9,4$  a  $111,1 \pm 11,6$  mmHg ( $p < 0,001$ ). El comienzo de acción para la N vs se observó a los 10', en tanto que con la N vo y el C vs lo fue a los 15'. La acción máxima se alcanzó a los 45, 60 y 90 minutos respectivamente. No hubo variaciones significativas en la FC. Se observó un mayor número de efectos colaterales (cefaleas, rubor o palpitations) con la N vs, en tanto que no se detectó ningún caso con el C vs. Tanto la N como el C mostraron ser drogas seguras y efectivas en el tratamiento de la hipertensión ar-

terial severa. La N vo descendió la TA en forma más gradual y con menos efectos colaterales que por vs. Por su parte, el C vs redujo la TA sin provocar efectos colaterales, aunque con una acción discretamente menor.

Siendo la crisis hipertensiva un cuadro clínico que frecuentemente se presenta ante el médico y que debe ser resuelto en distintos ámbitos (consultorio, salas de guardia, dispensarios, etc.), donde drogas de uso IV como el diazóxido o el nitroprusiato de sodio pueden ser de difícil control, es necesario disponer de esquemas terapéuticos alternativos igualmente efectivos y de fácil administración.

En trabajos previos distintos autores<sup>1-8</sup> han comprobado la eficacia de la drogas antagonistas del calcio (nifedipina) y de los inhibidores de la enzima convertidora (captopril) en el tratamiento de la hipertensión severa y de las crisis hipertensivas. En base a ello nuestro grupo decidió analizar la respuesta a tres esquemas diferentes para el manejo farmacológico de los pacientes hipertensos severos sintomáticos. Los mismos fueron: 1) nifedipina 10 mg por vía sublingual; 2) nifedipina 10 mg por vía oral; y 3) captopril 25 mg por vía sublingual, comparando efectividad, rapidez de acción y desarrollo de efectos colaterales.

### MATERIAL Y METODO

Se estudió a un grupo de 36 pacientes consecutivos (15 hombres y 21 mujeres), con una edad promedio de 52,06 años (rango entre 38 y 68 años), todos ellos hipertensos severos con tensión arterial diastólica (TAD) de 120 mmHg o mayor al momento de la consulta, registrada luego de 5 minutos de reposo en decúbito supino. En todos los casos se trató de individuos que presentaban uno

o más de los siguientes síntomas: cefaleas: 28; mareos: 4; palpitaciones: 4; precordialgia: 3; epistaxis: 1; parestesias: 1; acúfenos: 1; encefalopatía hipertensiva: 1, e hipertensión maligna: 1.

Diecinueve de los 36 pacientes recibían medicación antihipertensiva previa que incluía una o más de las siguientes drogas: diuréticos: 13; beta-bloqueantes: 7; inhibidores de la enzima convertidora: 1; antagonistas del calcio: 4; vasodilatadores: 4, y drogas alfaestimulantes centrales: 3.

Fueron excluidos para el estudio las mujeres embarazadas o con posibilidad cierta de estarlo y los portadores de enfermedades concomitantes graves, infarto agudo de miocardio en etapa aguda (hasta los 3 meses) o accidente cerebrovascular reciente.

Los 36 pacientes fueron distribuidos al azar según un código de randomización previamente establecido en los tres grupos de tratamiento: nifedipina en dosis de 10 mg por vía oral o sublingual (SL) o bien con captopril en dosis de 25 mg por vía SL. Se realizaron controles de la tensión arterial (TA) y de la frecuencia cardíaca basales (promedio de dos registros tomados con un intervalo de 5 minutos, en ambos casos en posición supina y de pie) y a los 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos de administrado el fármaco, también en ambas posiciones.

La administración de la droga fue practicada por personal auxiliar, ignorando el observador la droga y la vía utilizadas.

Dada la condición de los pacientes no se realizaron controles con placebo.

Cuando se administró captopril, se indicó a los enfermos que retuvieran el comprimido bajo la lengua hasta su total disolución, pudiendo deglutir la saliva cuando ello fuera necesario. Cuando se trató de nifedipina por vía sublingual, sólo se indicó que se retuviera la solución bajo la lengua hasta su total disolución.

La TA se determinó por el método del manguito inflable, considerándose a la TAD como coinciden-

te con la desaparición de los ruidos arteriales (fase 5 de Korotkof).

Si bien se registró detalladamente la medicación previa que pudieran haber recibido los pacientes, la misma no fue considerada como motivo de exclusión.

Todos los enfermos prestaron su conformidad para participar en este estudio.

Los datos así obtenidos fueron interpretados de acuerdo al análisis de varianza por bloques para valorar la respuesta de la TA y la frecuencia cardíaca en cada grupo, y al análisis de varianza de una vía para considerar las diferencias entre grupos. Se estableció como estadísticamente significativa una  $p < 0,05$ .

Con la nifedipina SL se observaron los siguientes efectos colaterales: aparición o incremento de cefalea: 3 casos; rubor facial: 2 casos, y palpitaciones: 1 caso. Con la misma droga pero por vía oral se detectó: rubor facial: 1 caso, y palpitaciones: 1 caso. No se observaron efectos colaterales con la administración de captopril SL.

## RESULTADOS

La TA inicial fue similar en los tres grupos, ya sea en posición supina como de pie. Tampoco se observó diferencias en la frecuencia cardíaca basal (Tabla 1).

Tanto la nifedipina por ambas vías como el captopril SL fueron efectivos, observándose que con la primera, por vía oral, el inicio de la acción se detectó a los 15 minutos y alcanzó su mayor efectividad a los 60 minutos, en tanto que por vía SL la misma comenzó su actividad a los 10 minutos y llegó al efecto máximo a los 45. Por su parte, el captopril fue efectivo desde los 15 minutos (promedio según posiciones), con una acción máxima a los 90 (Tablas 2 y 3).

Medido como porcentaje de descenso de la TA, la nifedipina por vía oral redujo la TAD en posición supina en un  $21 \pm 7,43\%$  ( $p < 0,001$ ) en su máxima acción; la misma droga, pero por

Tabla 1

Valores promedio  $\pm$  1 DS de la tensión arterial sistólica (TAS), diastólica (TAD) y de la frecuencia cardíaca (FC) basales correspondientes a cada grupo de tratamiento. En ningún caso se observan diferencias estadísticamente significativas

	Posición supina			De pie		
	TAS	TAD	FC	TAS	TAD	FC
Nifedipina sublingual	210,9 $\pm$ 25,9	128,0 $\pm$ 6,3	80,9 $\pm$ 12,5	213,7 $\pm$ 32,1	131,0 $\pm$ 7,9	86,7 $\pm$ 11,3
Nifedipina oral	213,3 $\pm$ 20,8	129,1 $\pm$ 9,6	80,0 $\pm$ 12,2	212,3 $\pm$ 25,5	133,2 $\pm$ 12,7	85,0 $\pm$ 12,5
Captopril sublingual	210,7 $\pm$ 25,8	130,2 $\pm$ 8,1	79,0 $\pm$ 8,1	201,0 $\pm$ 27,6	136,3 $\pm$ 9,4	84,8 $\pm$ 5,5





vía SL, la disminuyó en un  $21 \pm 5,34\%$  ( $p < 0,001$ ); y el captopril SL lo hizo en un  $17,83 \pm 7,76\%$  ( $p < 0,001$ ) (Tabla 2).

Comparando las respuestas entre los diferentes grupos no se observaron diferencias significativas en la TAS y TAD en posición supina, ni en la TAD en posición ortostática. En esta última posición, la TAS mostró una respuesta significativamente menor con el captopril que con la nifedipina por vía oral o SL ( $p < 0,05$ ) (Tabla 3). La frecuencia cardíaca no mostró diferencias significativas.

Los Gráficos 1, 2, 3 y 4 ilustran la reducción de la TA, expresada ya sea en valores absolutos en mmHg, o bien como porcentaje de descenso.

Cabe mencionar que el comprimido de captopril se disolvió completamente en un lapso promedio de 8 minutos 40 segundos (rango entre 5 y 11 minutos).

Como en este estudio la medicación previa no fue motivo de exclusión, un paciente que aleatoriamente fue incorporado al grupo de tratamiento con captopril SL recibía desde hacía tres meses medicación crónica con enalapril en dosis de 40 mg/día, pese a lo cual su TA al ingreso era de 208/130 mmHg en posición supina. En este caso no se observó respuesta alguna al captopril SL.

## DISCUSION

Las drogas antagonistas del calcio actúan a nivel arteriolar, donde disminuyen la resistencia vascular y, por ende, la postcarga ventricular izquierda. Tal acción justifica su uso como fármacos antihi-

pertensivos, especialmente desde que Murakami<sup>1</sup> en 1976 y luego Guazzi<sup>3,5</sup> estudiaron sus efectos a corto y largo plazo. Posteriormente se describió su efecto hipotensor agudo cuando era utilizada por vía SL, generalizándose entonces su uso para el tratamiento de las crisis hipertensivas.

Recientemente se comunicó el efecto antihipertensivo agudo observado con el empleo del captopril por vía SL y previamente se había descrito su gran eficacia para el tratamiento de los hipertensos esenciales, solo o asociado a otros compuestos.<sup>6,7</sup>

Los datos obtenidos en nuestro estudio demuestran la eficacia de la nifedipina, ya sea por vía oral o SL, y del captopril por vía SL en el tratamiento de los pacientes hipertensos severos sintomáticos, corroborando los datos aislados previos.

Aunque los tres esquemas empleados fueron útiles para controlar la crisis hipertensiva, cabe realizar los siguientes comentarios:

— Los pacientes que responden adecuadamente a la administración del captopril SL tendrían la ventaja de contar con un sustento fisiopatológico coherente para mantener esta terapéutica a largo plazo por vía oral, solo o asociado a otras drogas.<sup>9-11</sup>

— Si bien la nifedipina por vía SL tiene indudablemente la acción más precoz e intensa, condiciones especialmente importantes en aquellas circunstancias en las que no sólo se requiere un tratamiento efectivo sino también rápido, la misma tiene el inconveniente de ser la que mayor número de

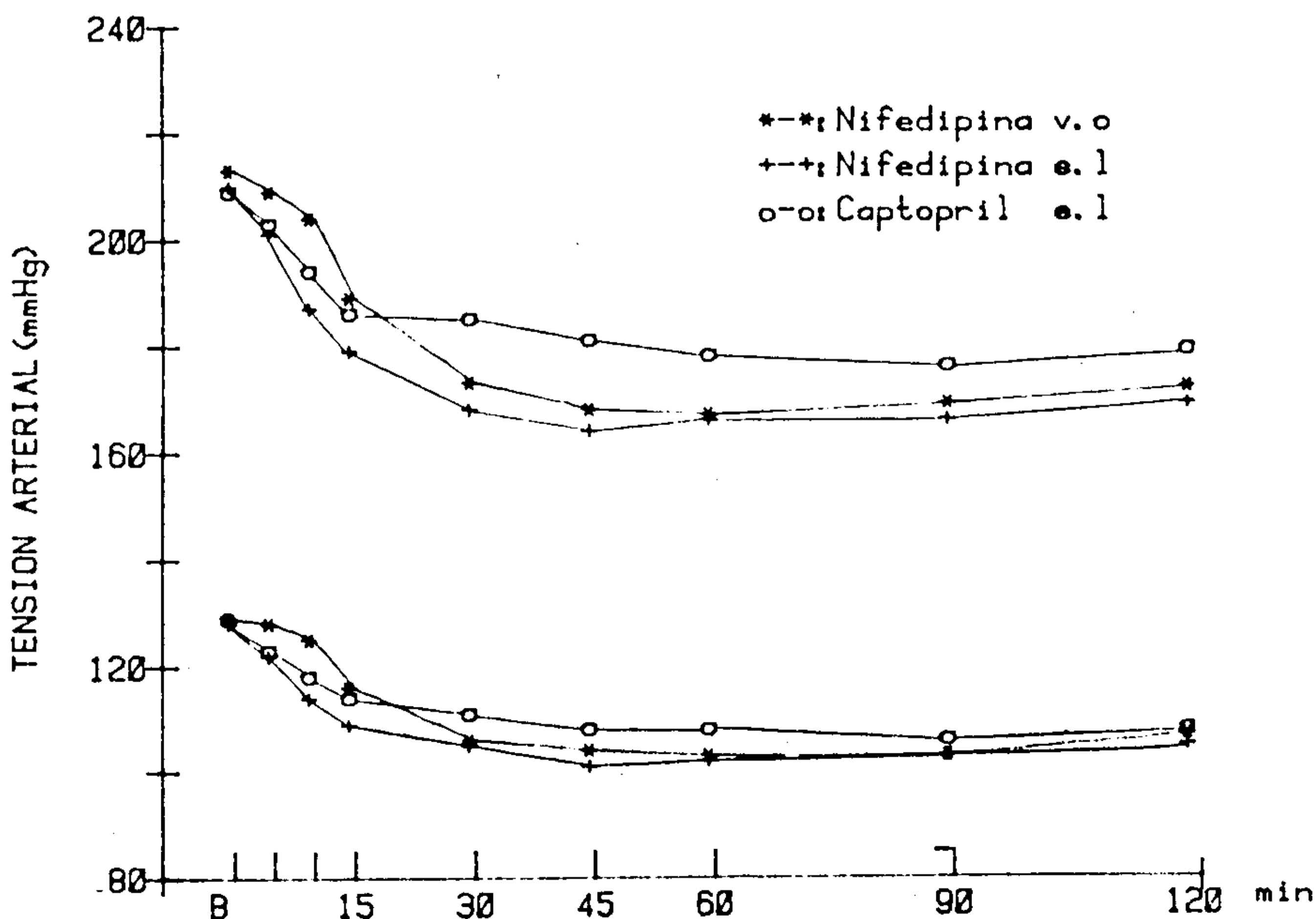


Gráfico 1. Respuesta de la TAS y TAD en posición supina luego de la administración de una dosis de nifedipina oral (10 mg), sublingual (10 mg) o captopril sublingual (25 mg).

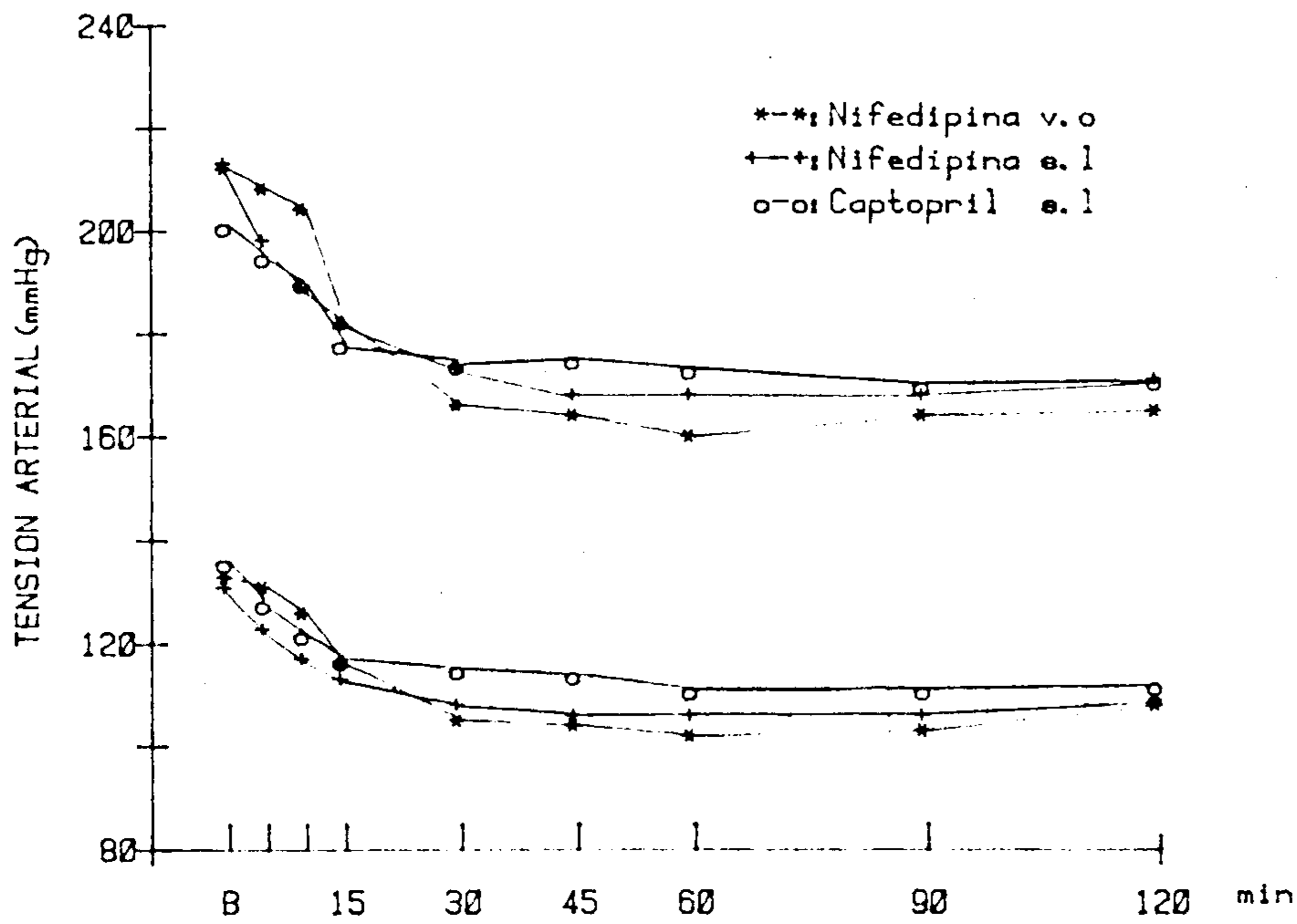


Gráfico 2. Respuesta de la TAS y TAD en ortostatismo luego de la administración de una dosis de nifedipina oral (10 mg), sublingual (10 mg) o captopril sublingual (25 mg).

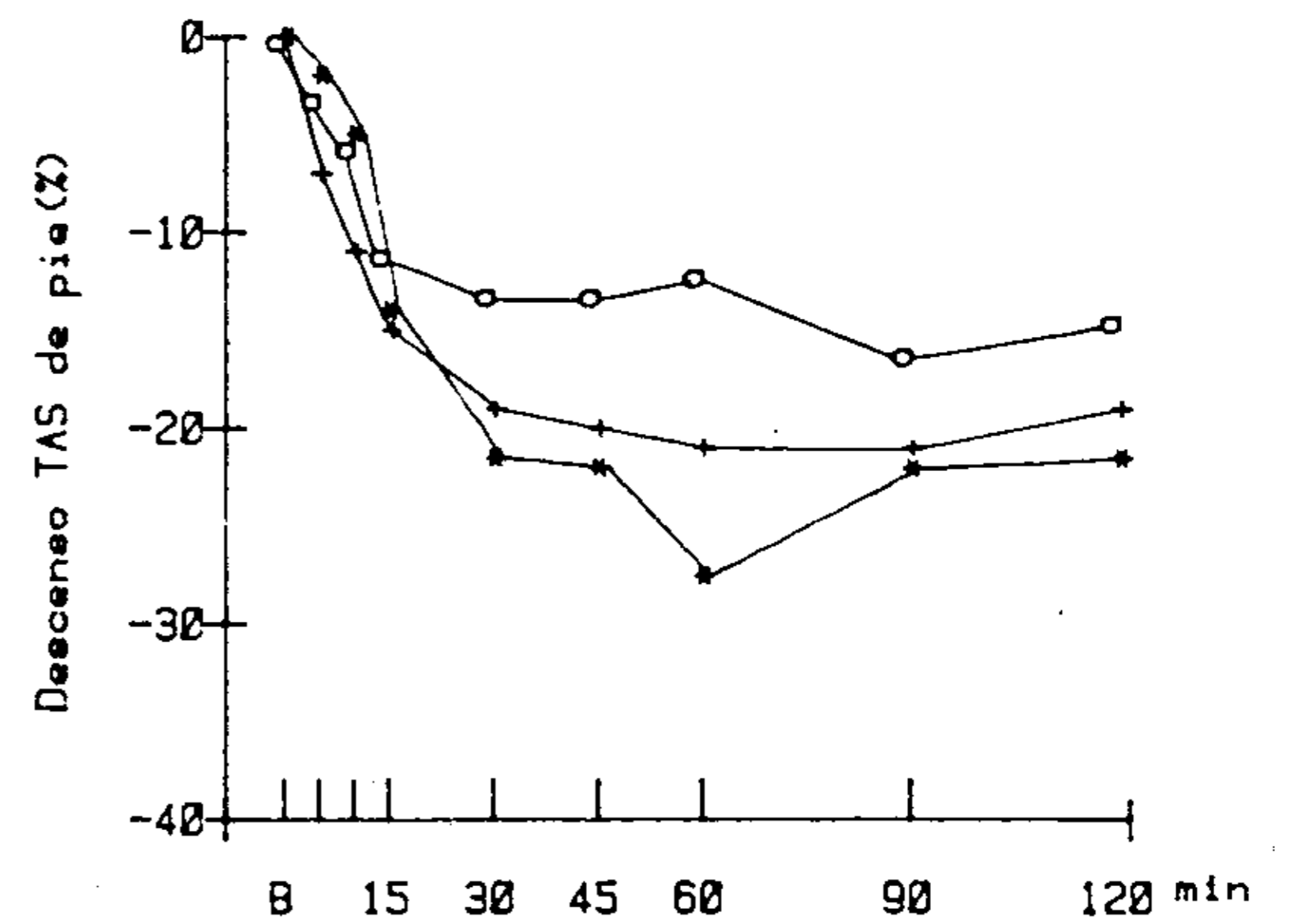
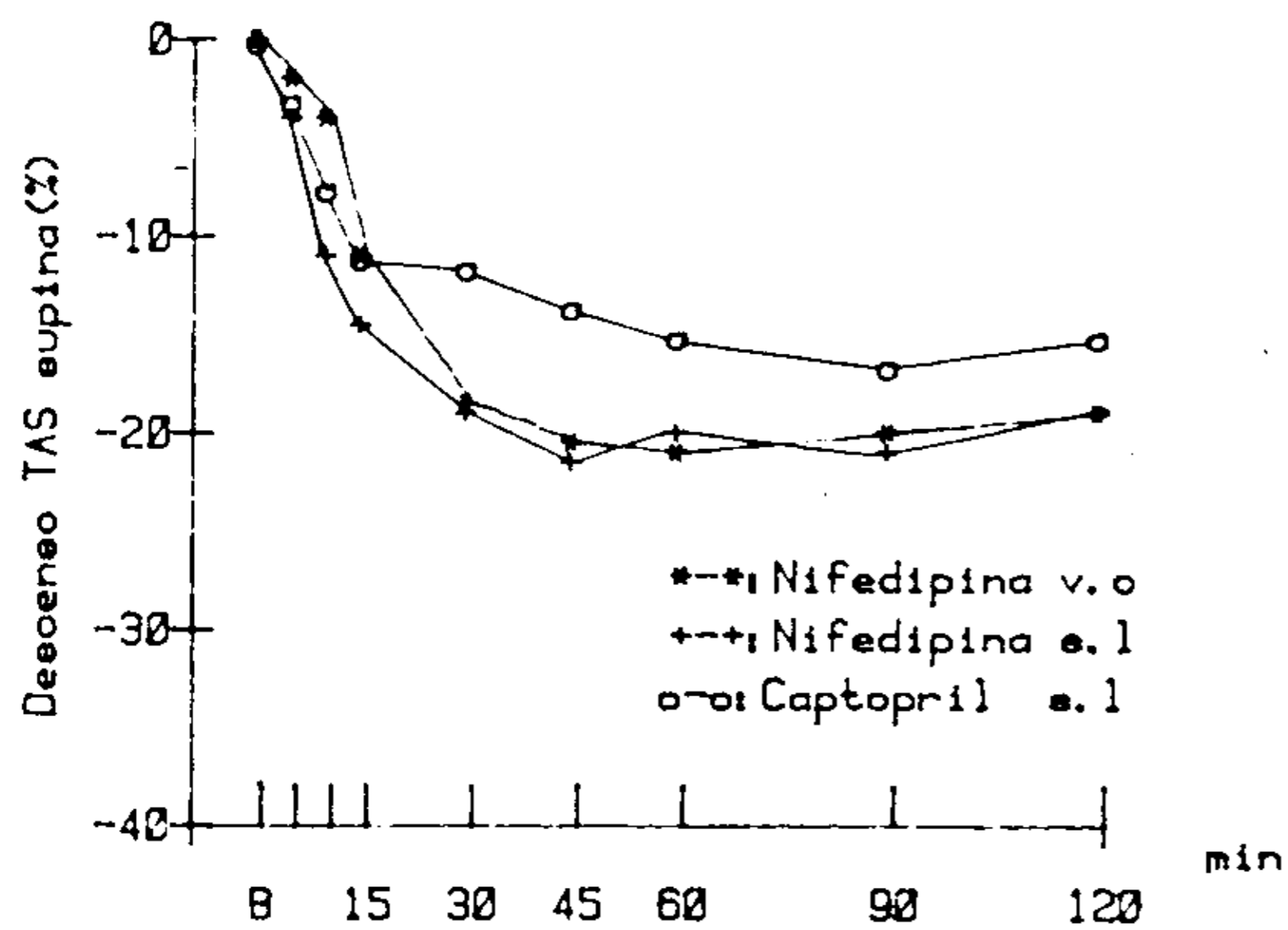
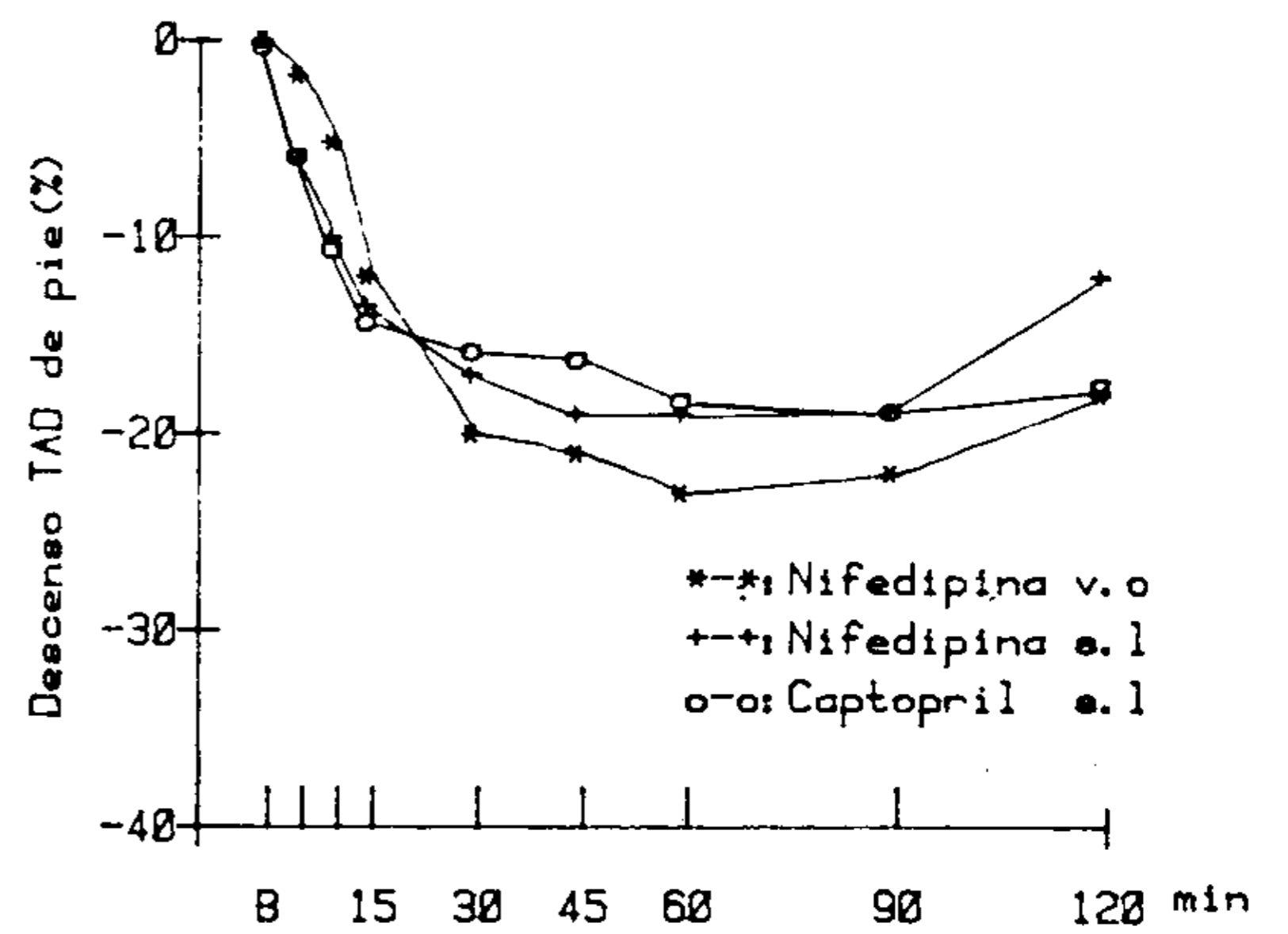
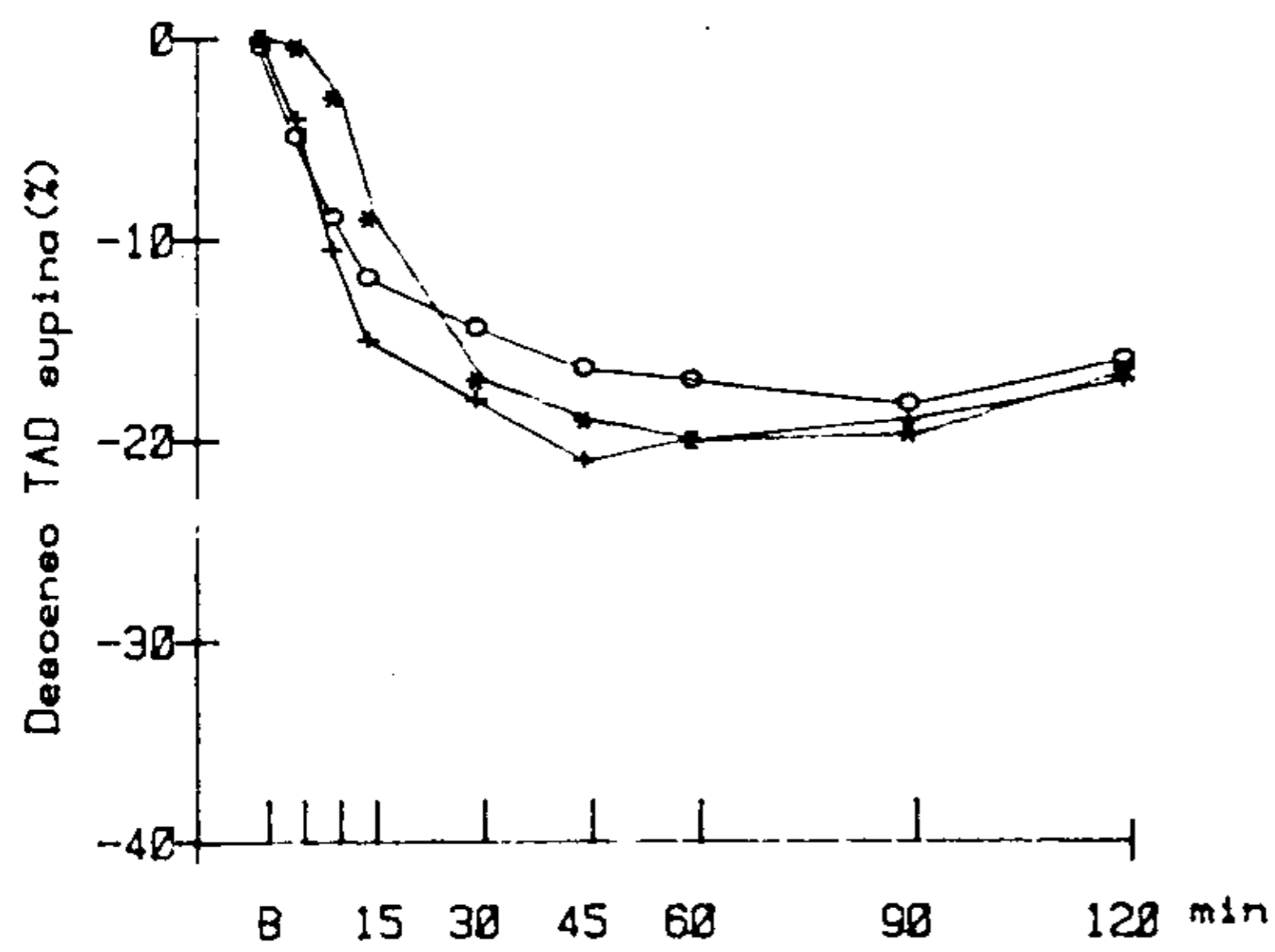


Gráfico 4. Variación porcentual de la TAS y TAD en ortostatismo. La reducción es estadísticamente significativa desde los 10 minutos para la nifedipina SL, a los 15 para la nifedipina oral y a los 15 para el captopril sublingual.

Gráfico 3. Variación porcentual de la TAS y TAD en posición supina. La reducción es estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) a los 10 minutos para la nifedipina SL, a los 15 para la nifedipina oral y a los 15 para el captopril SL.

efectos colaterales provoca y la imposibilidad de continuar un tratamiento crónico por dicha vía.

— Por vía oral la nifedipina redujo la TA en idéntica proporción a la vía SL con la ventaja de hacerlo en forma más gradual y con menores efectos colaterales.

— Finalmente sería de interés que nuevos estudios evaluaran si el tratamiento previo con captopril u otros inhibidores de la enzima convertidora (enalapril, ramipril, etc.) podría reducir la eficacia del captopril SL, al ya estar bloqueado su mecanismo de acción.

#### SUMMARY

*Acute changes in heart rate (HR) and arterial pressure (AP) were evaluated in 36 symptomatic, severe hypertensive patients, after they were randomly divided into 3 different treatment groups: nifedipine (N), 10 mg sublingually; nifedipine, 10 mg orally (O) and captopril (C), 25 mg sublingually (SL). Measures were done in control state and after 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 and 120 minutes after drug intake. Control values were similar in all groups. Systolic and diastolic arterial pressures were reduced by either treatment. In supine and standing positions initial effects were evident 10 minutes after administration of N SL, and 15 minutes after N O and C SL. Peak effect was registered at 45, 60 and 90 minutes respectively. Supine systolic AP was reduced:  $210.9 \pm 25.9$  to  $164 \pm 13$  mmHg ( $p < 0.001$ ) with N SL;  $213.3 \pm 20.8$  to  $167 \pm 10.5$  mmHg ( $p < 0.001$ ) with N O and  $210.7 \pm 25.8$  to  $177 \pm 30.9$  mmHg ( $p < 0.02$ ) with C SL. Supine diastolic AP was also reduced:  $128 \pm 6.3$  to  $101.1 \pm 6.6$  mmHg ( $p < 0.001$ ) with N SL;  $129.1 \pm 9.6$  to  $103.1 \pm 9.8$  mmHg ( $p < 0.001$ ) with N O and  $130.2 \pm 8.1$  to  $107 \pm 11.8$  mmHg ( $p < 0.001$ ) with C SL. Similar changes were observed in standing position. Systolic orthostatic AP was also reduced:  $213.7 \pm 32.1$  to  $168 \pm 16.1$  mmHg ( $p < 0.001$ ) with N SL;  $212.3 \pm 25.5$  to  $160.1 \pm 18$  mmHg ( $p < 0.001$ ) with N O and  $201 \pm 27.6$  to  $170.3 \pm 26.9$  mmHg ( $p < 0.05$ ) with*

*C SL. Diastolic AP was reduced:  $131 \pm 7.9$  to  $106 \pm 7.3$  mmHg ( $p < 0.001$ ) with N SL;  $133.2 \pm 12.6$  to  $102.3 \pm 12.7$  mmHg ( $p < 0.001$ ) with N O and  $136.3 \pm 9.4$  to  $111.1 \pm 11.6$  mmHg ( $p < 0.001$ ) with C SL. There were no changes in HR during the observation period in any group. Mild although frequent side effects were observed with N SL (headaches, palpitations or rush) and were absent in the C group. The N O group had a more gradually reduction of the AP with lesser collateral effects than SL route. These were null with C but its hypotensive effects were somewhat lower.*

#### BIBLIOGRAFIA

1. Murakami M, Murakami E, Takekoski N: Antihypertensive effect of 4 (2-nitrophenyl)-2,6 dimethyl 1,4-dihydro-pyridine 3,5 dicarbonic acid dimethiester (nifedipine) (Bay-a 1040) a new coronary dilator. *Jap Heart J* 13: 128, 1972.
2. Beer N, Gallegos I, Cohen A, Klein N, Sonnenblik E, Frisman W: Efficacy of sublingual nifedipine in the acute treatment of systemic hypertension. *Chest* 79: 571, 1981.
3. Guazzi MD, Fiorentini C, Olivari MT, Bartorelli A, Necchi G, Polese A: Short and long-term efficacy of a calcium antagonist agent (nifedipine) combined with methyldopa in the treatment of severe hypertension. *Circulation* 61: 913, 1980.
4. d'Oliveira J, Calderón NR, Garcilazo E, Patricio J, Tenreyro E: Hemodynamic changes after a single dose of nifedipine. In: Jantene AD, Lichtlen P (eds): New therapy of ischemia heart disease: proceedings of the Third International Adalat Symposium. Amsterdam. *Escrpta Medica* 69: 75, 1976.
5. Guazzi MD, Olivari MT, Polese A, Fiorentini C, Magrini F, Moruzzi P: Nifedipine. A new antihypertensive with rapid action. *Clin Pharmacol Ther* 22: 528, 1977.
6. Tschollar W, Belz GG: Sublingual captopril in hypertensive crisis. *Lancet* 2: 34, 1985.
7. Haugler-Klevene JH: Captopril in hypertensive crisis. *Lancet* 2: 732, 1985.
8. Haugler-Klevene JH: Comparison of sublingual captopril and nifedipine. *Lancet* 1: 219, 1986.
9. Case D, Atlas SA, Laragh JM, Sealey JE, Sullivan PA, McKisntry DH: Clinical experience with blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system by an oral converting-enzyme inhibitor (SO 14225 Captopril) in hypertensive patients. *Prog Cardiovasc Dis* 21: 195, 1978.
10. Bravo EL, Tarazi RC: Converting-enzyme inhibition with an orally active compound in hypertensive man. *Hypertension* 1: 39, 1979.
11. Brunner H, Gravas H, Waeber B, Kershaw GR, Turini GA, Vukovich RA, McKisntry DH, Gavras I: Oral angiotensin-converting-enzyme inhibitor in long-term treatment of hypertensive patients. *Ann Inter Med* 90: 19, 1979.